DEGRADACIÓN DE IRAK4 POR MEDIO DE UNA CONJUGACIÓN DE INHIBIDORES DE IRAK4 CON EL LIGANDO DE LIGASA E3 Y MÉTODOS DE USO

Campo de la Invención

[0001] En el presente documento se dan a conocer nuevos compuestos bifuncionales formados por medio de la conjugación de fracciones de inhibidores de IRAK4 con fracciones de ligando de ligasa E3, que funcionan para reclutar las proteínas dirigidas a la ligasa de ubiquitina E3 para su degradación, y métodos de preparación y usos de los mismos.

Antecedentes de la Invención

[0002] La quimera de dirección de proteólisis (PROTAC, por sus siglas en inglés) consiste en dos moléculas de enlace a proteínas enlazadas de una forma covalente: una capaz de involucrar a una ligasa de ubiquitina E3, y la otra que se enlaza a la proteína de interés (POI, por sus siglas en inglés), un blanco destinado a la degradación (Sakamoto K M et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 2001, 98: 8554-9.; Sakamoto K. M. et al., Methods Enzymol. 2005; 399: 833‑847). En lugar de inhibir la actividad enzimática de la proteína blanco, el reclutamiento de la ligasa E3 hacia las proteínas específicas no deseadas da como resultado la ubiquitinación y la posterior degradación de la proteína blanco por medio del proteasoma. Todo el proceso de ubiquitinación y degradación proteasómica se conoce como la vía de ubiquitina-proteasoma (UPP, por sus siglas en inglés) (Ardley H.et al., Essays Biochem. 2005, 41, 15-30; Komander D. et al., Biochem. 2012, 81, 203−229; Grice G. L. et al., Cell Rep. 2015, 12, 545-553; Swatek K. N. et al., Cell Res. 2016, 26, 399−422; Lydia M. et al., ACS Infect. 2019, 5, 12, 2105-2117). Los proteasomas son complejos de proteínas que degradan las proteínas innecesarias, mal plegadas o anormales en pequeños péptidos y aminoácidos para mantener la salud y la productividad de las células. Las ligasas de ubiquitina, que también se denominan como ligasas de ubiquitina E3, catalizan de un modo directo la transferencia de ubiquitina a partir de la E2 hasta la proteína blanco para su degradación. Aunque el genoma humano codifica más de 600 ligasas E3 putativas, solo un número limitado de ligasas de ubiquitina E3 han sido ampliamente aplicadas por la tecnología PROTAC de molécula pequeña: cereblon (CRBN), Von Hippel-Lindau (VHL), homólogo de doble minuto 2 de ratón (MDM2) e inhibidor celular de la proteína de apoptosis (cIAP) (Philipp O. et al., Chem. Biol. 2017, 12, 2570-2578), proteína recombinante del dedo anular humano 114 (RNF114) (Spradlin, J. N. et al, Nat. Chem Biol. 2019, 15, 747-755) y DDB1 y factor 16 asociado con CUL4 (DCAF16) (Zhang, X. et al. Nat. Chem. Biol. 2019, 15, 737-746). Por ejemplo, cereblon (CRBN) forma un complejo de ligasa de ubiquitina E3 con la proteína de enlace al ADN dañado 1 (DDB1) y Cullin-4A (CUL4A) para ubiquitinar una serie de otras proteínas seguida de la degradación a través de los proteasomas. (Yi-An Chen, et al., Scientific Reports 2015, 5, 1-13). Los fármacos inmunomoduladores (IMiD), los que incluyen la talidomida, la

lenalidomida y la pomalidomida, funcionan como promotores monovalentes de los PPI por medio de su enlace a la subunidad de cereblon (CRBN) del complejo de ligasa E3 CRL4ACRBN y el reclutamiento de las proteínas de neosustrato. (Matyskiela, M. E. et al., Nat Chem Biol 2018, 14, 981-987). Como una consecuencia, la capacidad de la talidomida y sus derivados para reclutar el CRBN se ha aplicado ampliamente en los estudios relacionados con las quimeras de dirección de proteólisis (PROTAC) (Christopher T. et al. ACS Chem. Biol. 2019, 14, 342-347; Honorine L. et al, ACS Cent. Sci. 2016, 2, 927-934). Las PROTAC tienen un gran potencial para eliminar los blancos proteicos que son "no farmacológicos" por medio de los inhibidores tradicionales o que son proteínas no enzimáticas. (Chu T T. et al., Cell Chem Biol. 2016; 23: 453-461. Qin C. et al., J Med Chem 2018; 61: 6685-6704. Winter G E. et al., Science 2015; 348: 1376-1381). En los últimos años, las PROTAC como moduladores útiles que promueven las degradaciones selectivas de una amplia gama de las proteínas blanco se han reportado en los estudios antitumorales. (Lu J. et al., Chem Biol. 2015; 22 (6): 755-763; Ottis P. et al., Chem Biol. 2017; 12 (4): 892-898.; Crews C. M. et al., J Med Chem. 2018; 61 (2): 403‐404; Neklesa T. K. et al., Pharmacol Ther. 2017, 174: 138-144.; Cermakova K. et al., Molecules, 2018; 23 (8); An S. et al., EBioMedicine, 2018; Lebraud H. et al., Essays Biochem. 2017; 61 (5): 517-527.; Sun Y. H. et al., Cell Res. 2018; 28: 779-81; Toure M. et al., Angew Chem Int Ed Engl. 2016; 55 (6): 1966-1973; Yonghui Sun et al., Leukemia, volumen 33, páginas 2105-2110 (2019); Shaodong Liu et al., Medicinal Chemistry Research, volumen 29, páginas 802-808 (2020); y se han dado a conocer o se han discutido en las publicaciones de patentes, por ejemplo, US 20160045607, US 20170008904, US 20180050021, US 20180072711, WO 2002020740, WO 2014 108452, WO 2016146985, WO 2016149668, WO 2016197032, WO 2016197114, WO 2017011590, WO 2017030814, WO 2017079267, WO 2017182418, WO 2017197036, WO 2017197046, WO 2017197051, WO 2017197056, WO 2017201449 y WO 2018071606.

[0003] Las cinasas asociadas al receptor de interleucina-1 (IRAK1, IRAK2, IRAK3 e IRAK4) son cinasas de serina-treonina que regulan las respuestas innatas inmunes e inflamatorias. Además de llevar a cabo las funciones normales de la cinasa, IRAK4 tiene funciones de andamiaje de las proteínas y regula la señalización corriente abajo a través del complejo de las proteínas midosoma. Las activaciones de los TLR o de los IL-1R inician la dimerización del receptor y reclutan la proteína adaptadora de la respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (MyD88) a través de sus dominios intracelulares. MyD88 recluta además IRAK4 e IRAK1/2 para formar un complejo multiproteico, el midosoma.

[0004] La interacción de MyD88 e IRAK4 recluta primero IRAK-1 preformado. A continuación, IRAK4 fosforila y activa IRAK-1. La IRAK-1 activada por completo recluta el complejo de TRAF6-TAK1-TAB-1/2. La TAK-1 activada fosforila las cascadas de señalización corriente abajo, en donde se incluyen la cinasa IκB (IKK) - factor nuclear κB (NF-κB) y las MAPK tales como la cinasa N-

terminal c-Jun (JNK) y p38, lo que lleva a la producción de las citoquinas proinflamatorias (las que incluyen IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, TNF). Estas vías de señalización tienen una función crucial tanto en la respuesta inmunitaria innata como en la inmunidad adaptativa (Elizabeth L. et al., *Eur. J. Immunol.* 2008, 38, 3, 870-876).

[0005] La función proinflamatoria de IRAK4 se ha demostrado con estudios de ratones muertos con la cinasa IRAK4 (W. Michael S., et al., ACS Med. Chem. Lett. 2015, 6, 942-947). Los ratones que poseen este genotipo son resistentes a la inflamación articular en varios modelos de artritis de roedores. (Koziczak-Holbro et al, 2009*, Arthritis & Rheumatism*). La deficiencia de IRAK4 mejora la actividad de la enfermedad en múltiples modelos animales de RA. Además, se ha identificado una pequeña población humana deficiente en IRAK4. Se observó una reducción de las expresiones de las citoquinas proinflamatorias de los macrófagos, y una reducción de la inflamación y la migración de los fibroblastos tales como los sinoviocitos. Las células de estos pacientes tienen respuestas deterioradas a la estimulación del receptor ILR/TLR. No se observaron infecciones virales, fúngicas o parasitarias graves en esos pacientes adultos (Gosu, V. et al*., Sci Rep 4*, 2014, 5748; Shichijo K. et al., *Pediatrics International*, 2015). Estos datos en roedores y humanos implican que un inhibidor de IRAK4 podría modular la producción de las citoquinas inflamatorias clave y las patologías inducidas por citoquinas.

[0006] Sin embargo, hay informes de que la inhibición farmacológica de IRAK4 no dio como resultado la inhibición de IL-6 y TNF-α a pesar de que se redujeron los niveles de fosforilación de IRAK4 en los fibroblastos dérmicos humanos estimulados por IL-1β, lo que sugiere que la actividad de la cinasa puede no ser el único factor en ciertos tipos de células (O'Neill, L. A. *Immunol. Rev.* 2008, 226, 10-8; Nunes J., et al. *ACS Med. Chem. Lett.* 2019, 10, 1081). Por lo tanto, la eliminación de la función de andamiaje de IRAK4 además de la inhibición de las actividades de cinasa puede ofrecer un mejor resultado terapéutico. En este sentido, las PROTAC que se dirigen a IRAK4 pueden servir como una estrategia potencial para dirigirse tanto a la actividad de la cinasa IRAK4 como a la función de andamiaje. Las PROTAC de IRAK4 podrían conducir en última instancia a nuevas oportunidades terapéuticas para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, inflamatorias y oncológicas. Las siguientes patentes han dado a conocer o han discutido las PROTAC de IRAK4: WO 2019133531, US 20190192668, WO 2019099926, WO 2020113233, WO 2020 264499, WO 2021158634, WO 2020264490, WO 2021119159, WO 2021168197 y WO 2021127278.

[0007] Recientemente se han publicado algunas PROTAC que se dirigen a IRAK4 (Nunes J., et al. *ACS Med. Chem. Lett.* 2019, 10, 1081; Zhang et al*., Cell Chem.* 2020, 27, 1.; Robert B. K. et al. *ACS Med. Chem. Lett.* 2019, 10, 1251). La mayoría de estas moléculas se basan en los inhibidores de IRAK4 publicados como ojivas. Sin embargo, hubo unos pocos datos que mostraran que las PROTAC de IRAK4 proporcionaron una inhibición más fuerte de las producciones de las citoquinas

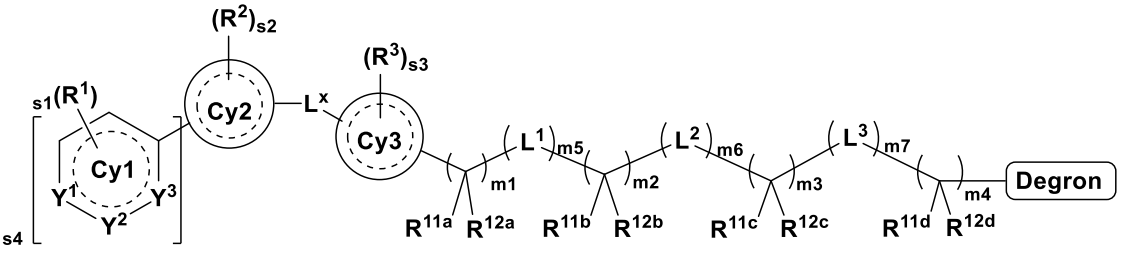
tales como IL-6 y TNF-α que los inhibidores de la cinasa IRAK4. En esta siguiente invención, las PROTAC de IRAK4 bien diseñadas han demostrado reducciones superiores de las citoquinas proinflamatorias en múltiples líneas celulares que los inhibidores de molécula pequeña.

[0008] La presente solicitud proporciona nuevos compuestos bifuncionales y composiciones para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, inflamatorias y oncológicas.

Breve Descripción de la Invención

[0009] En una modalidad, se dan a conocer en el presente documento los compuestos bifuncionales de la fórmula (I) que pueden degradar de una forma selectiva la IRAK4. Los compuestos que se describen en el presente documento o las sales de los mismos son útiles en el tratamiento de una enfermedad que pueda verse afectada por la modulación de la IRAK4. La presente invención proporciona el uso de los compuestos que se describen en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que pueda verse afectada por la modulación de la IRAK4. La presente invención proporciona además un compuesto que se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en el tratamiento de una enfermedad que pueda verse afectada por la modulación de la IRAK4. La presente solicitud proporciona además un método para el tratamiento de un trastorno proliferativo, el cual comprende la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos que se describen en el presente documento o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. La modalidad comprende los siguientes aspectos:

[0010] **Aspecto 1.** Un compuesto de la fórmula (X)



(X)

[0011] un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o un análogo deuterado del mismo, o un profármaco del mismo,

[0012] en donde:

[0013] L^x es ^{*Lx}-CONH-^{**Lx} o ^{*Lx}-NHCO-^{**Lx}, en donde en ^{*Lx} se refiere a la posición unida a la fracción Cy2, y ^{**Lx} se refiere a la posición unida a la fracción Cy3;

[0014] Cy1 es un anillo insaturado de una forma parcial o completa de 6 miembros; dicho anillo se sustituye con por lo menos un sustituyente R^1;

[0015] Y^1, Y^2 e Y^3 son cada uno de una forma independiente C o N;

[0016] s1 es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

[0017] Cy2 es un anillo insaturado de una forma parcial o completa de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros (anillo aromático); dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o de un modo opcional azufre oxidado; dicho anillo se sustituye con por lo menos un sustituyente R^2;

[0018] s2 es 0, 1 o 2;

[0019] s4 es 0 o 1;

[0020] Cy3 es un anillo aromático de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros; dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o de un modo opcional azufre oxidado; dicho anillo se sustituye con por lo menos un sustituyente R^3;

[0021] s3 es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

[0022] R^1, R^2 y R^3 son cada uno de una forma independiente hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12}, heteroarilo de 5 a 12 miembros, oxo (=O), -CN, $-OR^{1a}$, $-C(O)R^{1a}$, $-CO_2R^{1a}$, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NR^{1a}R^{1b}$, $-NR^{1a}COR^{1b}$ o $-NR^{1a}CO_2R^{1b}$; cada uno de -alquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente R^{1c}; o

[0023] cuando están adyacentes, dos R^1, dos R^2 o dos R^3 junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente R^{1c};

[0024] R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de hidrógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -halo alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, alcoxilo de C_1 a C_8-alquilo de C_1 a C_8-, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros; cada uno de -alquilo de C_1 a C_8, -haloalquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, alcoxilo de C_1 a C_8-alquilo de C_1 a C_8-, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente que se selecciona a partir de halógeno, -OH, -CN, oxo (=O), -alquilo de C_1 a C_8, -alquilo de C_1 a C_8-OH, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

[0025] R^{1c}, en cada aparición, es de una forma independiente halógeno, -OH, -CN, oxo (=O), -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo

de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

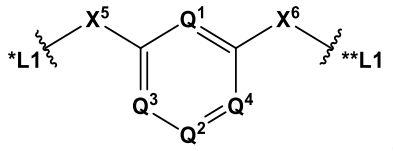
[0026] R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{12a}, R^{12b}, R^{12c} y R^{12d} están cada uno de una forma independiente ausentes, o son oxo, hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8 o -cicloalquilo de C_3 a C_8; cada uno de dichos -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8 o -cicloalquilo de C_3 a C_8 se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente que se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8 o -CN; o

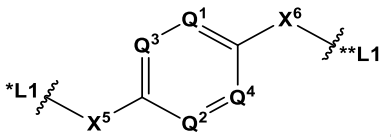
[0027] R^{11a} y R^{12a} junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente que se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8 o -CN; y/o

[0028] R^{11b} y R^{12b} junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente que se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8 o -CN; y/o

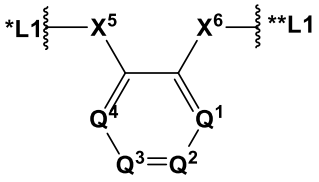
[0029] R^{11c} y R^{12c} junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente que se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8 o -CN; y/o

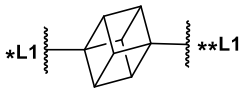
[0030] R^{11d} y R^{12d} junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente que se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8 o -CN;

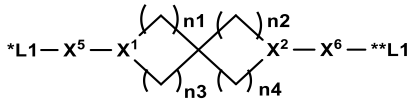
[0031] en cada una de sus apariciones, L^1 se selecciona de una forma independiente a partir de -O-, -NR^a-, -C(O)NR^a-, -C(O)O-, 

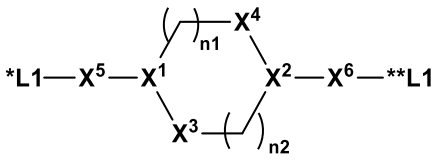
, 

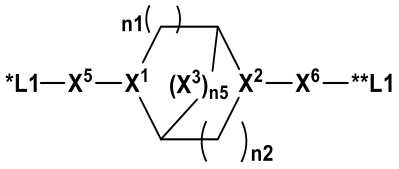
,

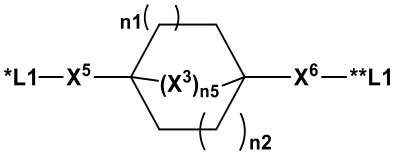


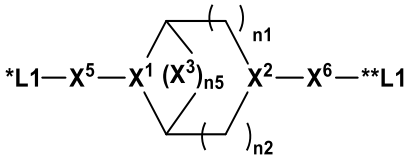
,


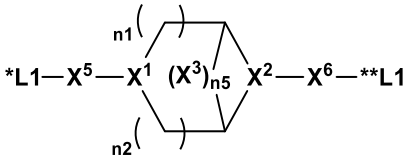
,


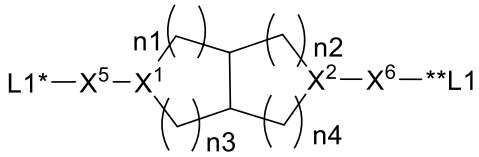
,


,


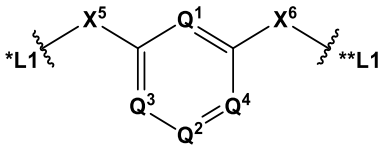
,


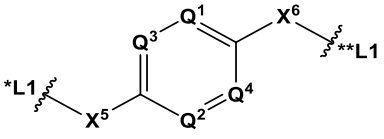
,


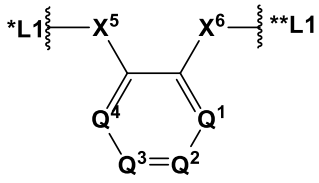
,


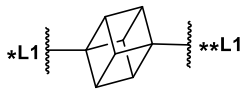
y


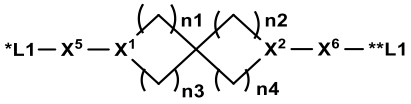
;en donde cada uno de dichos

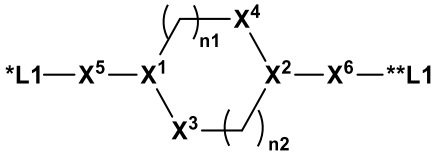
5


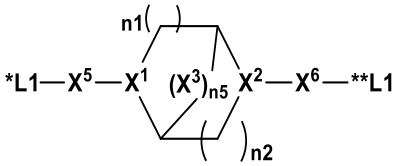
,


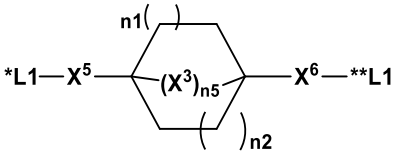
,


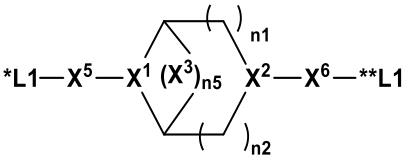
;


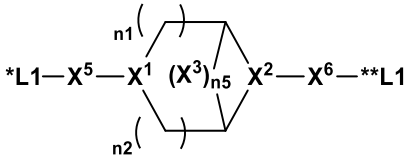
,


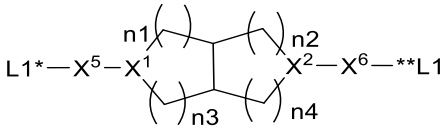
,


,


,


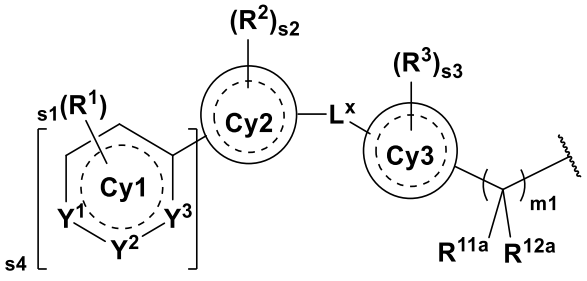
,


,


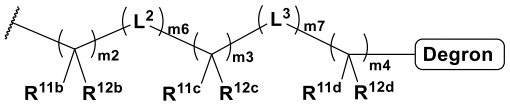
y


se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{L1c};

10 [0032] en donde ^{*L1} se refiere a la posición unida a la fracción

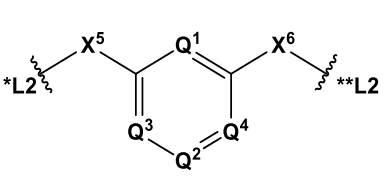


, y **L1 se refiere a la posición unida a la fracción

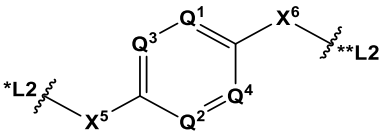


;

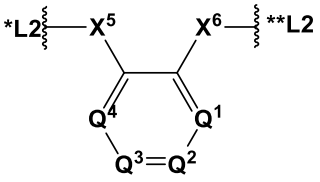
[0033] en cada una de las apariciones, L^2 se selecciona de una forma independiente a partir de -O-, -NR^a-, -CO NR^a-, -C(O)O-,



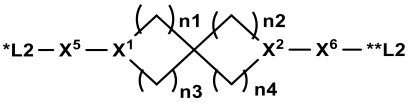
,



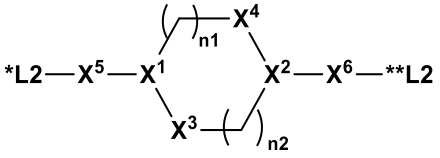
,



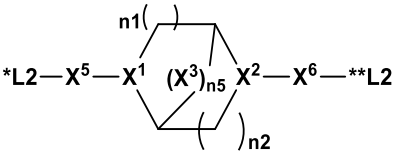
,



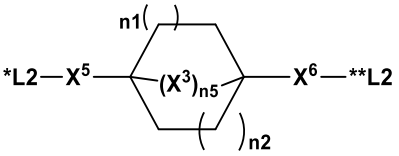
,



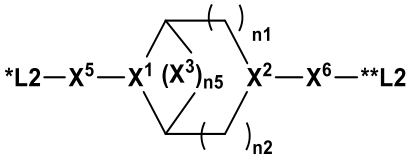
,



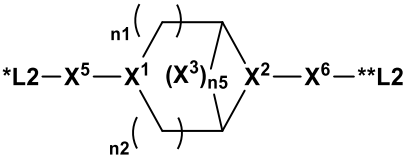
,



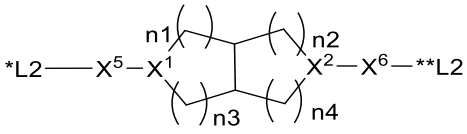
,



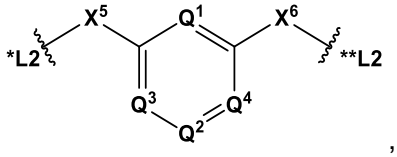
,



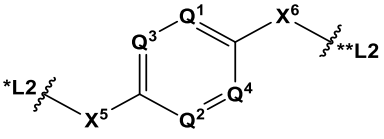
, y



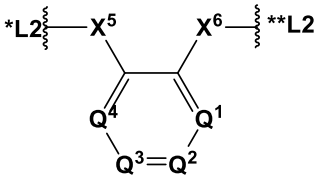
;en donde cada uno de dichos



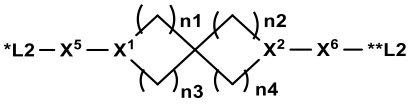
,



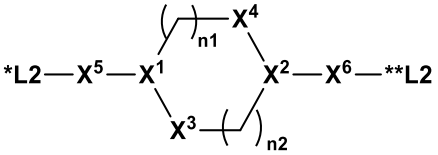
,



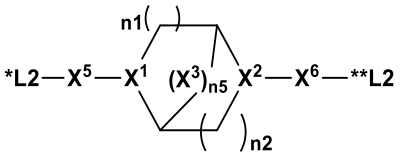
,



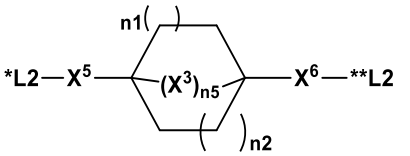
,



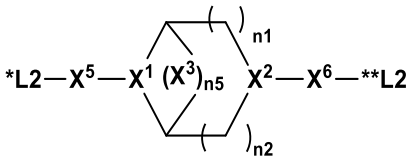
,

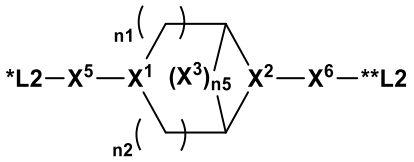


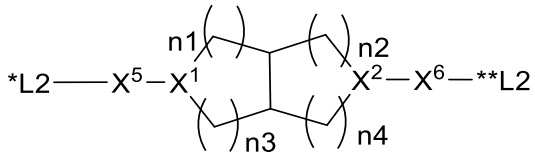
,



,

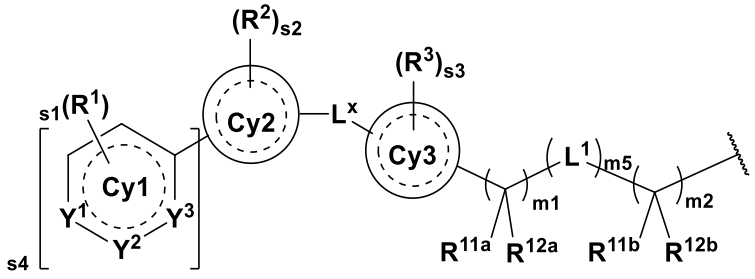


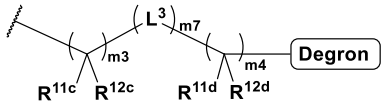
,


, y


se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{L2c};

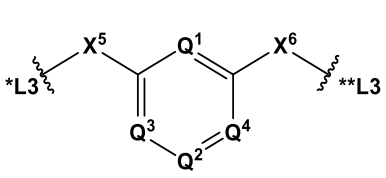
[0034] en donde $*^{L2}$ se refiere a la posición unida a la fracción

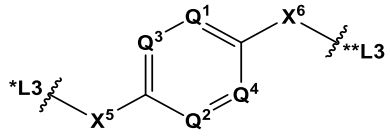


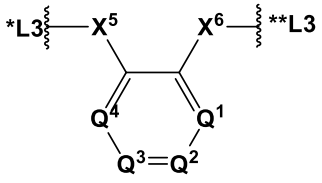
, y $**^{L2}$ se refiere a la posición unida a la fracción


;

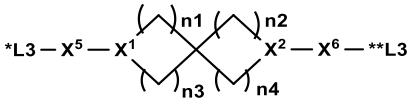
[0035] en cada una de las apariciones, L^3 se selecciona de una forma independiente a partir de -O-, $-NR^a-$, -CO NR^a-, -C(O)O-,

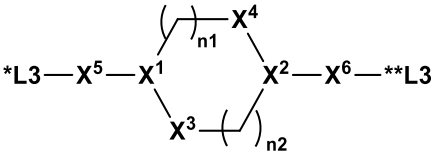


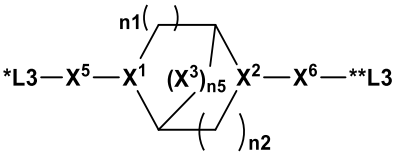
,


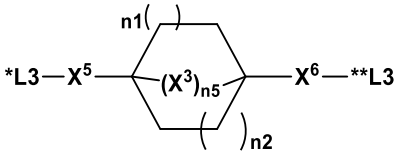
,


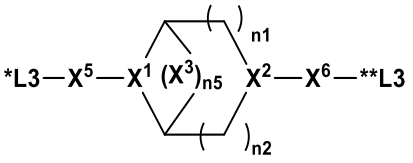
,

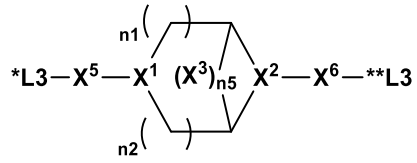
10


,


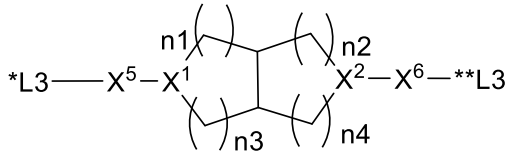
,


,


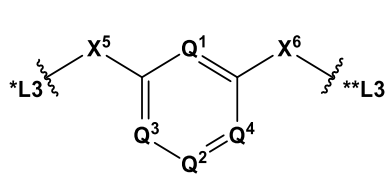
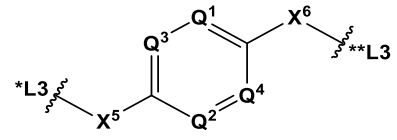
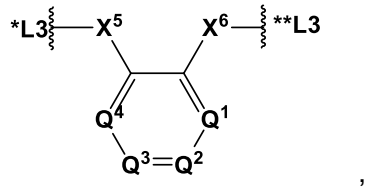
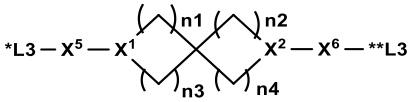
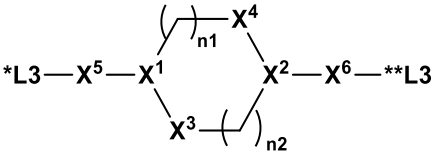
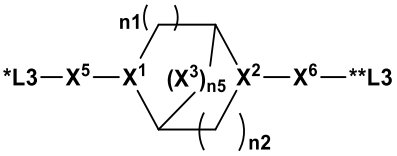
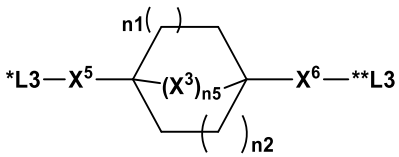
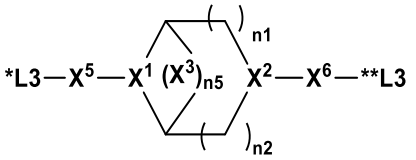
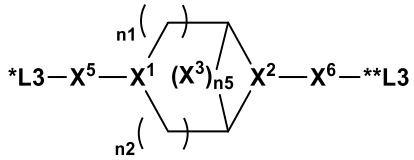
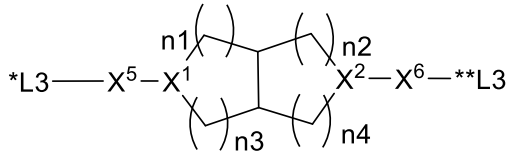
,


,


,

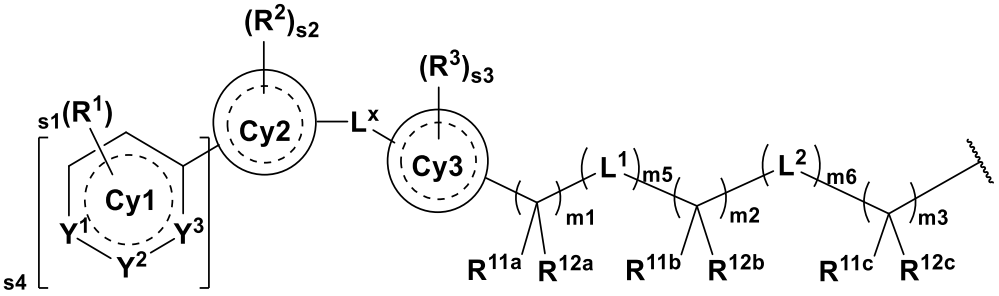


y ;en donde cada uno de dichos


,

,

,

,

,

,

,

,

,


y se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{L3c};

[0036] en donde ^{*L3} se refiere a la posición unida a la fracción


, y ^{**L3} se refiere a la

posición unida a la fracción  ;

[0037] cada uno de dichos R^{L1c}, R^{L2c} y R^{L3c} están cada uno de una forma independiente ausentes, o son oxo (=O), halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo de C_1 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros; cada uno de dichos -alquilo de C_1 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros,

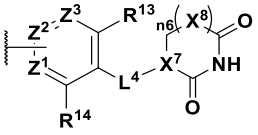
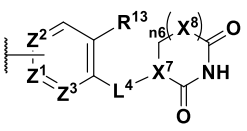
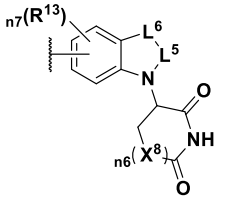
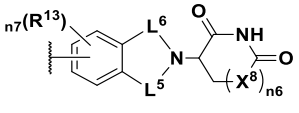
arilo de C_6 a C_{12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{Lca},

[0038] R^{Lca} está de una forma independiente ausente, o es oxo (=O), halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo de C_1 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros; o

[0039] dos R^{L1c} junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno, hidroxilo, o -alquilo de C_1 a C_8;

[0040] dos R^{L2c} junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno, hidroxilo, o -alquilo de C_1 a C_8;

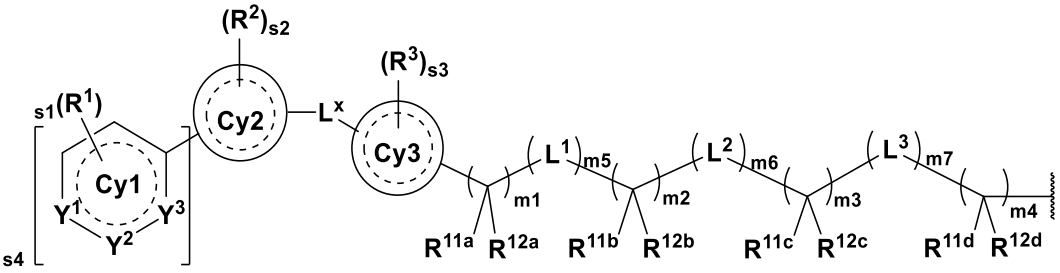
[0041] dos R^{L3c} junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno, hidroxilo, o -alquilo de C_1 a C_8;

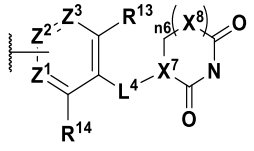
[0042] Degron se selecciona a partir de  ,  ,  y  ;

[0043] Z^1, Z^2 y Z^3 son cada uno de una forma independiente N o CR^z, en el entendido de que Z^1, Z^2 y Z^3 no sean N al mismo tiempo;

[0044] R^z, en cada aparición, se selecciona de una forma independiente a partir de ausente, hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, $-NR^{Za}R^{Zb}$, $-OR^{Za}$, $-SR^{Za}$, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros o CN; cada uno de -alquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, o heterociclilo de 3 a 8 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{Zc};

[0045] la fracción



se enlaza a la fracción  a través de cualquiera de Z^1, Z^2 o Z^3 que es CR^z, y R^z está ausente;

[0046] R^{Za} y R^{Zb} se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de ausente, hidrógeno, -alquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de dichos -alquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente R^{Zd};

[0047] R^{Zc} y R^{Zd} son cada uno de una forma independiente halógeno, hidroxilo, -alquilo de C_1 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

[0048] R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de ausente, hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12}, heteroarilo de 5 a 12 miembros, -CN, $-SO_2R^{13a}$, $-SO_2NR^{13a}R^{13b}$, $-COR^{13a}$, $-CO_2R^{13a}$, $-CONR^{13a}R^{13b}$, $-NR^{13a}R^{13b}$, $-NR^{13a}COR^{13b}$, $-NR^{13a}CO_2R^{13b}$, o $-NR^{13a}SO_2R^{13b}$; cada uno de -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12}, heteroarilo de 5 a 12 miembros, oxo, -CN, $-OR^{13c}$, $-SO_2R^{13c}$, $-SO_2NR^{13c}R^{13d}$, $-COR^{13c}$, $-CO_2R^{13c}$, -CON $R^{13c}R^{13d}$, $-NR^{13c}R^{13d}$, $-NR^{13c}COR^{13d}$, $-NR^{13c}CO_2R^{13d}$, o $-NR^{13c}SO_2R^{13d}$;

[0049] en cada aparición, R^{13a}, R^{13b}, R^{13c} y R^{13d} están cada uno de una forma independiente ausentes, o son hidrógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

[0050] L^4, L^5 y L^6 se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de ausente, un enlace individual, -O-, $-NR^a$-, $-(CR^aR^b)_{n8}$-, $-O(CR^aR^b)_{n8}$-, $-NR^a(CR^aR^b)_{n8}$- o -C(O)-;

[0051] en cada aparición, X^1, X^2 y X^7 se seleccionan cada uno de una forma independiente a

partir de -CR^a o N;

[0052] en cada aparición, X^3, X^4 y X^8 se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de -NR^a-, -O-, -S- y -CR^aR^b-;

[0053] en cada aparición, X^5 y X^6 se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de ausente, un enlace individual, -C(O)-, -NR^a- y -O-;

[0054] Q^1, Q^2, Q^3 y Q^4 se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de CR^a o N;

[0055] en cada aparición, R^a y R^b se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, -alquilo de C_1 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de dichos -alquilo de C_1 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno, hidroxilo, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros; o

[0056] R^a y R^b junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno, hidroxilo, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

[0057] m1, m2, m3 y m4 son cada uno de una forma independiente 0, 1 o 2;

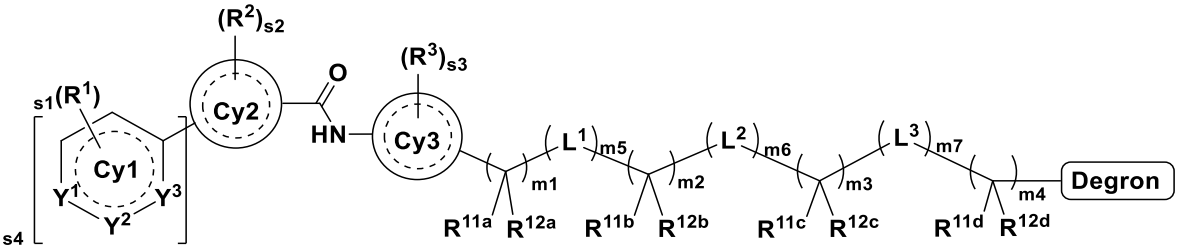
[0058] m5 y m7 son cada uno de una forma independiente 0 o 1;

[0059] m6 es 0, 1 o 2; cuando m6 es 2, dos L2 son iguales o diferentes;

[0060] n1, n2, n3, n4 y n5 son cada uno de una forma independiente 0, 1, 2 o 3;

[0061] n6, n7 y n8 son cada uno de una forma independiente 0, 1, 2, 3 o 4.

[0062] **Aspecto 2.** Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

[0063] o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o un análogo deuterado del mismo, o un profármaco del mismo,

[0064] en donde:

[0065] Cy1 es un anillo insaturado de una forma parcial o completa de 6 miembros; dicho anillo se sustituye con por lo menos un sustituyente R^1;

[0066] Y^1, Y^2 e Y^3 son cada uno de una forma independiente C o N;

[0067] s1 es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

[0068] Cy2 es un anillo insaturado de una forma parcial o completa de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros (anillo aromático); dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o de un modo opcional azufre oxidado; dicho anillo se sustituye con por lo menos un sustituyente R^2;

[0069] s2 es 0, 1 o 2;

[0070] s4 es 0 o 1;

[0071] Cy3 es un anillo aromático de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros; dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o de un modo opcional azufre oxidado; dicho anillo se sustituye con por lo menos un sustituyente R^3;

[0072] s3 es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

[0073] R^1, R^2 y R^3 son cada uno de una forma independiente hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12}, heteroarilo de 5 a 12 miembros, oxo (=O), -CN, -OR^{1a}, -$C(O)R^{1a}$, -CO_2R^{1a}, -$C(O)NR^{1a}R^{1b}$, -$NR^{1a}R^{1b}$, -$NR^{1a}COR^{1b}$ or -$NR^{1a}CO_2R^{1b}$; cada uno de -alquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente R^{1c}; o

[0074] cuando están adyacentes, dos R^1, dos R^2 o dos R^3 junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente R^{1c};

[0075] R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de hidrógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -haloalquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, alcoxilo de C_1 a C_8-alquilo de C_1 a C_8-, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros; cada uno de -alquilo de C_1 a C_8, -haloalquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, alcoxilo de C_1 a C_8-alquilo de C_1 a C_8-, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de

un modo opcional con por lo menos un sustituyente que se selecciona a partir de halógeno, -OH, -CN, oxo (=O), -alquilo de C_1 a C_8, -alquilo de C_1 a C_8-OH, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

[0076] R^{1c}, en cada aparición, es de una forma independiente halógeno, -OH, -CN, oxo (=O), -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

[0077] R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{12a}, R^{12b}, R^{12c} y R^{12d} están cada uno de una forma independiente ausentes, o son oxo, hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8 o -cicloalquilo de C_3 a C_8; cada uno de dichos -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8 o -cicloalquilo de C_3 a C_8 se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente que se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8 o -CN; o

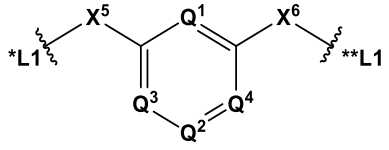
[0078] R^{11a} y R^{12a} junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente que se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8 o -CN; y/o

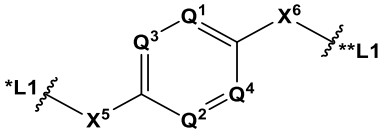
[0079] R^{11b} y R^{12b} junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente que se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8 o -CN; y/o

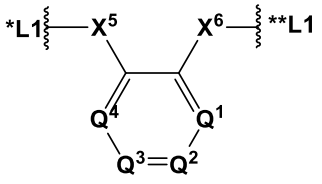
[0080] R^{11c} y R^{12c} junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente que se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8 o -CN; y/o

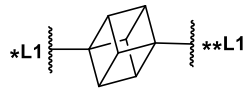
[0081] R^{11d} y R^{12d} junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente que se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8 o -CN;

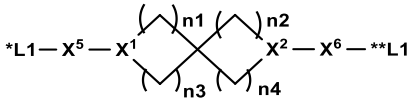
[0082] en cada una de las apariciones, L^1 se selecciona una forma independiente a partir de -O-, NR^a-, -C(O)NR^a-, -C(O)O-,

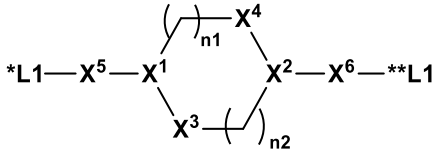


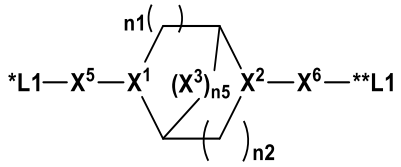
,


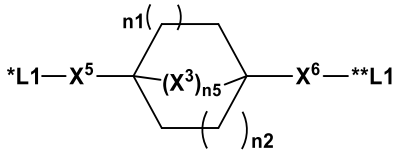
,


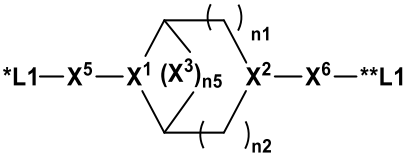
,


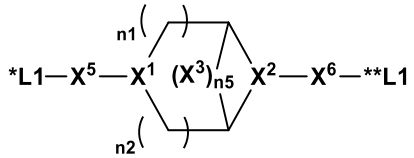
,


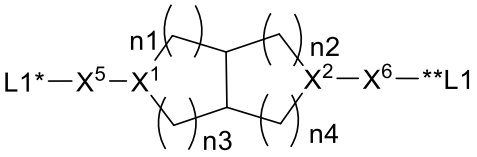
,


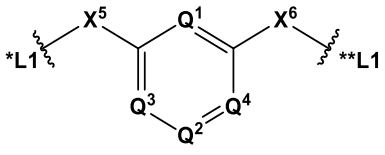
,


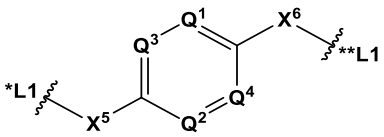
,


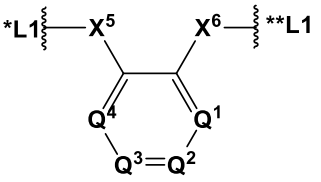
,


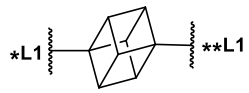
,


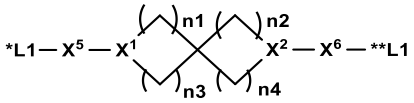
y


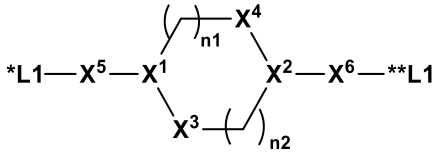
;en donde cada uno de dichos


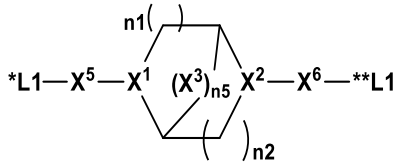
,


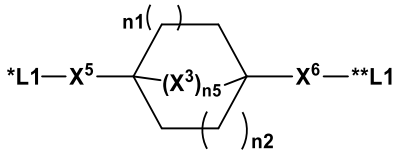
,


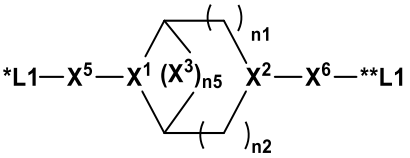
,


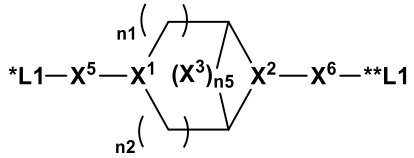
,


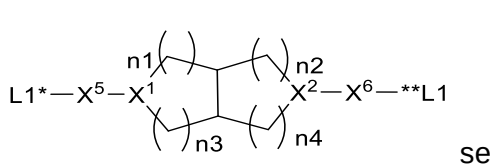
,


,


,


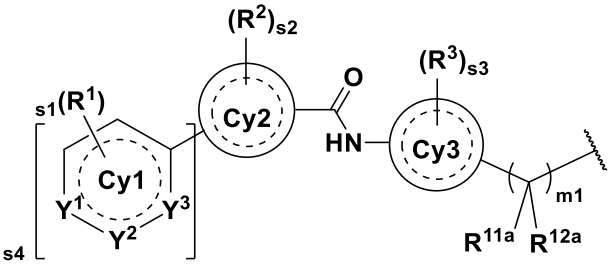
,


,


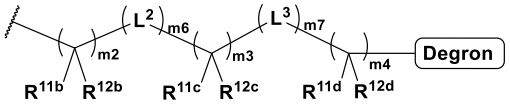
y


se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{L1c};

[0083] en donde ^{*L1} se refiere a la posición unida a la fracción

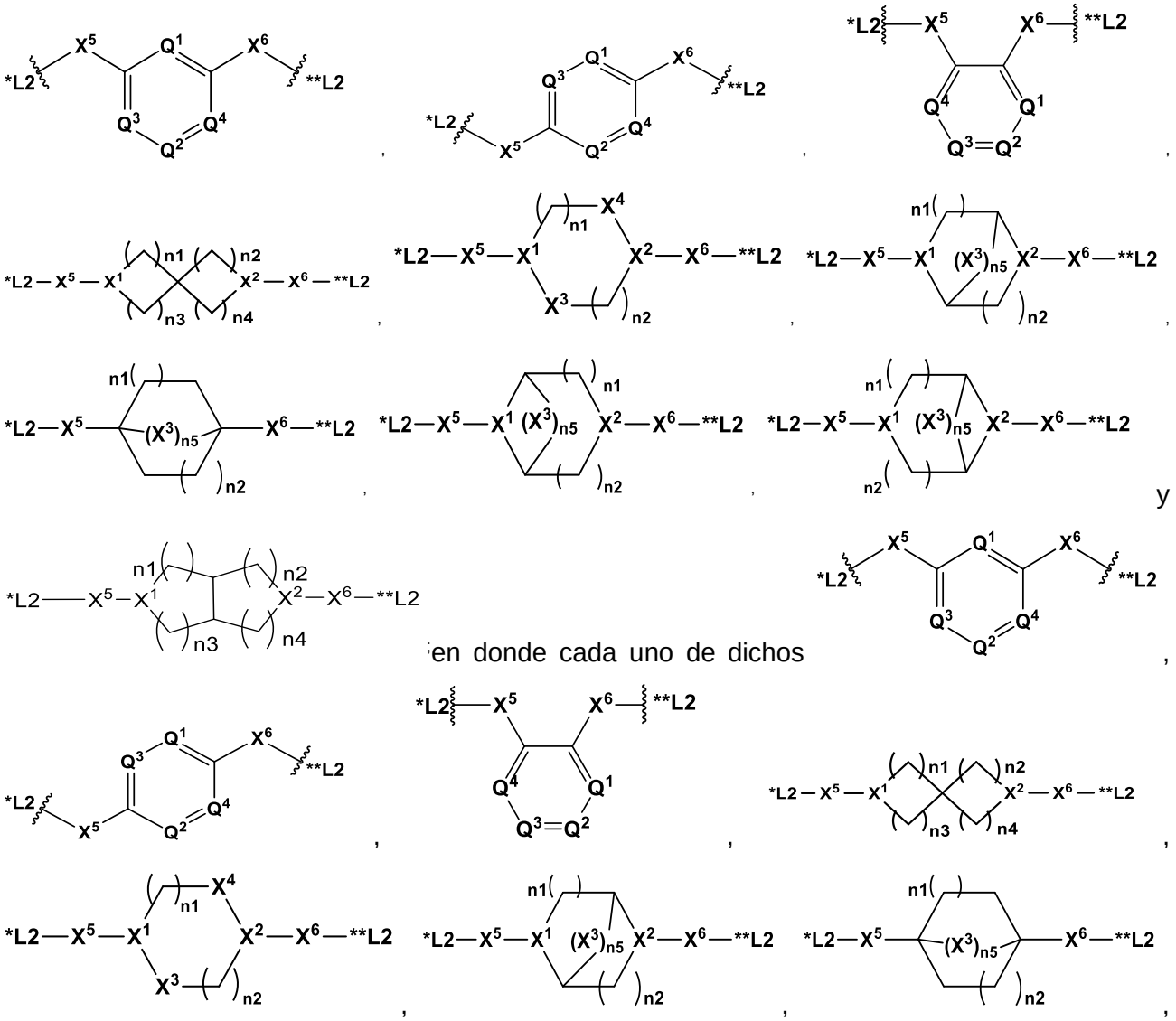


,y **L1 se refiere a la posición unida a la fracción

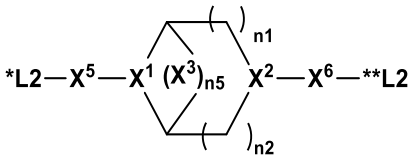


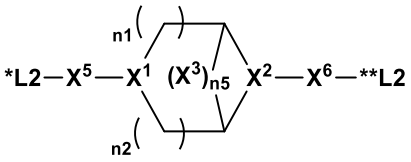
;

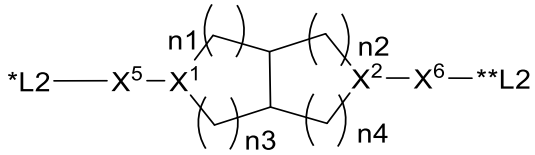
[0084] en cada una de las apariciones, L^2 se selecciona de una forma independiente a partir de -O-, -NR^a-, -CO NR^a-, -C(O)O-,



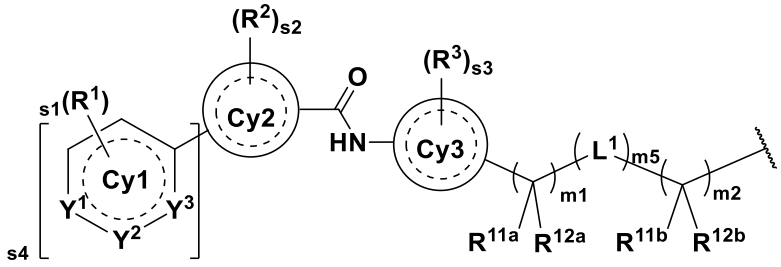
en donde cada uno de dichos

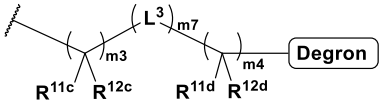


,


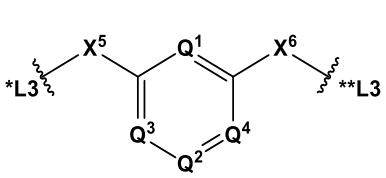
y


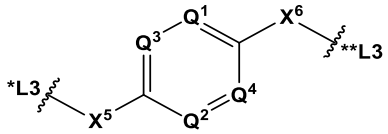
se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{L2c};

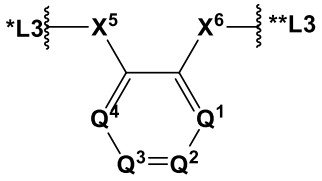
[0085] en donde ^{*L2} se refiere a la posición unida a la fracción


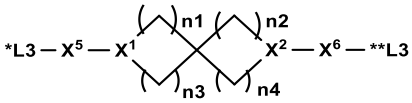
,y **L2 se refiere a la posición unida a la fracción


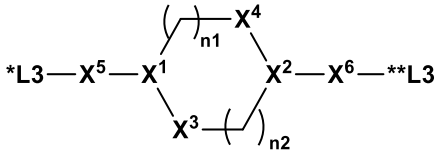
;

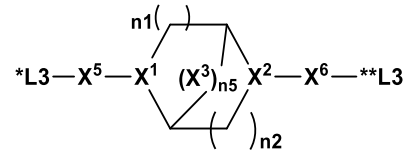
[0086] en cada una de las apariciones L^3 se selecciona de una forma independiente a partir de -O-, -NR^a-, -CONR^a-, -C(O)O-,


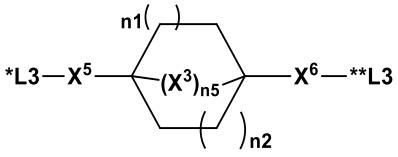
,


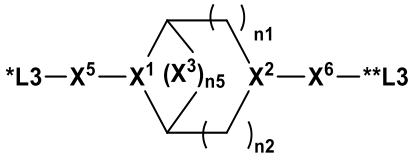
,


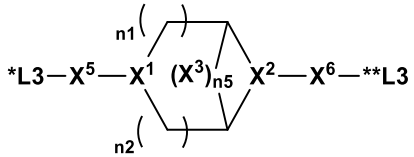
,


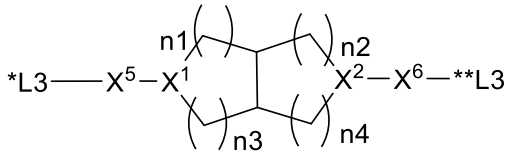
,


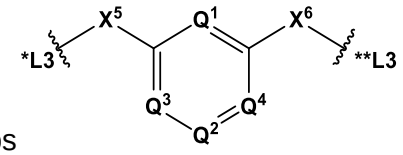
,


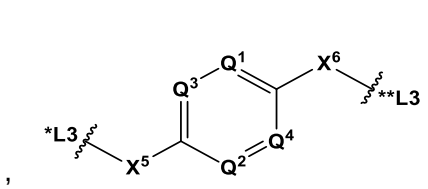
,


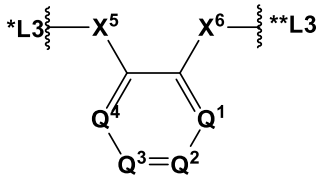
,


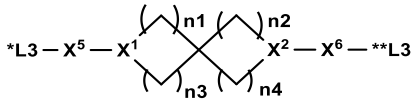
,


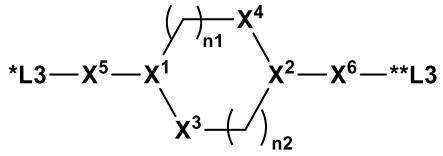
y


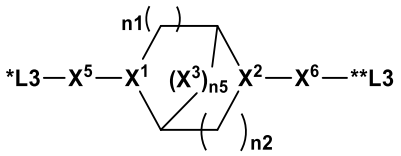
;en donde cada uno de dichos


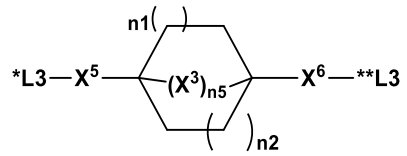


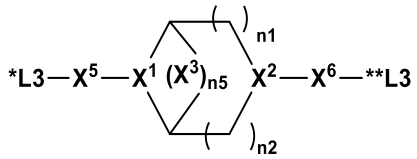
,


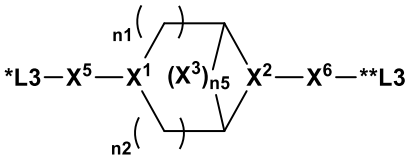
,


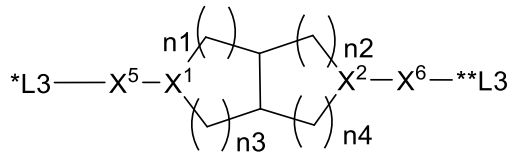
,


,


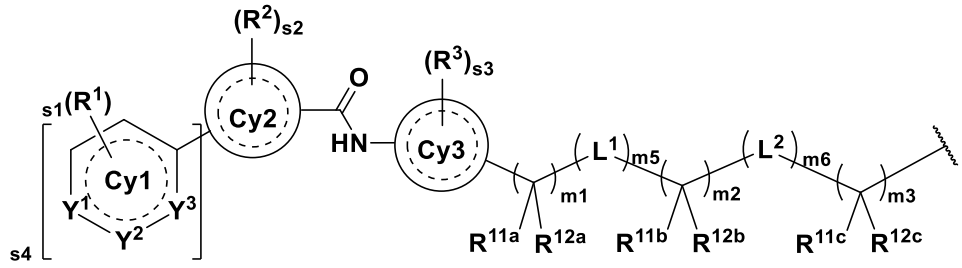
,


,


,


y


se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{L3c};

[0087] en donde ^{*L3} se refiere a la posición unida a la fracción


,y ^{**L3} se refiere a la posición unida a la fracción


;

[0088] cada uno de dichos R^{L1c}, R^{L2c} y R^{L3c} están cada uno de una forma independiente ausentes, o son oxo (=O), halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo de C_1 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros; cada uno de dichos -alquilo de C_1 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{Lca},

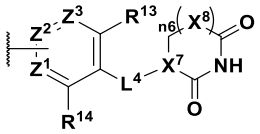
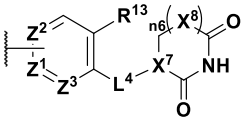
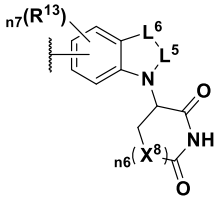
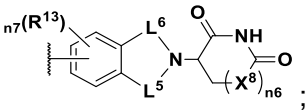
[0089] R^{Lca} está de una forma independiente ausente, o es oxo (=O), halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo de C_1 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros; o

[0090] dos R^{L1c} junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12

miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno, hidroxilo, o -alquilo de C_1 a C_8;

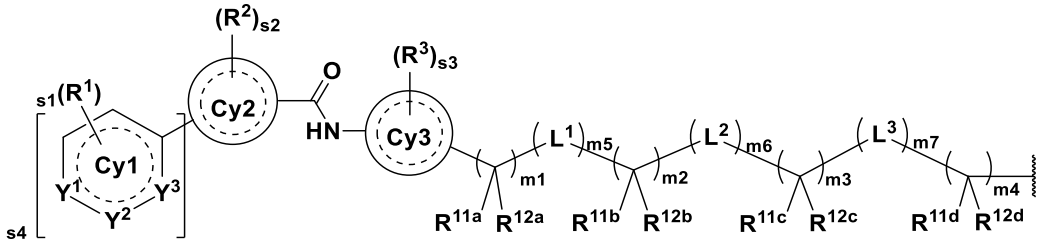
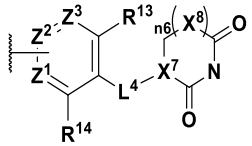
[0091] dos R^{L2c} junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno, hidroxilo, o -alquilo de C_1 a C_8;

[0092] dos R^{L3c} junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno, hidroxilo, o -alquilo de C_1 a C_8;

[0093] Degron se selecciona a partir de  ,  ,  y  ;

[0094] Z^1, Z^2 y Z^3 son cada uno de una forma independiente N o CR^z, en el entendido de que Z^1, Z^2 y Z^3 no sean N al mismo tiempo;

[0095] R^z, en cada aparición, se selecciona de una forma independiente a partir de ausente, hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, $-NR^{Za}R^{Zb}$, $-OR^{Za}$, $-SR^{Za}$, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros o CN; cada uno de -alquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, o heterociclilo de 3 a 8 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{Zc};

[0096] la fracción  se enlaza a la fracción  a través de cualquiera de Z^1, Z^2 o Z^3 que es CR^z, y R^z está ausente;

[0097] R^{Za} y R^{Zb} se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de ausente, hidrógeno, -alquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de dichos -alquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente R^{Zd};

[0098] R^{Zc} y R^{Zd} son cada uno de una forma independiente halógeno, hidroxilo, -alquilo de C_1 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

[0099] R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de ausente, hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12}, heteroarilo de 5 a 12 miembros, --CN, $-SO_2R^{13a}$, $-SO_2NR^{13a}R^{13b}$, $-COR^{13a}$, $-CO_2R^{13a}$, $-CONR^{13a}R^{13b}$, $-NR^{13a}R^{13b}$, $-NR^{13a}COR^{13b}$, $-NR^{13a}CO_2R^{13b}$, o $-NR^{13a}SO_2R^{13b}$; cada uno de -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12}, heteroarilo de 5 a 12 miembros, oxo, -CN, $-OR^{13c}$, $-SO_2R^{13c}$, $-SO_2NR^{13c}R^{13d}$, $-COR^{13c}$, $-CO_2R^{13c}$, -CON $R^{13c}R^{13d}$, $-NR^{13c}R^{13d}$, $-NR^{13c}COR^{13d}$, $-NR^{13c}CO_2R^{13d}$, o $-NR^{13c}SO_2R^{13d}$;

[0100] en cada aparición, R^{13a}, R^{13b}, R^{13c} y R^{13d} están cada uno de una forma independiente ausentes, o son hidrógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

[0101] L^4, L^5 y L^6 se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de ausente, un enlace individual, -O-, $-NR^a-$, $-(CR^aR^b)_{n8}-$, $-O(CR^aR^b)_{n8}-$, $-NR^a(CR^aR^b)_{n8}-$ o -C(O)-;

[0102] en cada aparición, X^1, X^2 y X^7 se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de $-CR^a$ o N;

[0103] en cada aparición, X^3, X^4 y X^8 se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de $-NR^a-$, -O-, -S- y $-CR^aR^b-$;

[0104] en cada aparición, X^5 y X^6 se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de ausente, un enlace individual, -C(O)-, $-NR^a-$ y -O-;

[0105] Q^1, Q^2, Q^3 y Q^4 se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de CR^a o N;

[0106] en cada aparición, R^a y R^b se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, -alquilo de C_1 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12}

o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de dichos -alquilo de C_1 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno, hidroxilo, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros; o

[0107] R^a y R^b junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno, hidroxilo, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

[0108] m1, m2, m3 y m4 son cada uno de una forma independiente 0, 1 o 2;

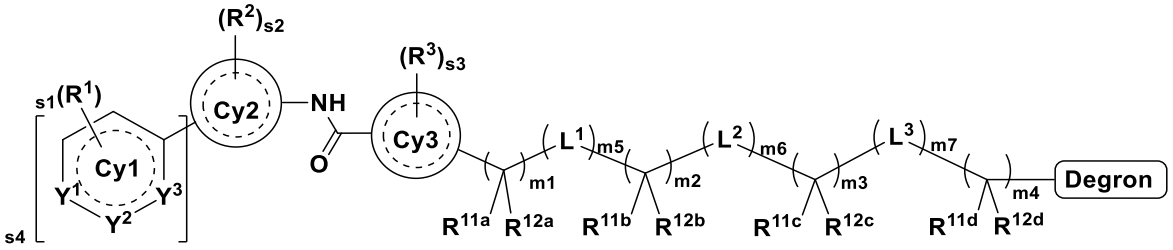
[0109] m5 y m7 son cada uno de una forma independiente 0 o 1;

[0110] m6 es 0, 1 o 2; cuando m6 es 2, dos L2 son iguales o diferentes;

[0111] n1, n2, n3, n4 y n5 son cada uno de una forma independiente 0, 1, 2 o 3;

[0112] n6, n7 y n8 son cada uno de una forma independiente 0, 1, 2, 3 o 4.

[0113] **Aspecto 3.** Un compuesto de la fórmula (I')



(I')

[0114] o un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un estereoisómero del mismo, o un análogo deuterado del mismo, o un profármaco del mismo,

[0115] en donde:

[0116] Cy1 es un anillo insaturado de una forma parcial o completa de 6 miembros; dicho anillo se sustituye con por lo menos un sustituyente R^1;

[0117] Y^1, Y^2 e Y^3 son cada uno de una forma independiente C o N;

[0118] s1 es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

[0119] Cy2 es un anillo insaturado de una forma parcial o completa de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros (anillo aromático); dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de

una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o de un modo opcional azufre oxidado; dicho anillo se sustituye con por lo menos un sustituyente R^2;

[0120] s2 es 0, 1 o 2;

[0121] s4 es 0 o 1;

[0122] Cy3 es un anillo aromático de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros; dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o de un modo opcional azufre oxidado; dicho anillo se sustituye con por lo menos un sustituyente R^3;

[0123] s3 es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

[0124] R^1, R^2 y R^3 son cada uno de una forma independiente hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12}, heteroarilo de 5 a 12 miembros, oxo (=O), -CN, $-OR^{1a}$, $-C(O)R^{1a}$, $-CO_2R^{1a}$, $-C(O)NR^{1a}R^{1b}$, $-NR^{1a}R^{1b}$, $-NR^{1a}COR^{1b}$ o $-NR^{1a}CO_2R^{1b}$; cada uno de -alquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente R^{1c}; o

[0125] cuando están adyacentes, dos R^1, dos R^2 o dos R^3 junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente R^{1c};

[0126] R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de hidrógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -haloalquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, alcoxilo de C_1 a C_8-alquilo de C_1 a C_8-, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros; cada uno de -alquilo de C_1 a C_8, -haloalquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, alcoxilo de C_1 a C_8-alquilo de C_1 a C_8-, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente que se selecciona a partir de halógeno, -OH, -CN, oxo (=O), -alquilo de C_1 a C_8, -alquilo de C_1 a C_8-OH, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

[0127] R^{1c}, en cada aparición, es de una forma independiente halógeno, -OH, -CN, oxo (=O), -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

[0128] R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{12a}, R^{12b}, R^{12c} y R^{12d} están cada uno de una forma independiente ausentes, o son oxo, hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8 o -cicloalquilo de C_3 a C_8; cada uno de dichos -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo

de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8 o -cicloalquilo de C_3 a C_8 se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente que se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8 o -CN; o

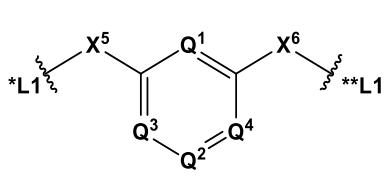
[0129] R^{11a} y R^{12a} junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente que se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8 o -CN; y/o

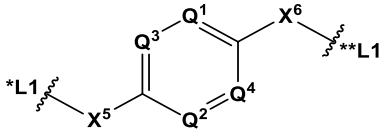
[0130] R^{11b} y R^{12b} junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente que se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8 o -CN; y/o

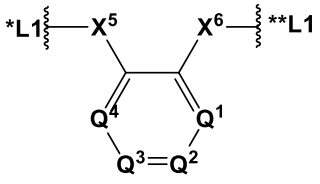
[0131] R^{11c} y R^{12c} junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente que se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8 o -CN; y/o

[0132] R^{11d} y R^{12d} junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente que se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8 o -CN;

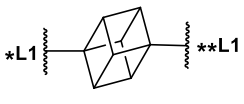
[0133] en cada una de las apariciones, L^1 se selecciona de una forma independiente a partir de

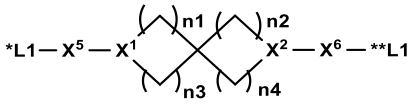


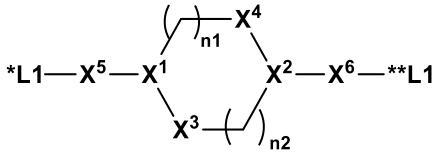
,


,


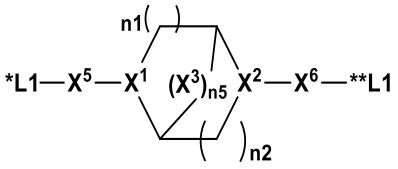
,

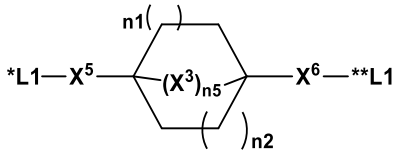


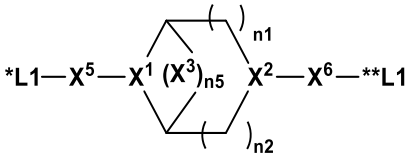
,


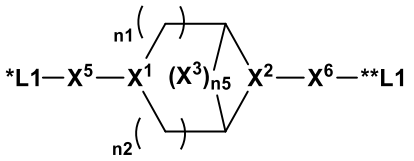
,


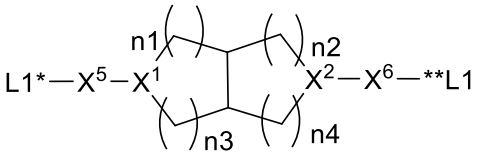
,

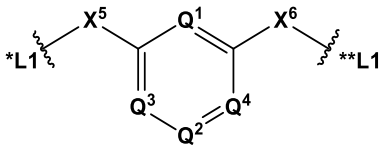


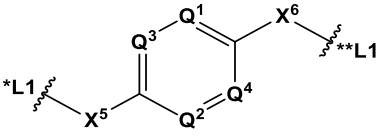
,


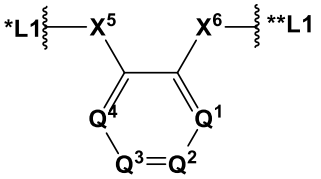
,


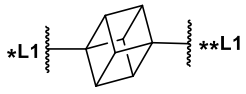
,


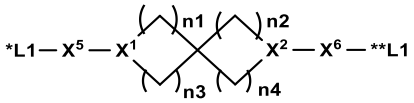
y


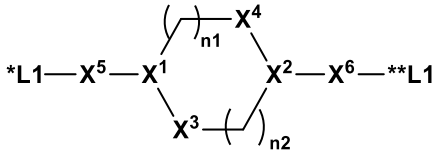
;en donde cada uno de dichos


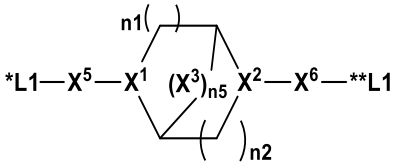
,


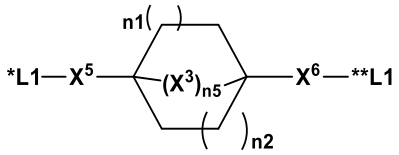
,


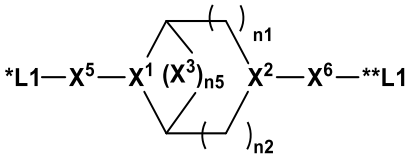
,


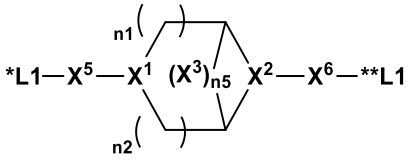
,


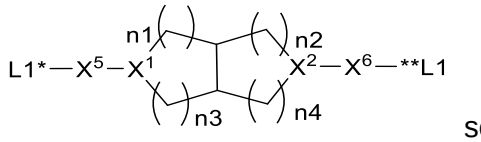
,


,


,


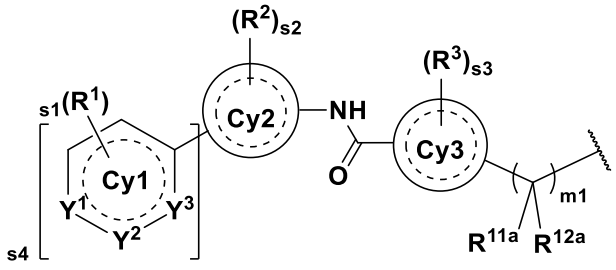
,


,


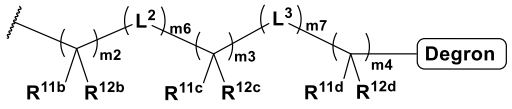
y


se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{L1c};

[0134] en donde ^{*L1} se refiere a la posición unida a la fracción



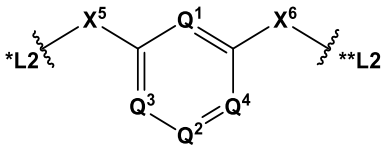
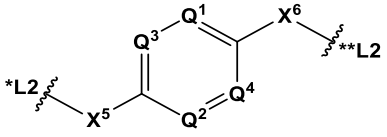
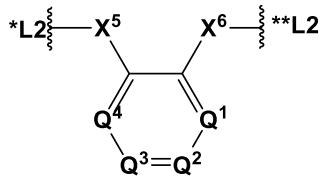
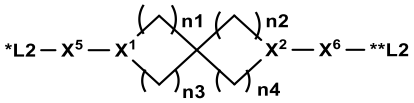
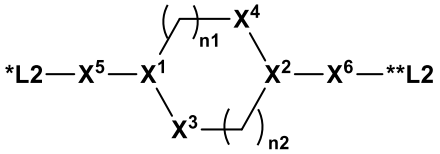
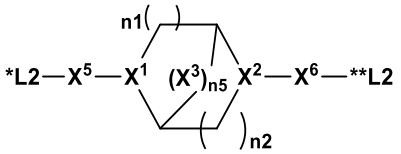
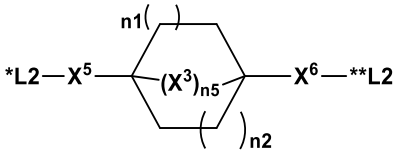
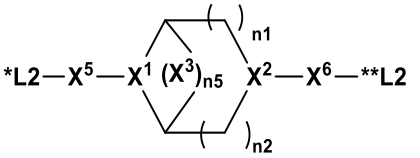
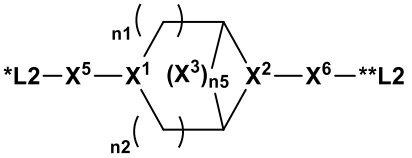
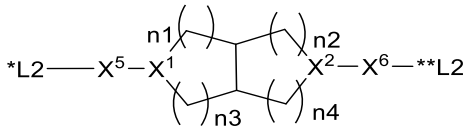
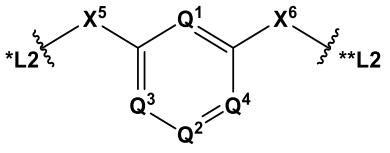
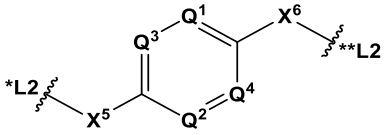
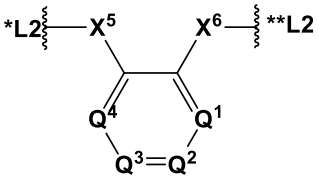
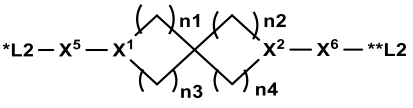
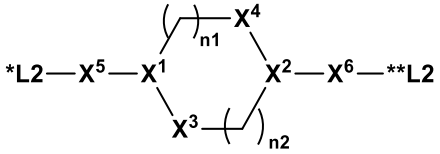
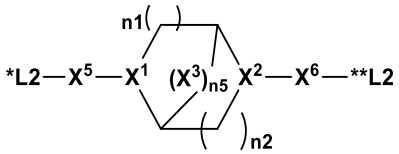
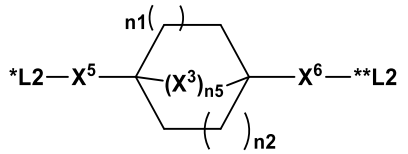
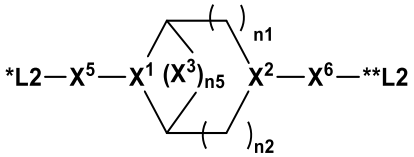
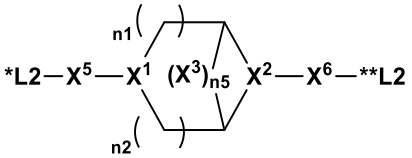
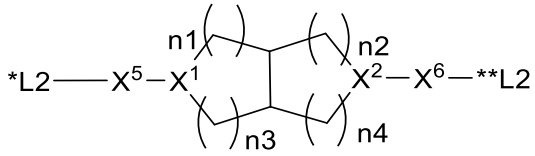
,y ^{**L1} se refiere a la posición unida a la fracción



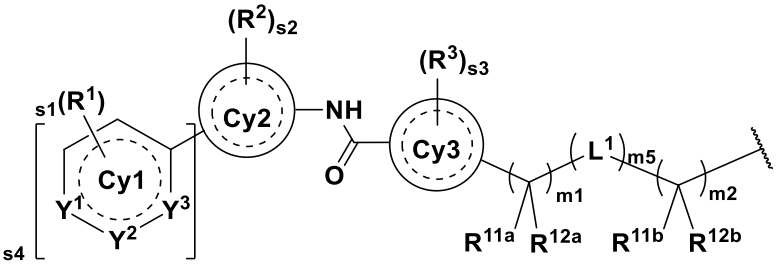
;

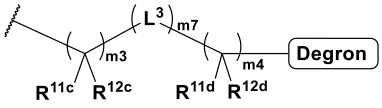
[0135] en cada una de las apariciones, L^2 se selecciona de una forma independiente a partir de

-O-, -NR^a-, -CON R^a-, -C(O)O-,


,

,

,

,

,

,

,

,

y

;en donde cada uno de dichos

,

,

,

,

,

,

,

,

y

se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{L2c};

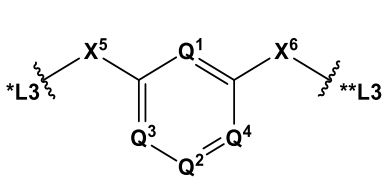
[0136] en donde ^{*L2} se refiere a la posición unida a la fracción

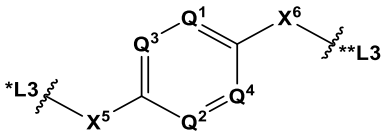


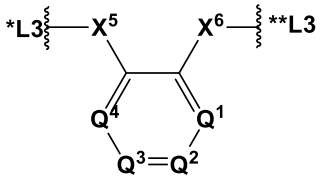
,y **L2 se refiere a la posición unida a la fracción 

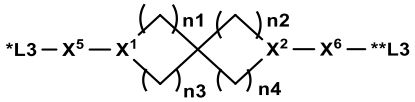
;

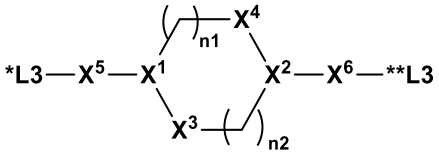
[0137] en cada una de las apariciones, L^3 se selecciona de una forma independiente a partir de -O-, -NR[a]-, -CON R[a]-, -C(O)O-,

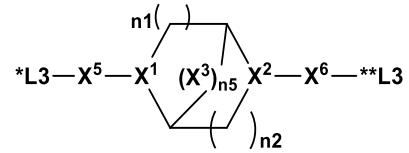


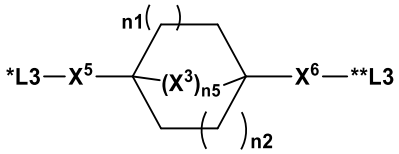
,


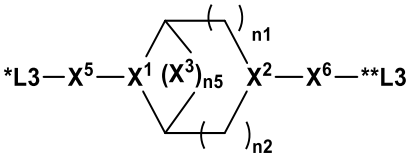
,


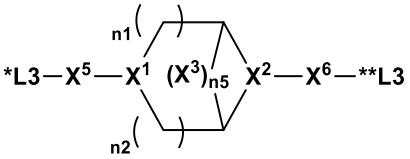
,


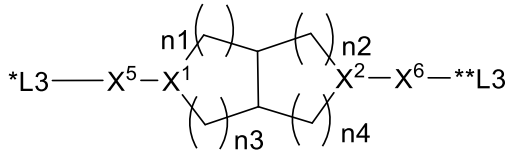
,


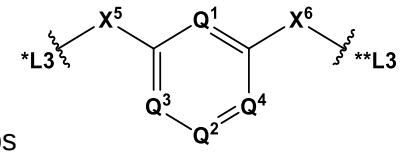
,


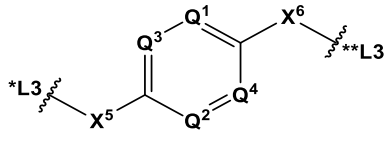
,


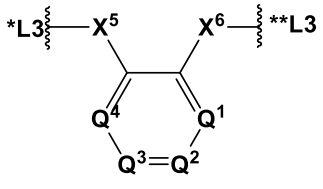
,


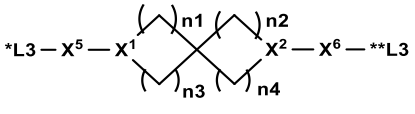
,


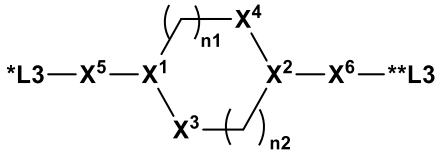
y


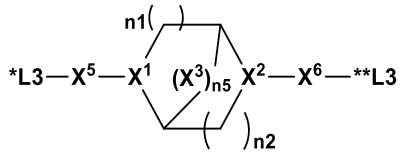


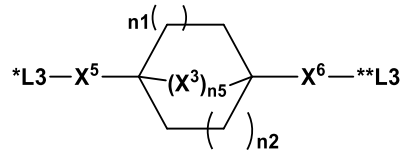
;en donde cada uno de dichos


,


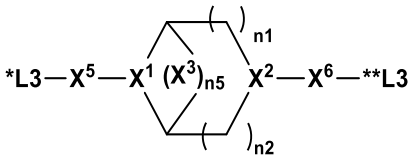
,


,


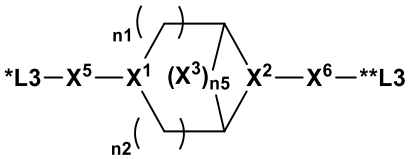
,


,


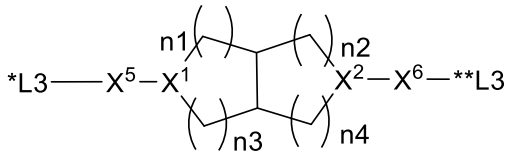
,



,

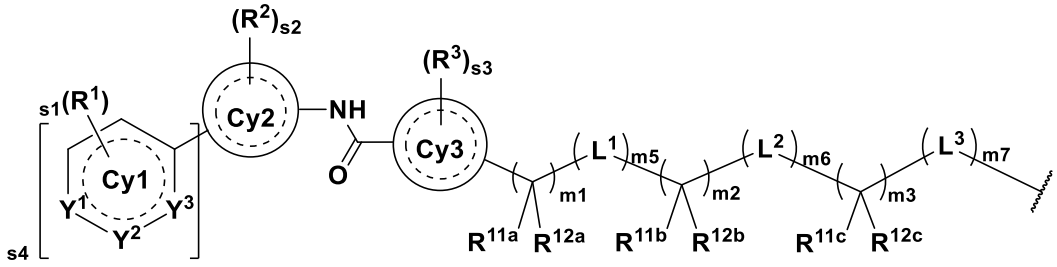


y

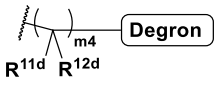


se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{L3c};

[0138] en donde ^{*L3} se refiere a la posición unida a la fracción



,y ^{**L3} se refiere a la posición unida a la fracción



;

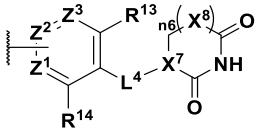
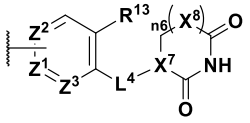
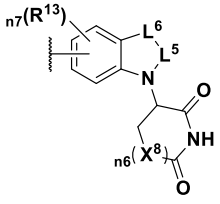
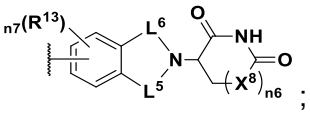
[0139] cada uno de dichos R^{L1c}, R^{L2c} y R^{L3c} están cada uno de una forma independiente ausentes, o son oxo (=O), halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo de C_1 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros; cada uno de dichos -alquilo de C_1 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} y heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{Lca},

[0140] R^{Lca} está de una forma independiente ausente, o es oxo (=O), halógeno, hidroxilo, -CN, -alquilo de C_1 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros; o

[0141] dos R^{L1c} junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno, hidroxilo, o -alquilo de C_1 a C_8;

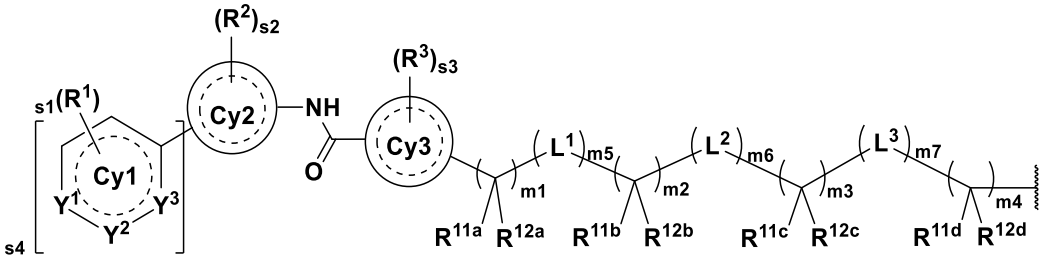
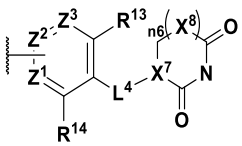
[0142] dos R^{L2c} junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno, hidroxilo, o -alquilo de C_1 a C_8;

[0143] dos R^{L3c} junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno, hidroxilo, o -alquilo de C_1 a C_8;

[0144] Degron se selecciona a partir de  ,  ,  y  ;

[0145] Z^1, Z^2 y Z^3 son cada uno de una forma independiente N o CR^z, en el entendido de que Z^1, Z^2 y Z^3 no sean N al mismo tiempo;

[0146] R^z, en cada aparición, se selecciona de una forma independiente a partir de ausente, hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, $-NR^{Za}R^{Zb}$, $-OR^{Za}$, $-SR^{Za}$, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros o CN; cada uno de -alquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, o heterociclilo de 3 a 8 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{Zc};

[0147] la fracción  se enlaza a la fracción  a través de cualquiera de Z^1, Z^2 o Z^3 que es CR^z, y R^z está ausente;

[0148] R^{Za} y R^{Zb} se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de ausente, hidrógeno, -alquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de dichos -alquilo de C_1 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente R^{Zd};

[0149] R^{Zc} y R^{Zd} son cada uno de una forma independiente halógeno, hidroxilo, -alquilo de C_1 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

[0150] R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de ausente, hidrógeno, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12}, heteroarilo de 5 a 12 miembros, -CN, $-SO_2 R^{13a}$, $-SO_2NR^{13a}R^{13b}$, $-COR^{13a}$, $-CO_2R^{13a}$, $-CONR^{13a}R^{13b}$, $-NR^{13a}R^{13b}$, $-NR^{13a}COR^{13b}$, $-NR^{13a}CO_2R^{13b}$, o $-N\ R^{13a}SO_2R^{13b}$; cada uno de -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12}, heteroarilo de 5 a 12 miembros, oxo, -CN, $-OR^{13c}$, $-SO_2R^{13c}$, $-SO_2NR^{13c}R^{13d}$, $-COR^{13c}$, $-CO_2R^{13c}$, -CON $R^{13c}R^{13d}$, $-NR^{13c}R^{13d}$, $-NR^{13c}COR^{13d}$, $-NR^{13c}CO_2R^{13d}$, o $-NR^{13c}SO_2R^{13d}$;

[0151] en cada aparición, R^{13a}, R^{13b}, R^{13c} y R^{13d} están cada uno de una forma independiente ausentes, o son hidrógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

[0152] L^4, L^5 y L^6 se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de ausente, un enlace individual, -O-, $-NR^a$-, $-(CR^aR^b)_{n8}$-, $-O(CR^aR^b)_{n8}$-, $-NR^a(CR^aR^b)_{n8}$- o -C(O)-;

[0153] en cada aparición, X^1, X^2 y X^7 se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de $-CR^a$ o N;

[0154] en cada aparición, X^3, X^4 y X^8 se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de $-NR^a$-, -O-, -S- y $-CR^aR^b$-;

[0155] en cada aparición, X^5 y X^6 se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de ausente, un enlace individual, -C(O)-, $-NR^a$- y -O-;

[0156] Q^1, Q^2, Q^3 y Q^4 se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de CR^a o N;

[0157] en cada aparición, R^a y R^b se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, -alquilo de C_1 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de dichos -alquilo de C_1 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno, hidroxilo, halógeno, -alquilo de C_1 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8

miembros, -arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros; o

[0158] R^a y R^b junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 3 a 12 miembros, dicho anillo comprende de 0 a 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno, hidroxilo, -alquilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, -alcoxilo de C_1 a C_8, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, cicloalquilo de C_3 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

[0159] m1, m2, m3 y m4 son cada uno de una forma independiente 0, 1 o 2;

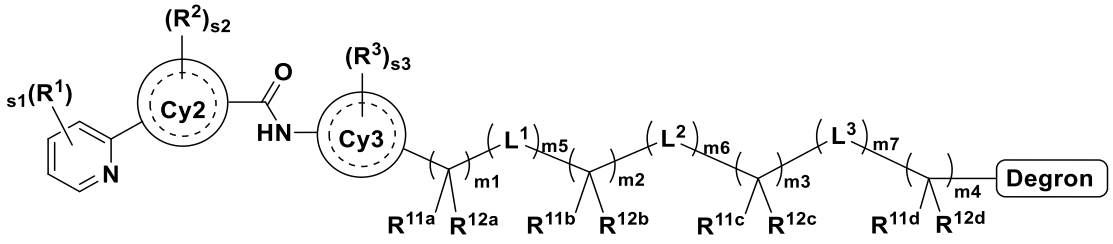
[0160] m5 y m7 son cada uno de una forma independiente 0 o 1;

[0161] m6 es 0, 1 o 2; cuando m6 es 2, dos L2 son iguales o diferentes;

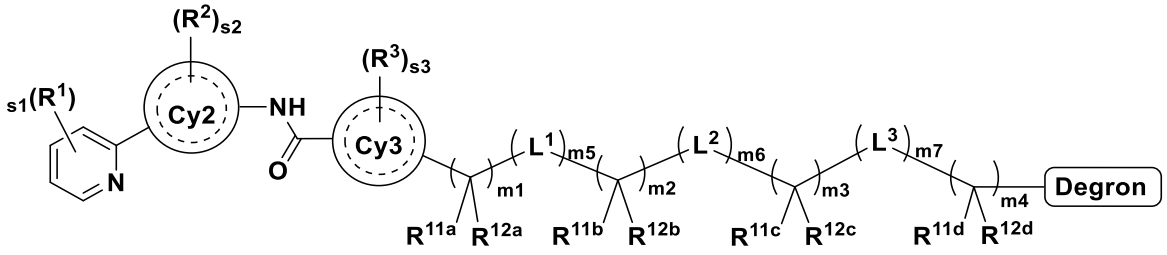
[0162] n1, n2, n3, n4 y n5 son cada uno de una forma independiente 0, 1, 2 o 3;

[0163] n6, n7 y n8 son cada uno de una forma independiente 0, 1, 2, 3 o 4.

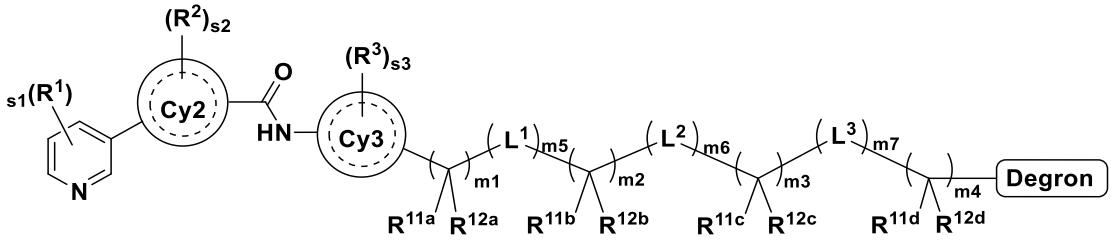
[0164] **Aspecto 4.** El compuesto de acuerdo con el aspecto 1, en donde el compuesto se selecciona a partir de la fórmula (IIa), (IIa'), (IIb), (IIb'), (IIc), (IIc'), (IId), (IId'), (IIe) y (IIe'),



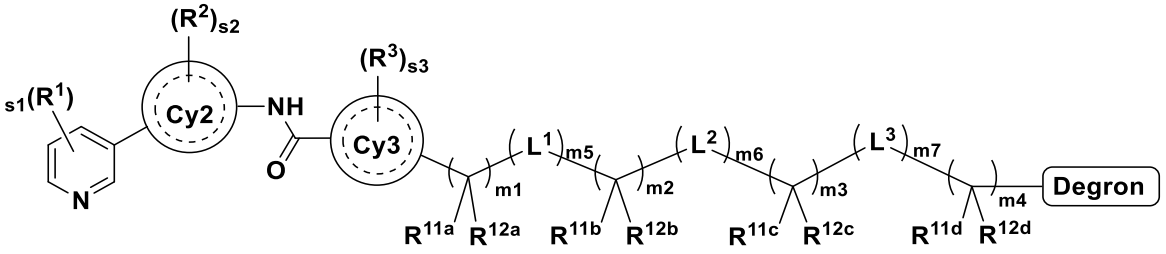
(IIa)



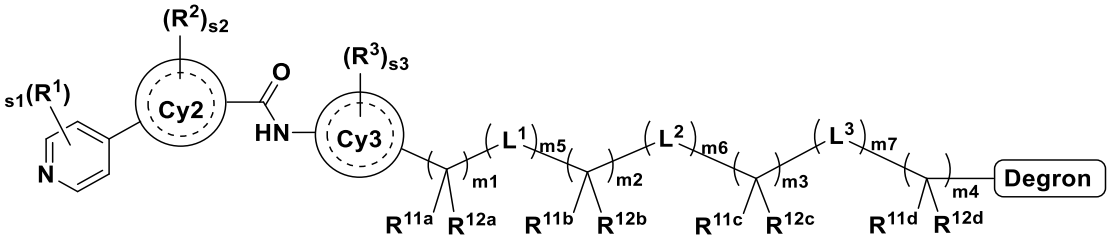
(IIa')



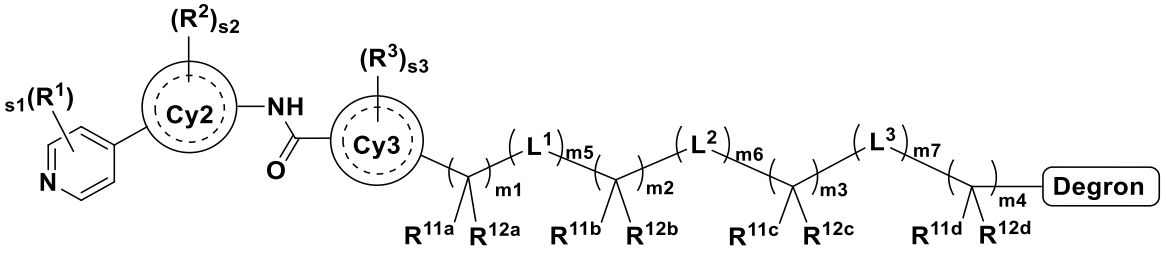
(IIb)



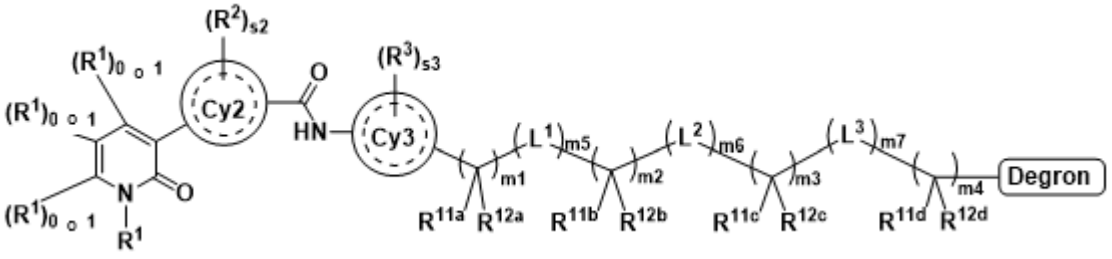
(IIb')



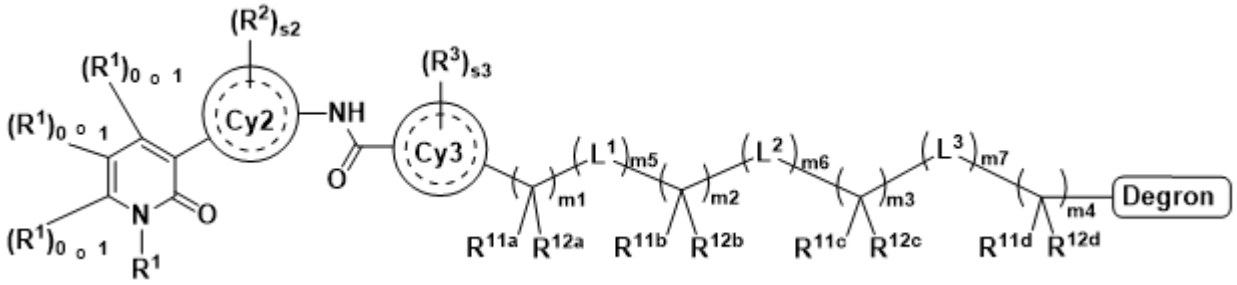
(IIc)



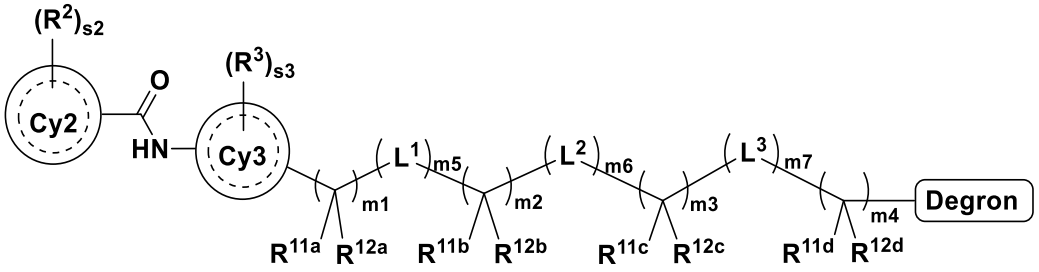
(IIc')



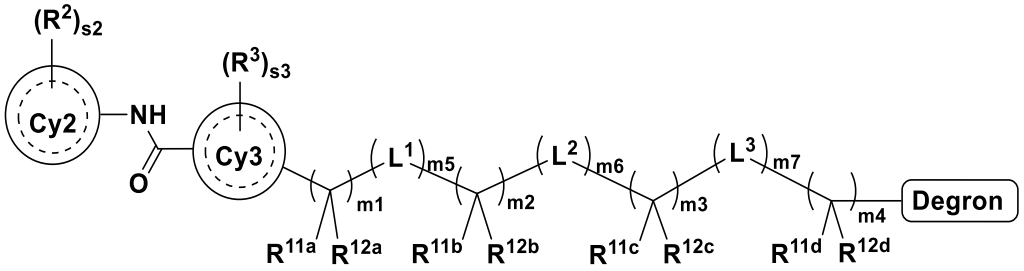
(IId);



(IId')



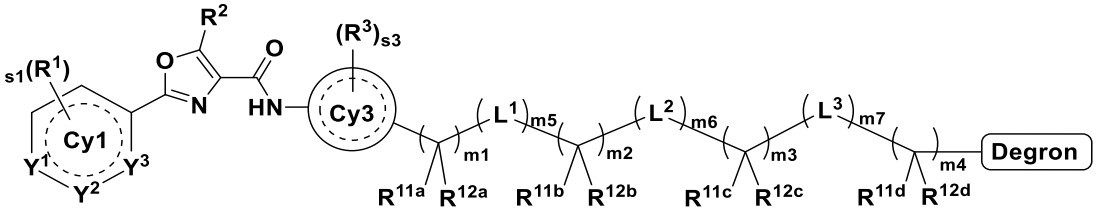
(IIe)



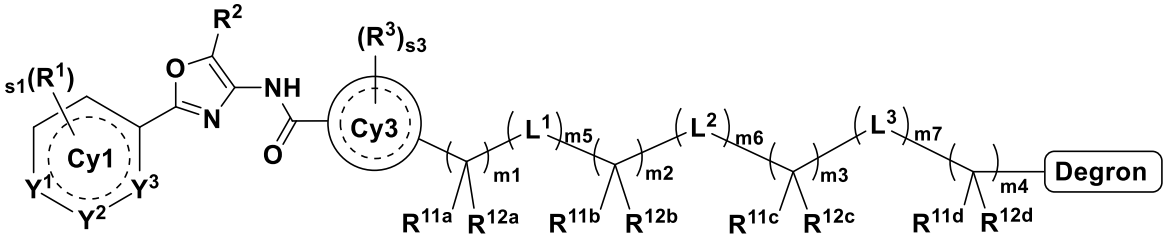
(IIe')

[0165] en donde R^1, R^2, R^3, R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{12a}, R^{12b}, R^{12c}, R^{12d}, L^1, L^2, L^3, s1, s2, s3, m1, m2, m3, m4, m5, m6, m7, Cy2, Cy3, y Degron se definen como en el aspecto 1.

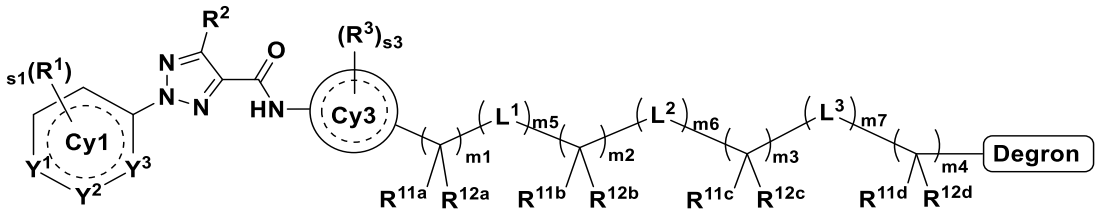
[0166] **Aspecto 5.** El compuesto de acuerdo con el aspecto 1, en donde el compuesto se selecciona a partir de la fórmula (IIIa), (IIIa'), (IIIb), (IIIb'), (IIIc), (IIIc'), (IIId), (IIId'), (IIIe), (IIIe'), (IIIf), (IIIf'), (IIIg), (IIIg'), (IIIh), (IIIh'), (IIIi), (IIIi'), (IIIj) (IIIj'), (IIIk), (IIIk'), (IIII) o (IIII'):



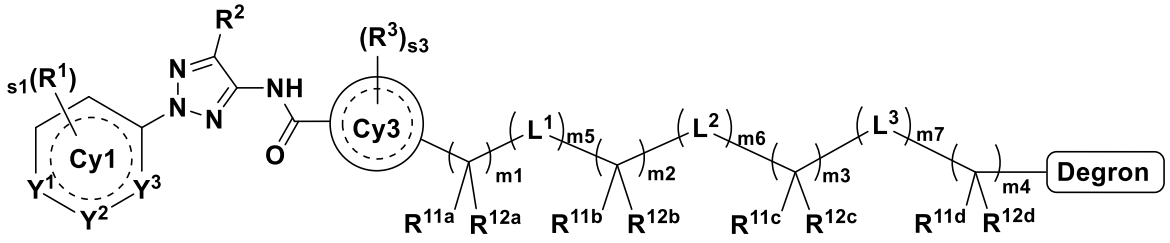
(IIIa)



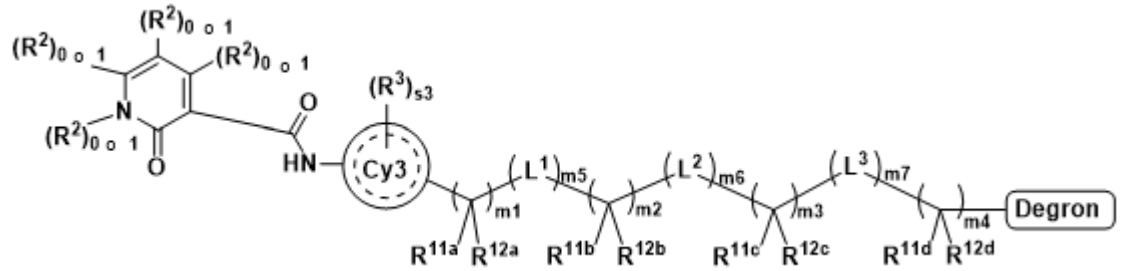
(IIIa')



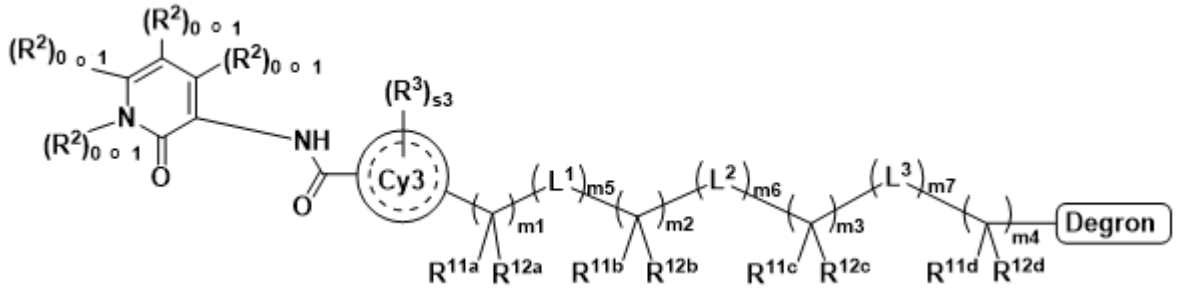
(IIIb)



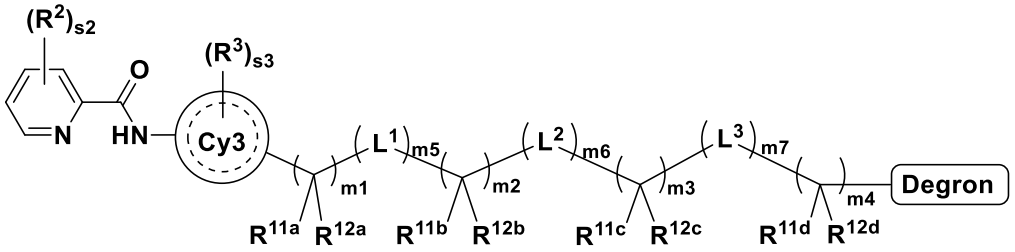
(IIIb')



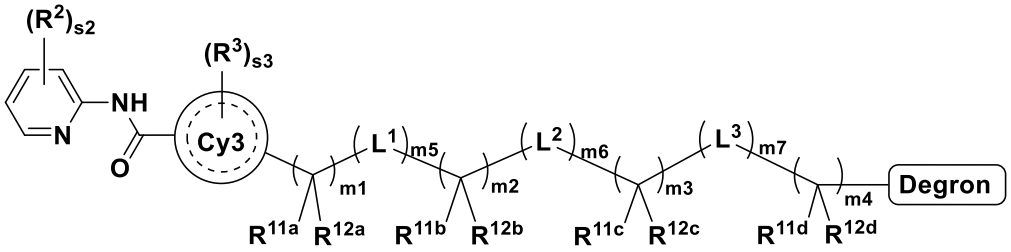
(IIIc)



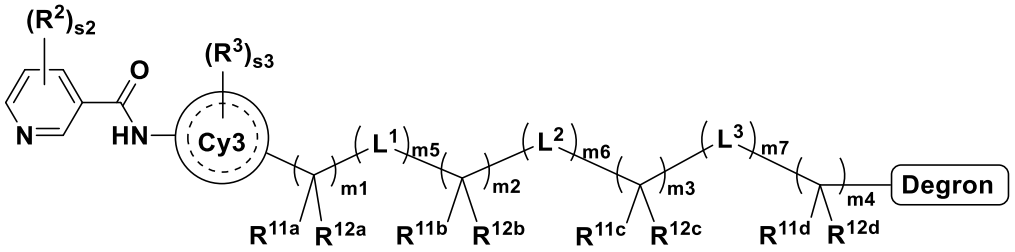
(IIIc')



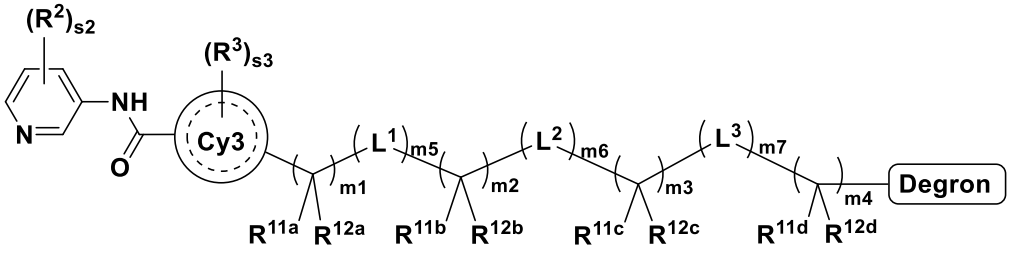
(IIId)



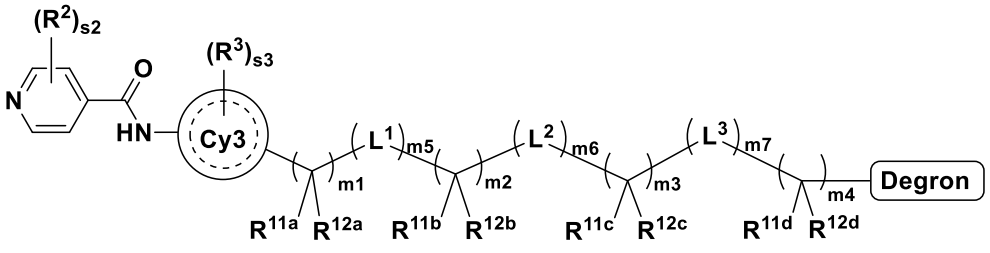
(IIId')



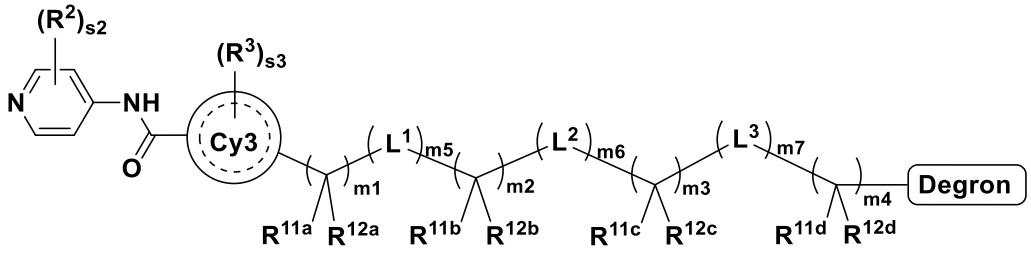
(IIIe)



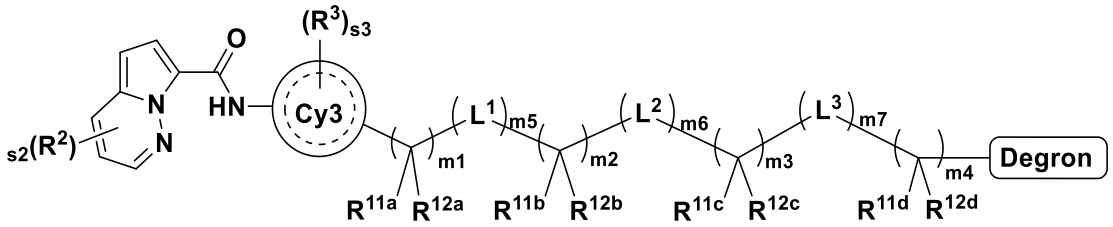
(IIIe')



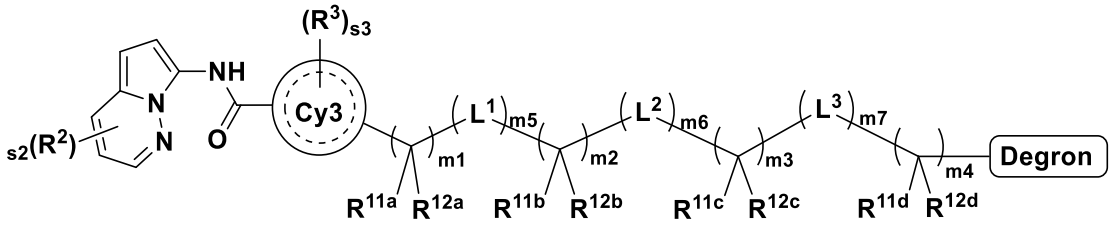
(IIIf)



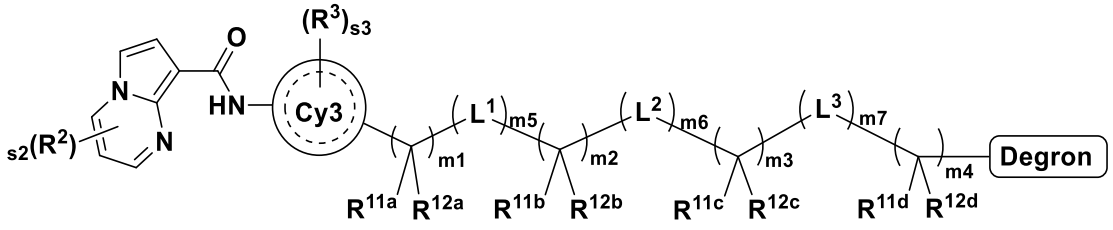
(IIIf')



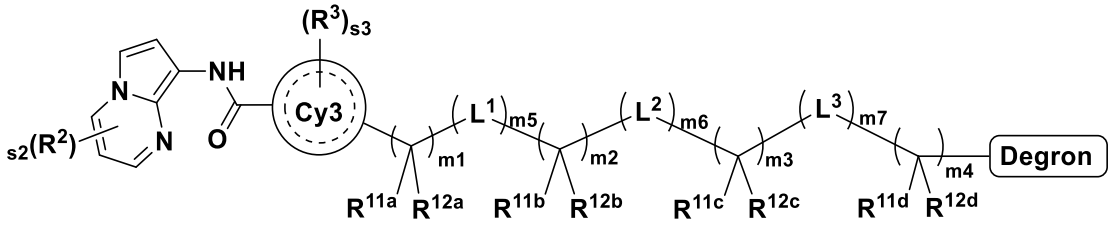
(IIIg)



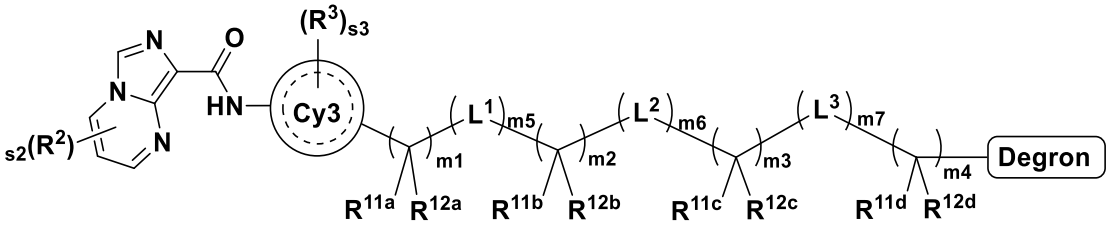
(IIIg')



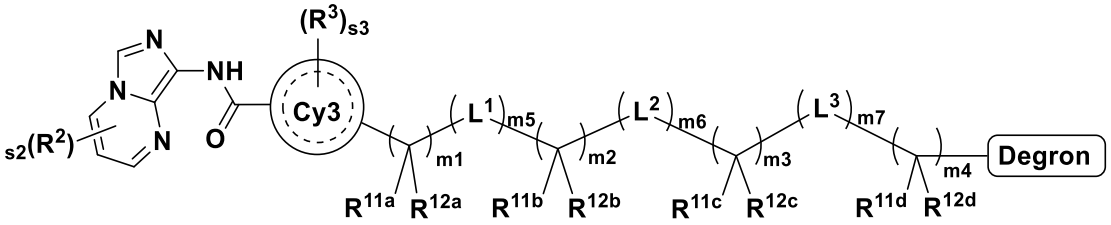
(IIIh)



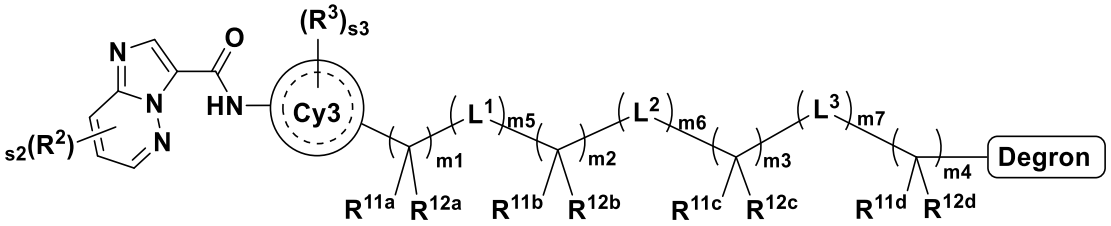
(IIIh')



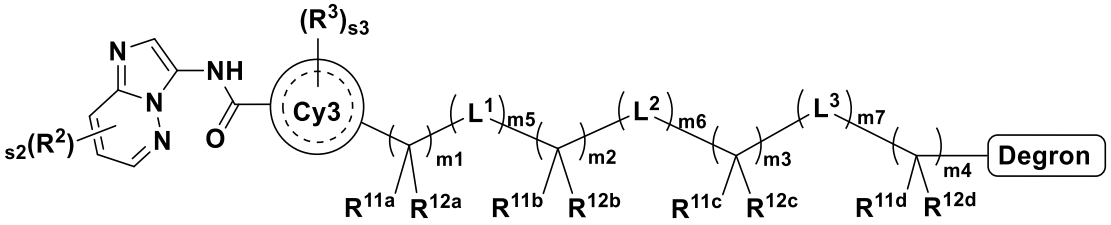
(IIIi)



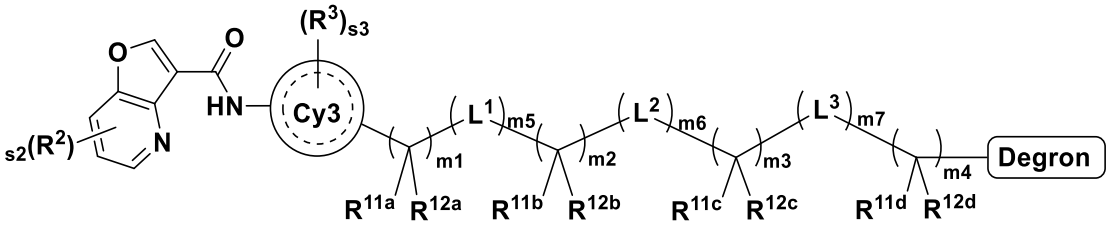
(IIIi')



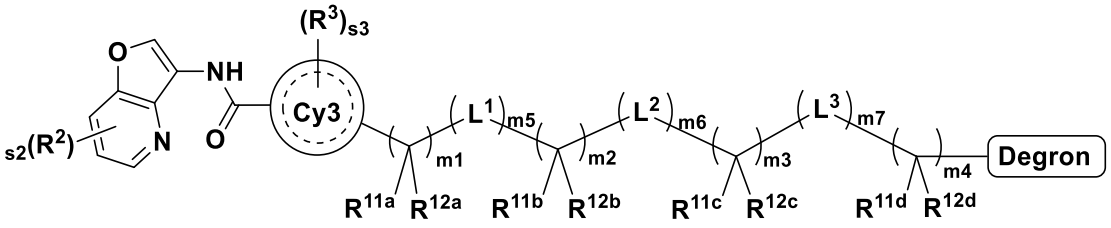
(IIIj)



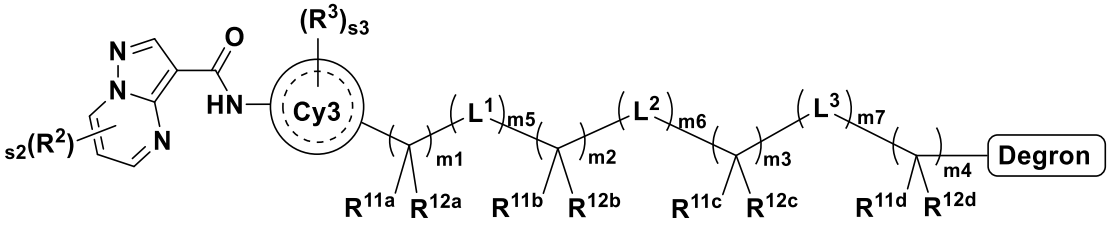
(IIIj')



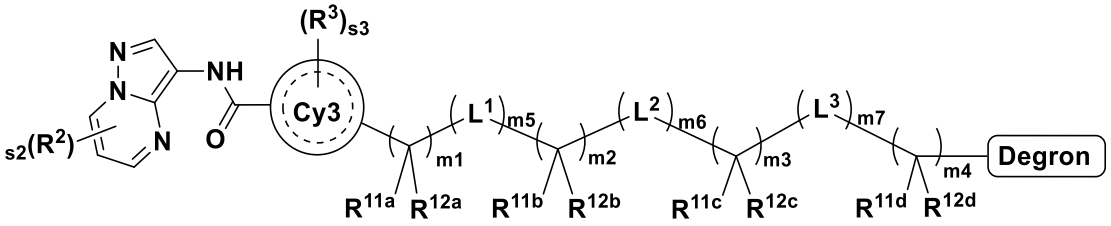
(IIIk)



(IIIk')



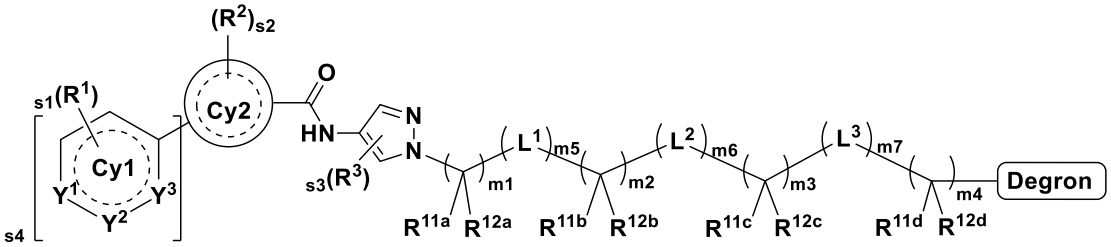
(IIII)



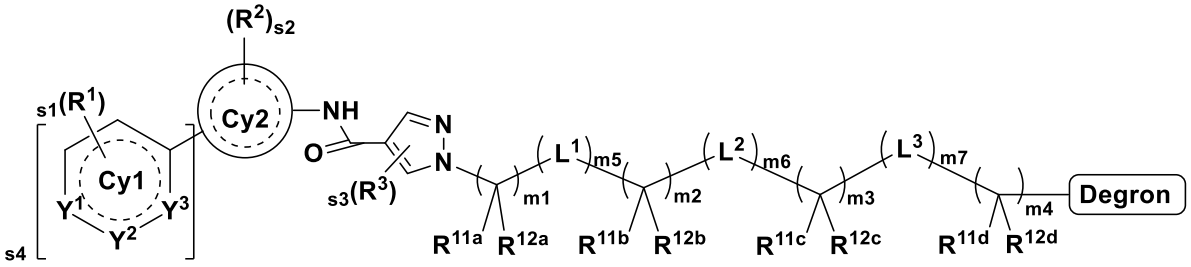
(IIII')

[0167] en donde R^1, R^2, R^3, R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{12a}, R^{12b}, R^{12c}, R^{12d}, Y^1, Y^2, Y^3, L^1, L^2, L^3, s1, s2, s3, m1, m2, m3, m4, m5, m6, m7, Cy1, Cy3, y Degron se definen como en el aspecto 1.

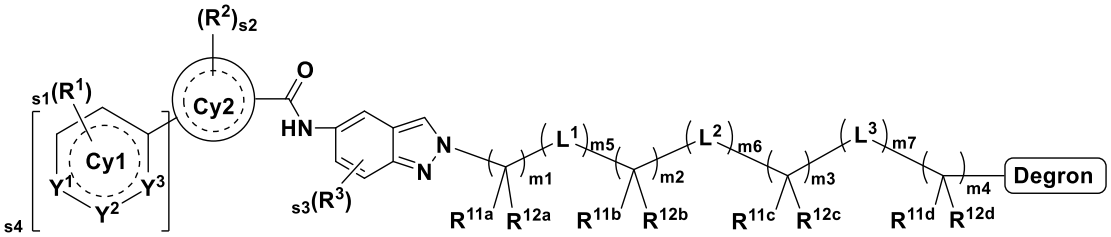
[0168] 4. El compuesto de acuerdo con el aspecto 1, en donde el compuesto se selecciona a partir de la fórmula (IVa), (IVa'), (IVb), (IVb'), (IVc) y (IVc'),



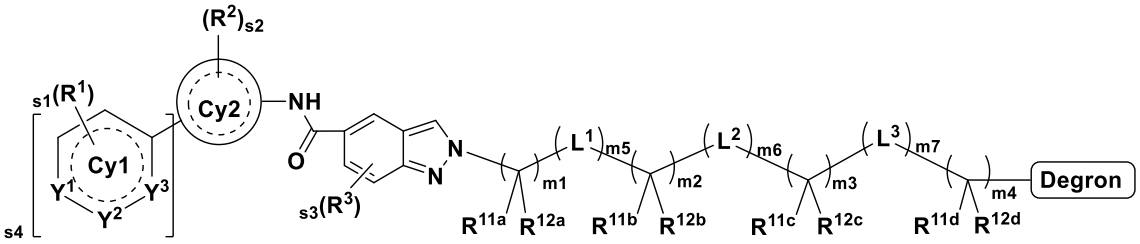
(IVa)



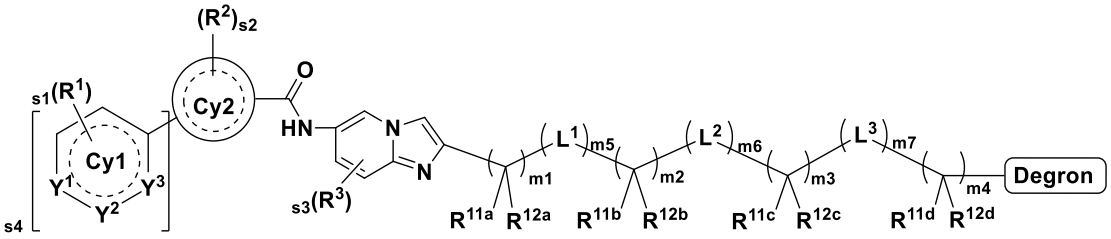
(IVA')



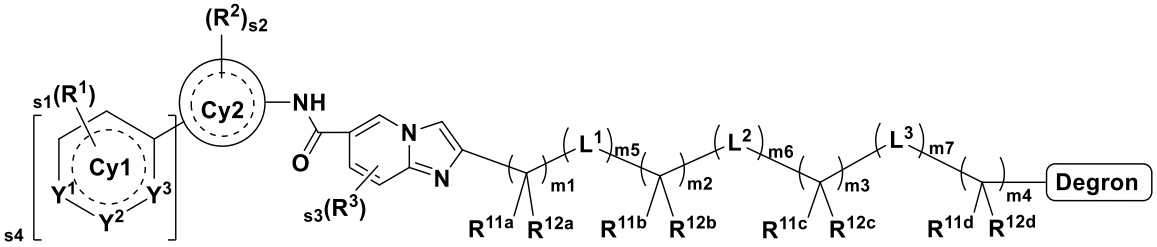
(IVb)



(IVb')



(IVc)

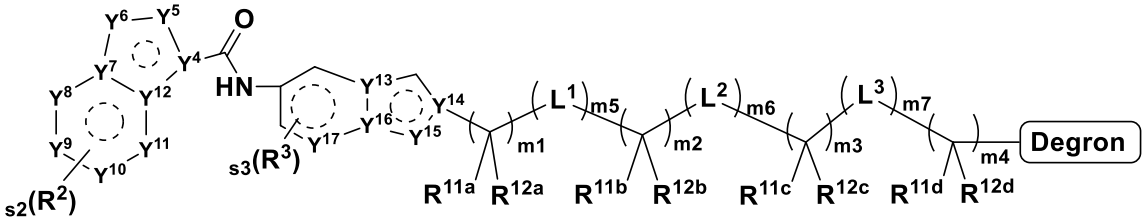


(IVc')

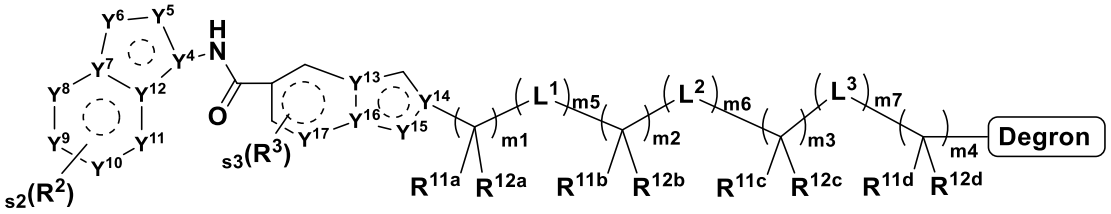
[0169] en donde, R^1, R^2, R3, R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{12a}, R^{12b}, R^{12c}, R^{12d}, Y^1, Y^2, Y^3, Cy1, Cy2, L^1, L^2, L^3, s1, s2, s3, s4, m1, m2, m3, m4, m5, m6, m7 y Degron se definen como en el aspecto 1.

[0170] 5. El compuesto de acuerdo con el aspecto 1, en donde el compuesto se selecciona

a partir de la fórmula (Va) o (Va')

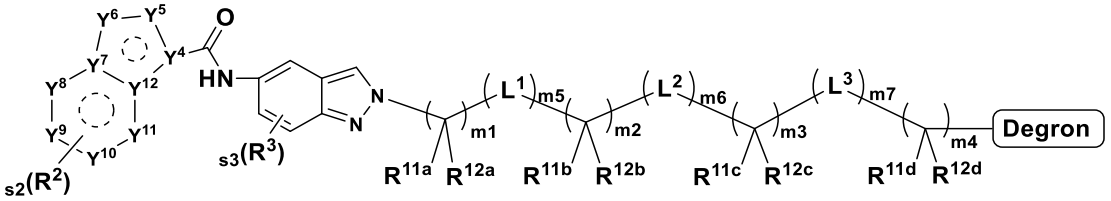


(Va)

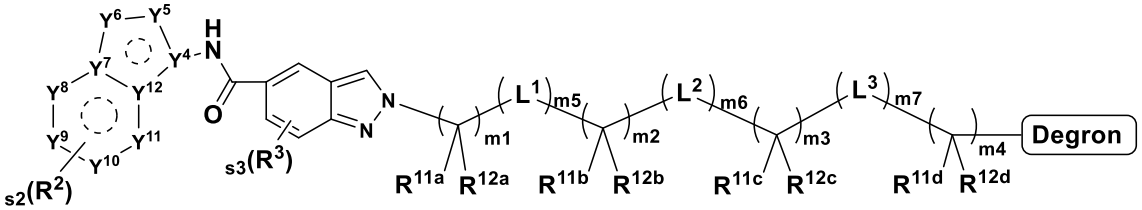


(Va')

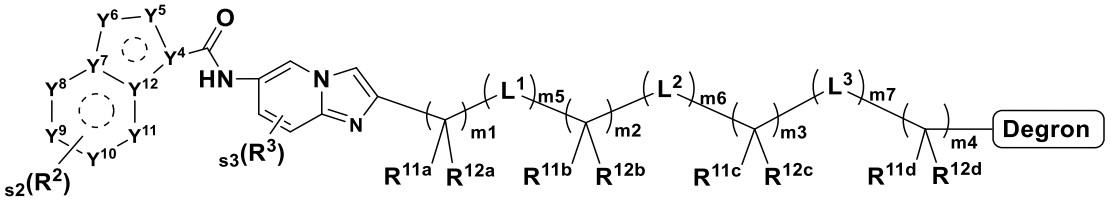
[0171] preferiblemente, el compuesto se selecciona a partir de las fórmulas (Vb), (Vb'), (Vc) y (Vc'),



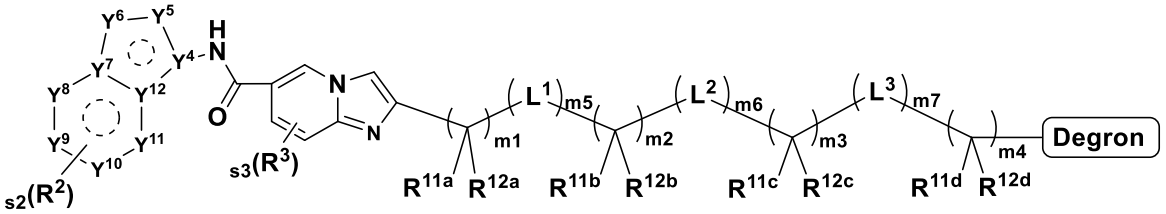
(Vb)



(Vb')

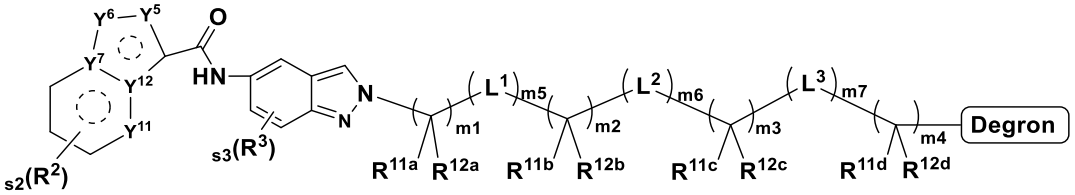


(Vc)

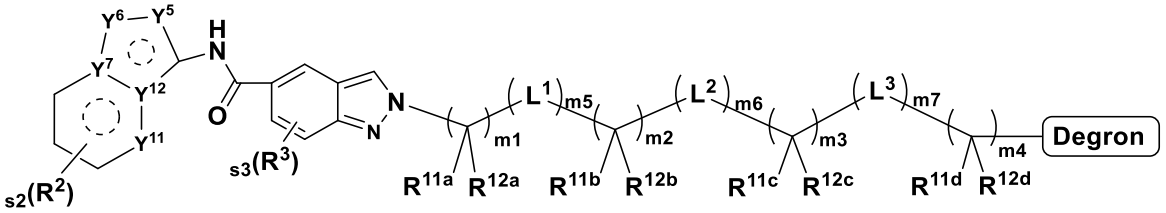


(Vc')

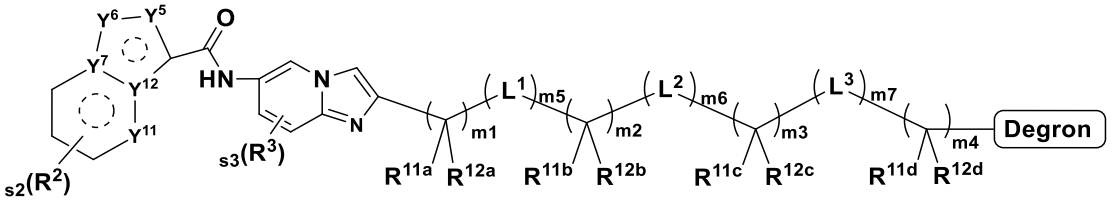
[0172] más preferiblemente, el compuesto se selecciona a partir de la fórmula (Vd), (Vd'), (Ve) y (Ve'),



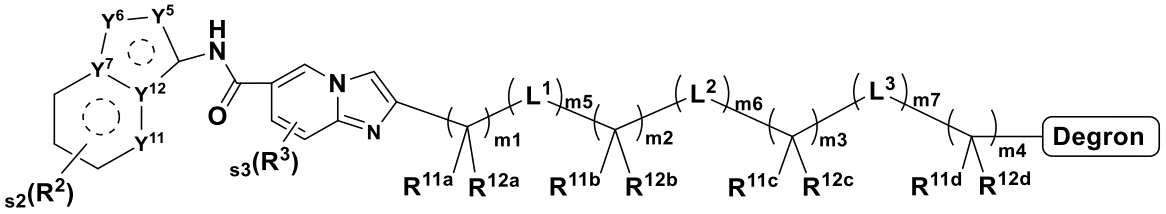
(Vd)



(Vd')

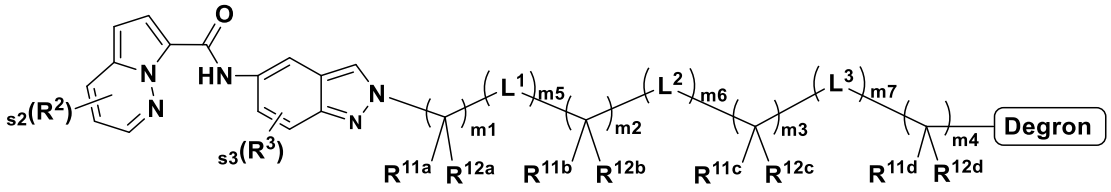


(Ve)

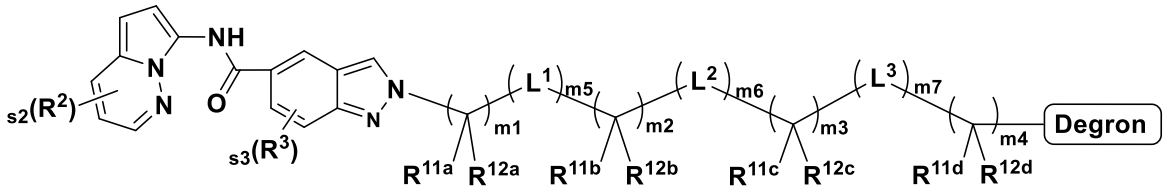


(Ve')

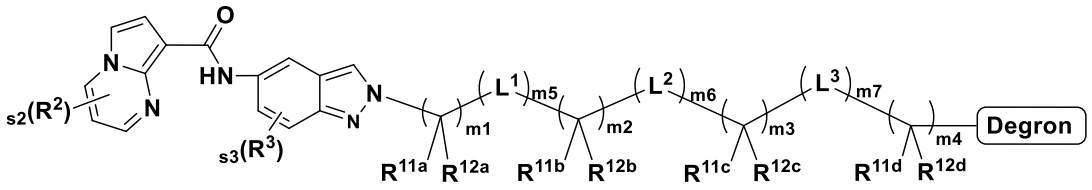
[0173] más preferentemente, el compuesto se selecciona a partir de la fórmula (Vf), (Vf'), (Vg) , (Vg'), (Vh), (Vh'), (Vi), (Vi'), (Vj), (Vj'), (Vk), (Vk'), (Vl), (Vl'), (Vm), (Vm'), (Vn), (Vn'), (Vo), (Vo'), (Vp), (Vp'), (Vq) o (Vq'),



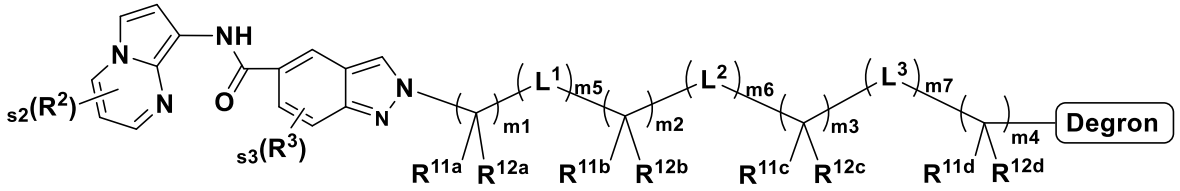
(Vf)



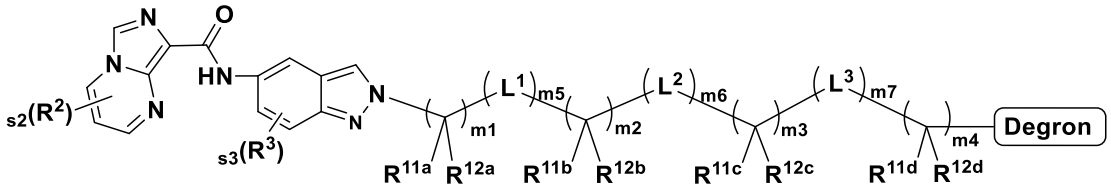
(Vf')



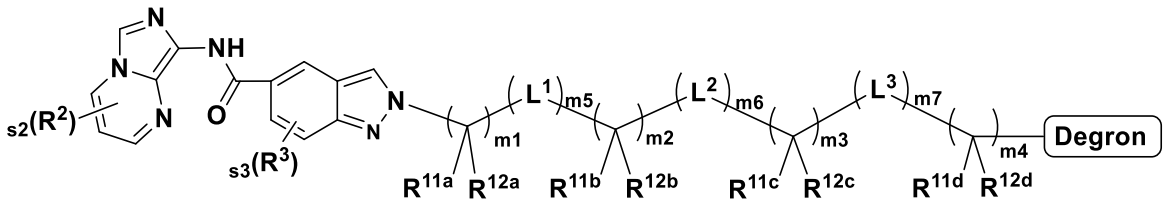
(Vg)



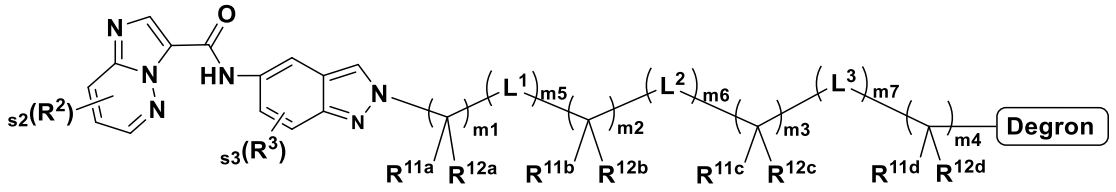
(Vg')



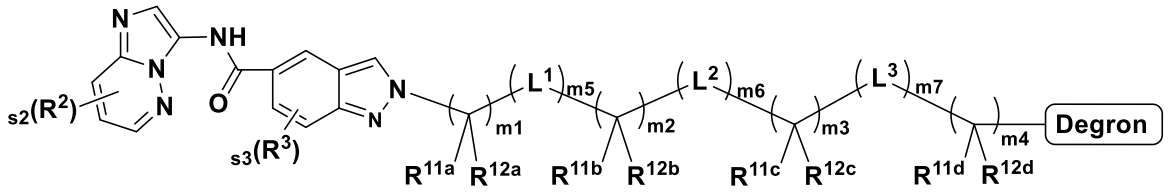
(Vh)



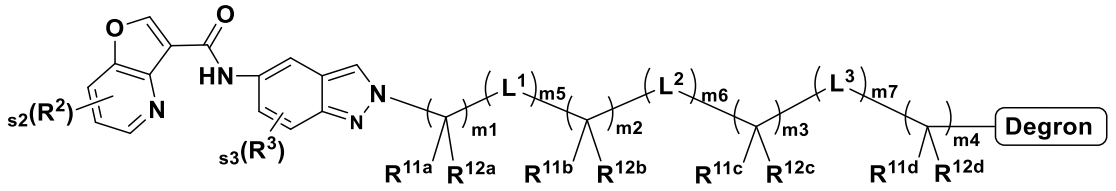
(Vh')



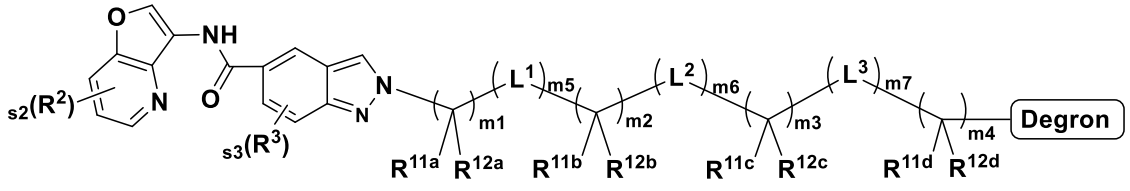
(Vi)



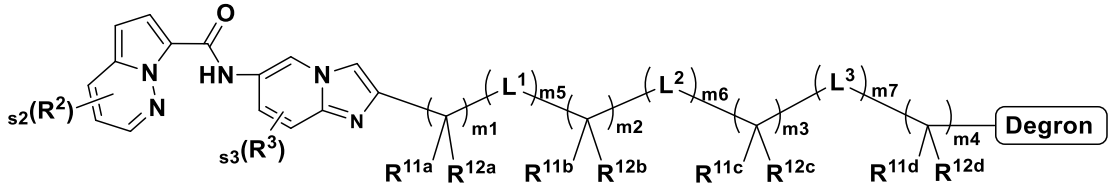
(Vi')



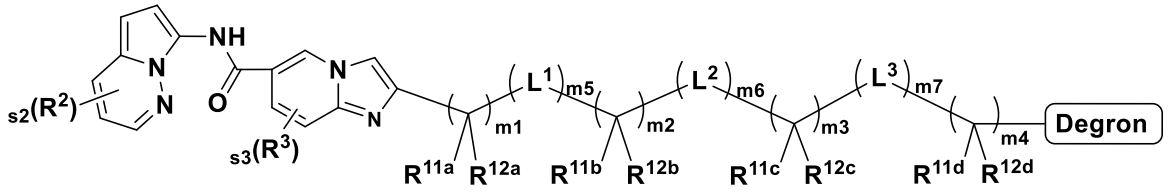
(Vj)



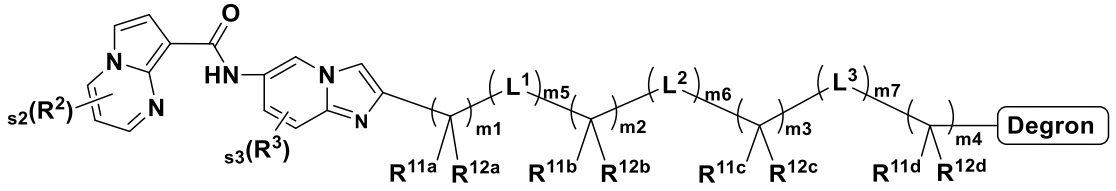
(Vj')



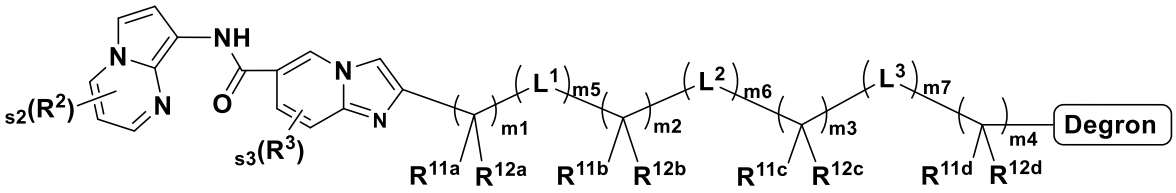
(Vk)



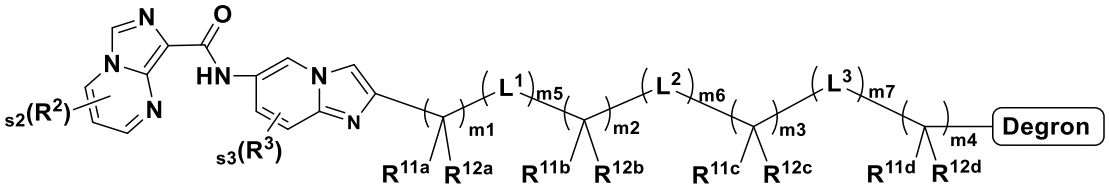
(Vk')



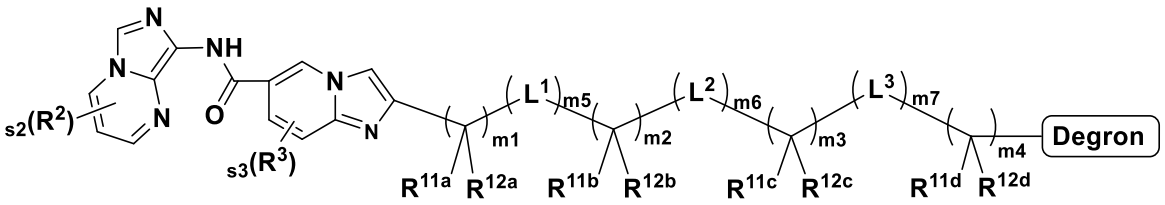
(VI)



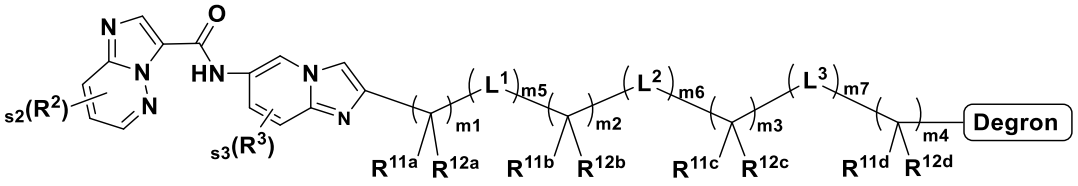
(VI')



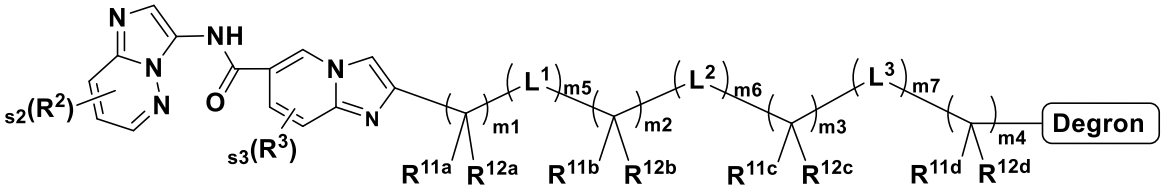
(Vm)



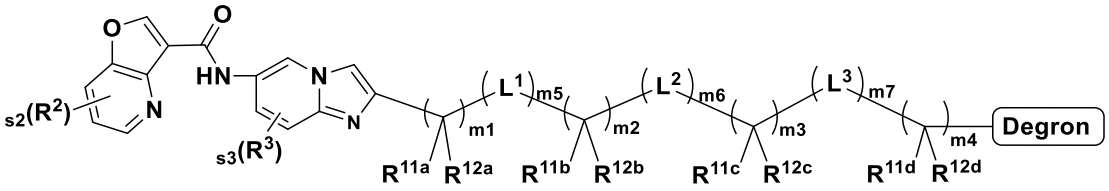
(Vm')



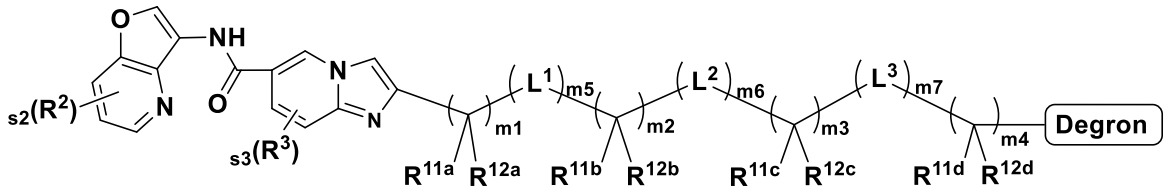
(Vn)



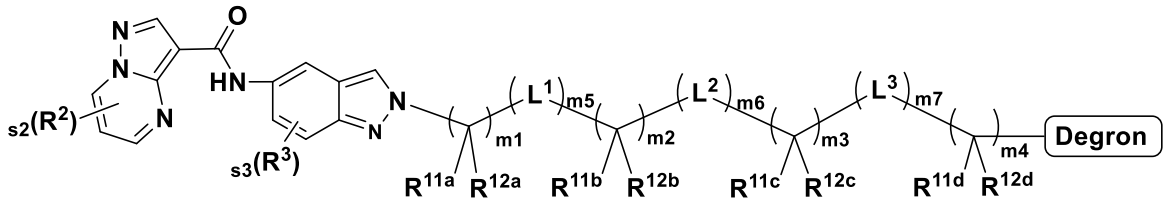
(Vn')



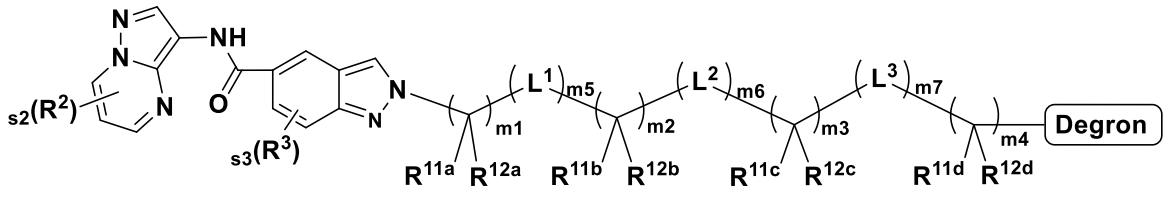
(Vo)



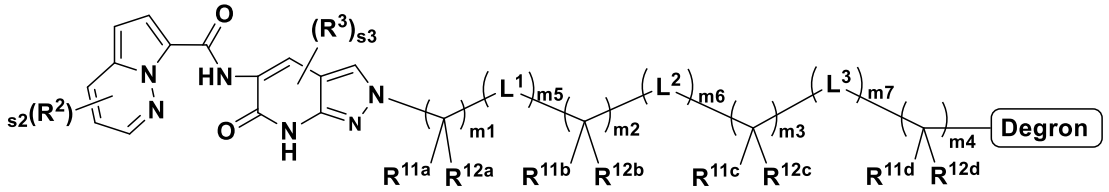
(Vo')



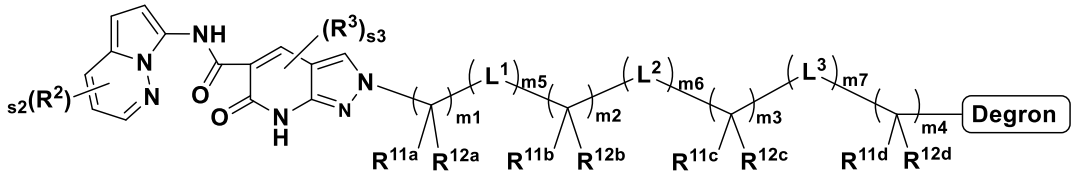
(Vp)



(Vp')

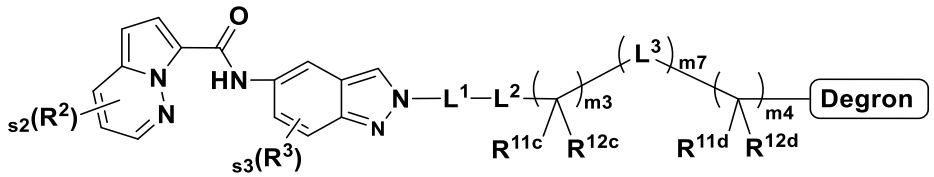


(Vq)

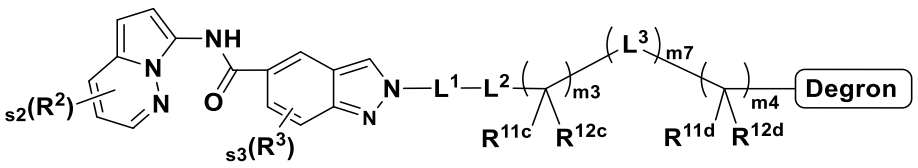


(Vq')

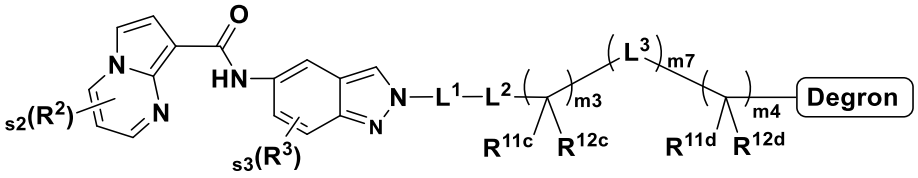
[0174] aún más preferiblemente, el compuesto se selecciona a partir de la fórmula (Vr), (Vr'), (Vs), (Vs'), (Vt), (Vt'), (Vu), (Vu'), (Vv), (Vv'), (Vw), (Vw'), (Vx), (Vx'), (Vy), (Vy'), (Vz), (Vz'), (Vaa), (Vaa'), (Vab), (Vab'), (Vac) o (Vac'),



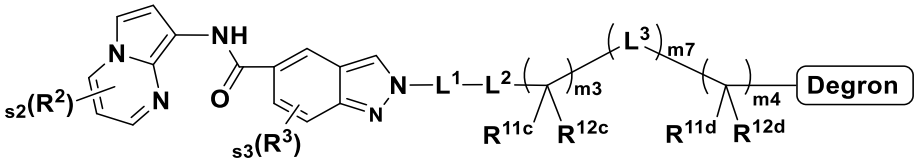
(Vr)



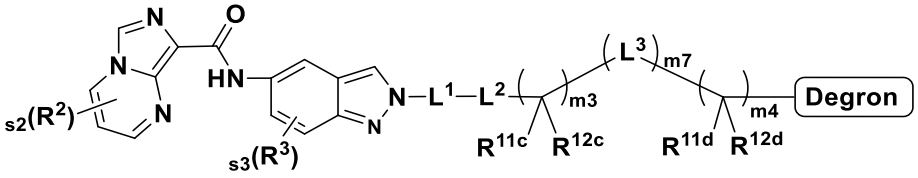
(Vr')



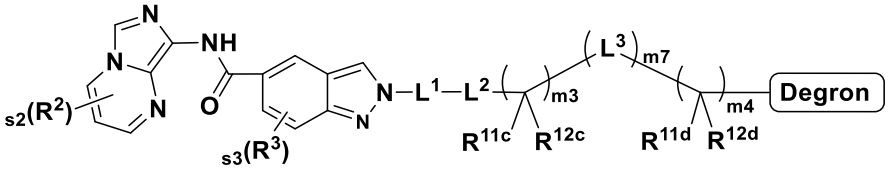
(Vs)



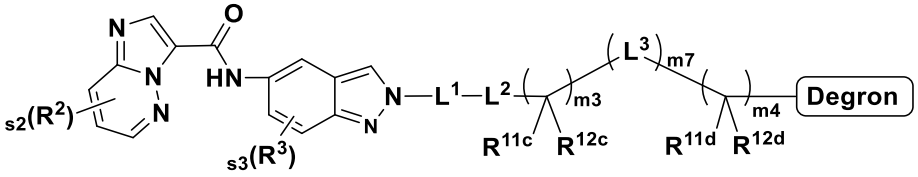
(Vs')



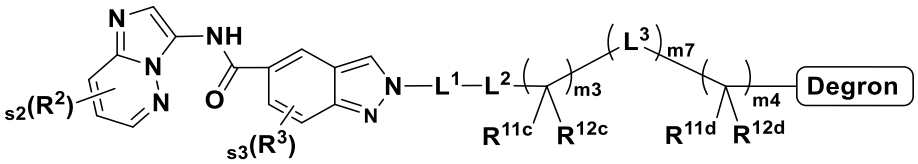
(Vt)



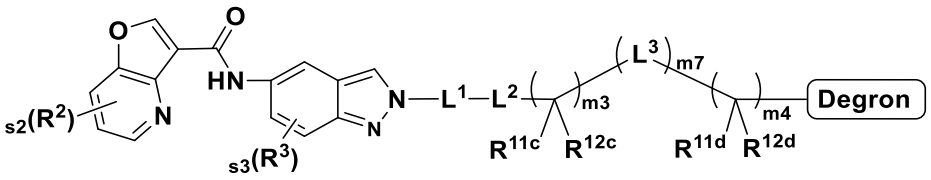
(Vt')



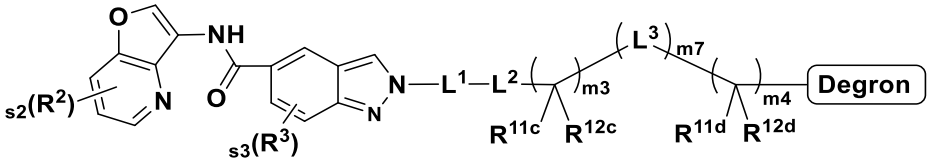
(Vu)



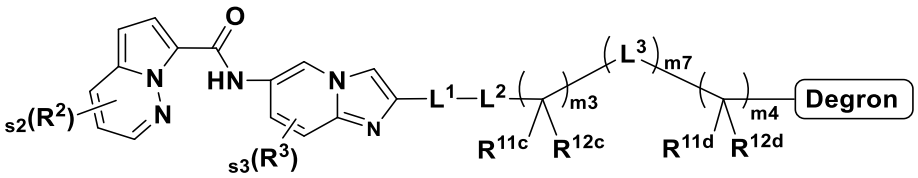
(Vu')



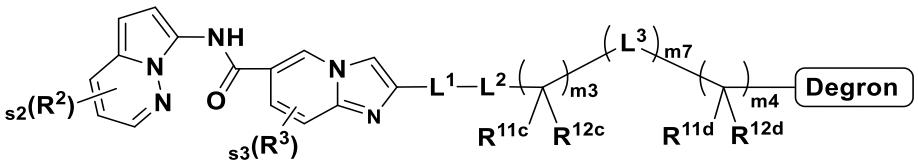
(Vv)



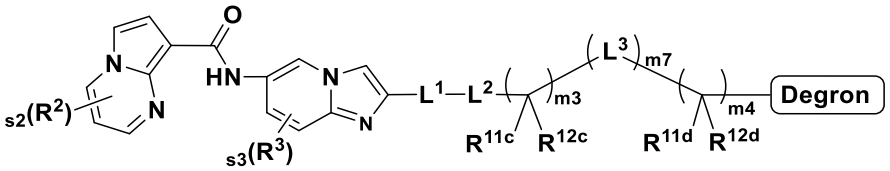
(Vv')



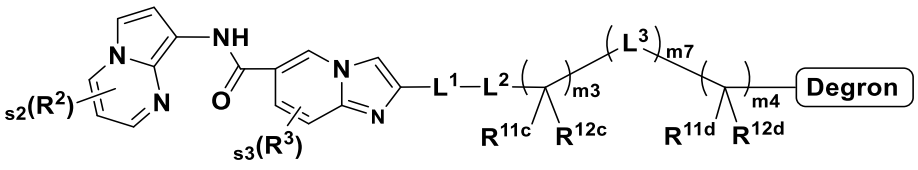
(Vw)



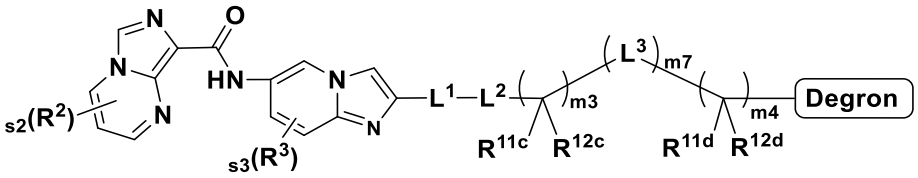
(Vw')



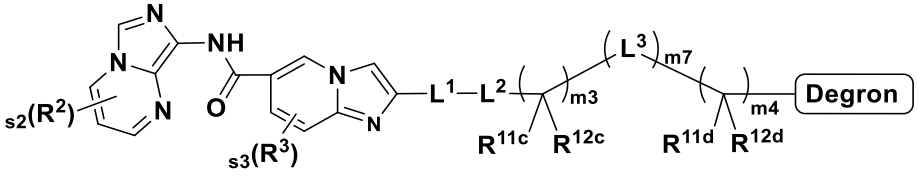
(Vx)



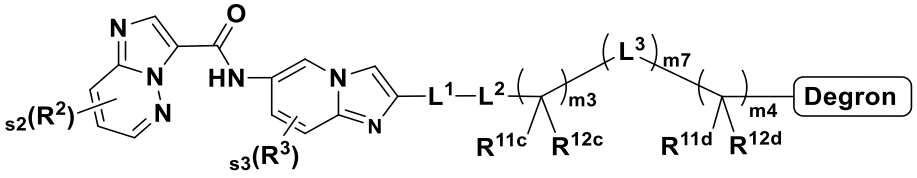
(Vx')



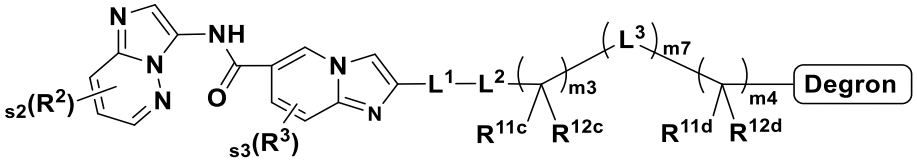
(Vy)



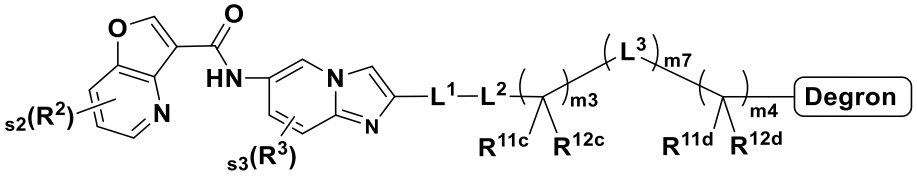
(Vy')



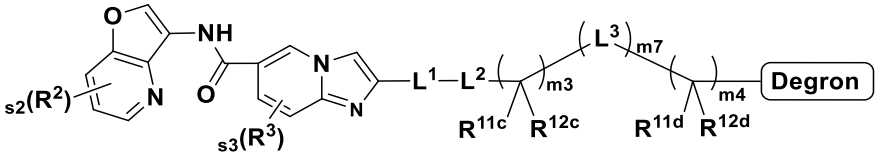
(Vz)



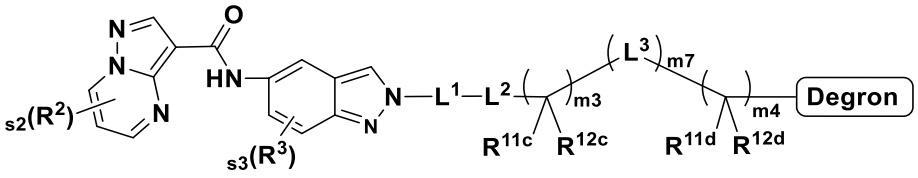
(Vz')



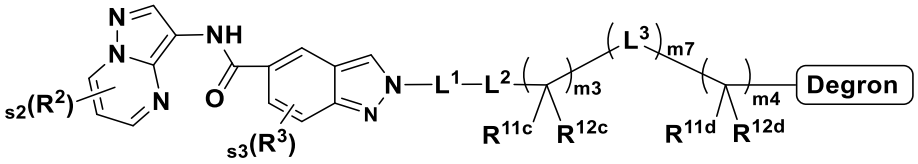
(Vaa)



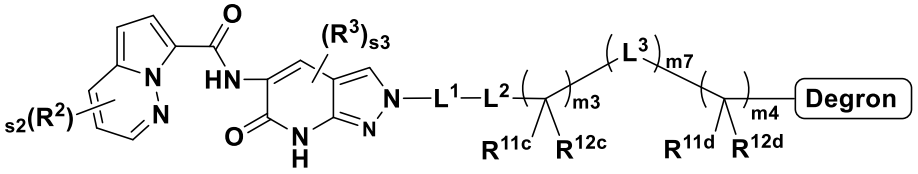
(Vaa')



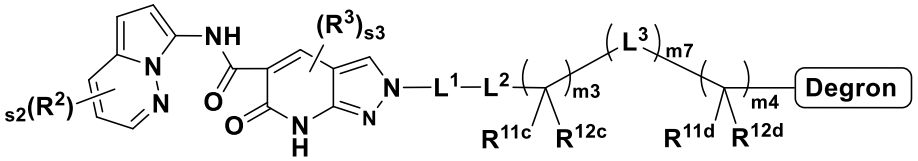
(Vab)



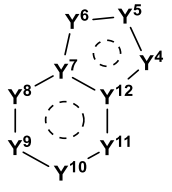
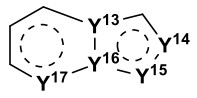
(Vab')



(Vac)

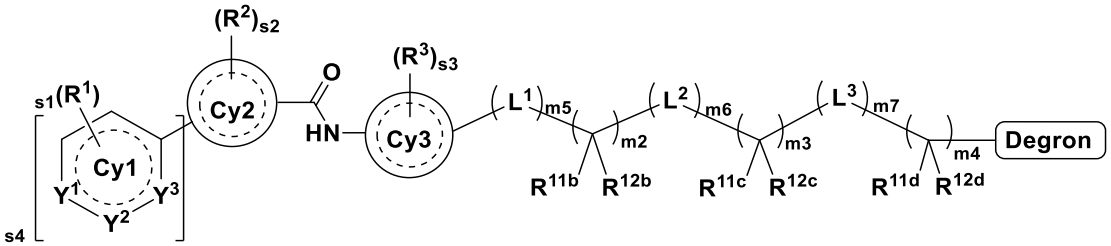


(Vac')

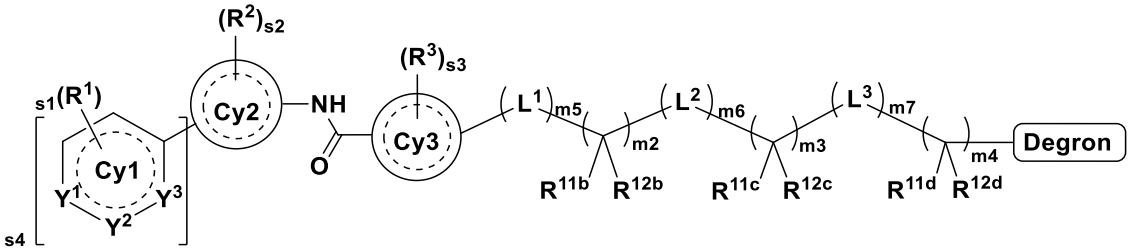
[0175] en donde, Y^4, Y^7, Y^8, Y^9, Y^{10}, Y^{11}, Y^{12}, Y^{13}, Y^{14}, Y^{15}, Y^{16} y Y^{17} se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de C o N; Y^5 e Y^6 se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de C, N, O o S; en el entendido de que  y  sean un anillo aromático;

[0176] en donde, R^2, R^3, R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{12a}, R^{12b}, R^{12c}, R^{12d}, L^1, L^2, L^3, s2, s3, m1, m2, m3, m4, m5, m6, m7 y Degron se definen como en el aspecto 1.

[0177] **Aspecto 6.** El compuesto de acuerdo con el aspecto 1, en donde el compuesto se selecciona a partir de la fórmula (VIa) o (VIa')

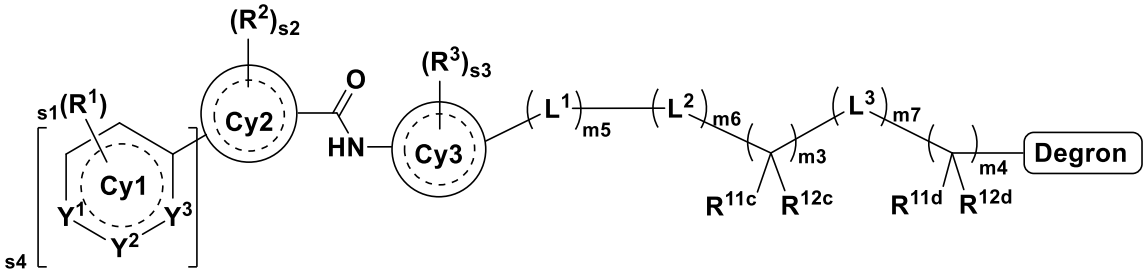


(VIa)

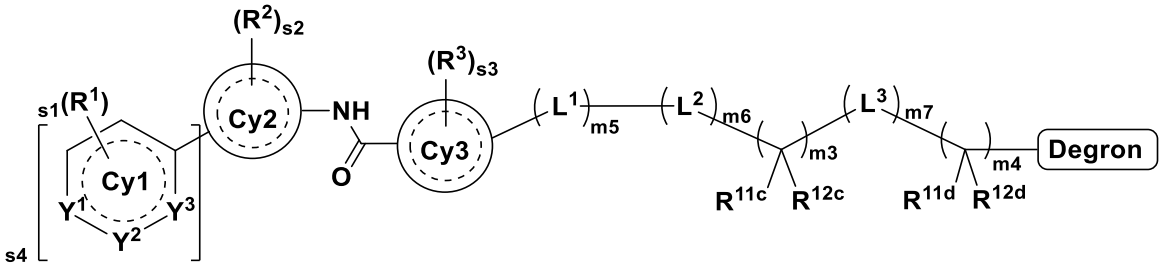


(VIa')

[0178] preferiblemente, el compuesto se selecciona a partir de (VIb) o (VIb'),



(VIb)

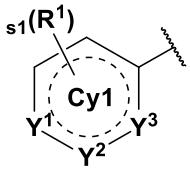
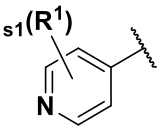
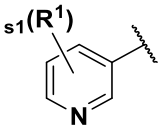
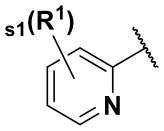
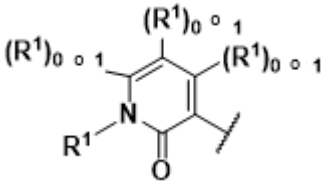
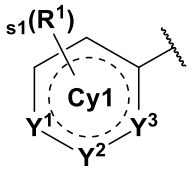
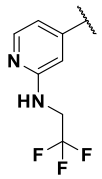
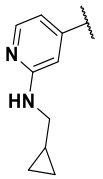
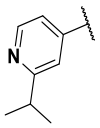
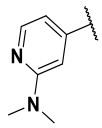
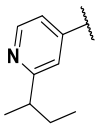
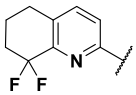
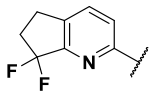
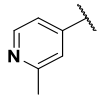
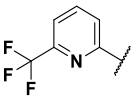
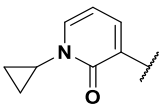
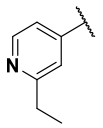
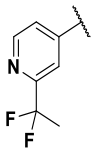
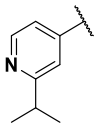
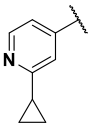
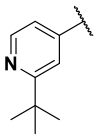
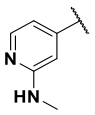
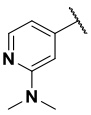
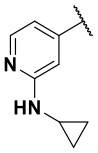
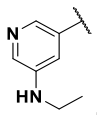


(VIb')

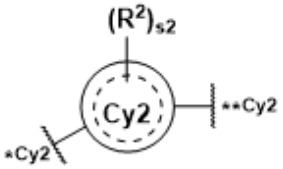
[0179] en donde, Y^1, Y^2, Y^3, Cy1, Cy2, Cy3, R^1, R^2, R^3, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{12b}, R^{12c}, R^{12d}, L^1, L^2, L^3, s1, s2, s3, s4, m2, m3, m4, m5, m6, m7 y Degron se definen como en el aspecto 1.

[0180] **Aspecto 7.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde por lo menos uno de Y^1, Y^2 e Y^3 es N; preferiblemente, Y^1 es N, Y^2 e Y^3 son C; o Y^2 es N, Y^1 e Y^3 son C; o Y^3 es N, Y^1 e Y^2 son C.

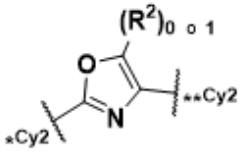
[0181] **Aspecto 8.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde Cy1 es piridinilo o piridinonilo.

[0182] **Aspecto 9.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde la fracción  es  ,  ,  o  ; preferiblemente la fracción  es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  .

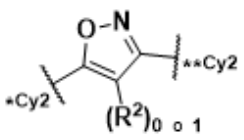
[0183] **Aspecto 10.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde la fracción


(R2)s2
Cy2
*Cy2
**Cy2

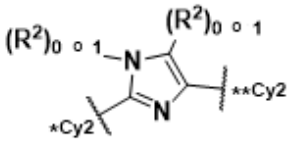
es


(R2)0 o 1
O
N
*Cy2
**Cy2

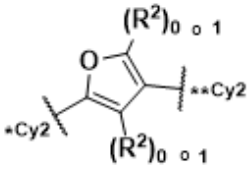
,


O-N
*Cy2
**Cy2
(R2)0 o 1

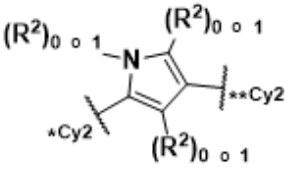
,


(R2)0 o 1
N
*Cy2
**Cy2

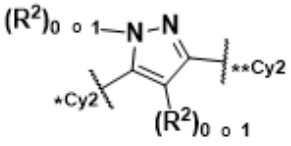
,


(R2)0 o 1
O
*Cy2
**Cy2

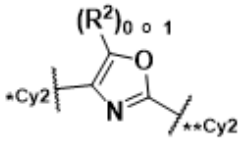
,


(R2)0 o 1
N
*Cy2
**Cy2

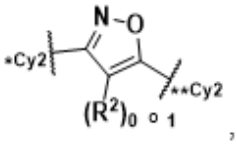
,


(R2)0 o 1
N-N
*Cy2
**Cy2

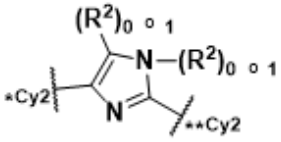
,


(R2)0 o 1
O
N
*Cy2
**Cy2

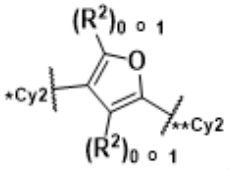
,


N-O
*Cy2
**Cy2
(R2)0 o 1

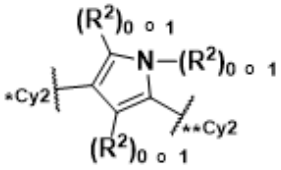
,


(R2)0 o 1
N-(R2)0 o 1
N
*Cy2
**Cy2

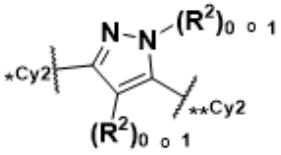
,


(R2)0 o 1
O
*Cy2
**Cy2
(R2)0 o 1

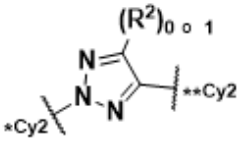
,


(R2)0 o 1
N-(R2)0 o 1
*Cy2
**Cy2
(R2)0 o 1

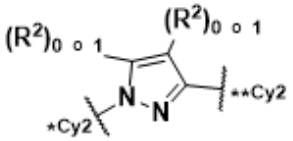
,


N-N-(R2)0 o 1
*Cy2
**Cy2
(R2)0 o 1

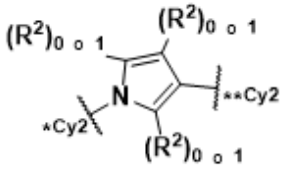
,


(R2)0 o 1
N
N-N
*Cy2
**Cy2

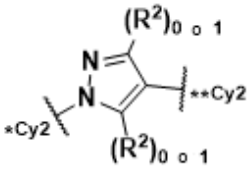
,


(R2)0 o 1
(R2)0 o 1
N-N
*Cy2
**Cy2

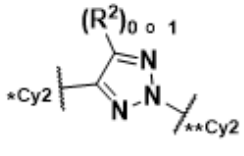
,


(R2)0 o 1
(R2)0 o 1
N
*Cy2
**Cy2
(R2)0 o 1

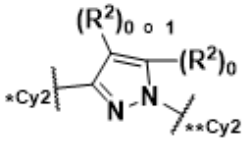
,


(R2)0 o 1
N
N
*Cy2
**Cy2
(R2)0 o 1

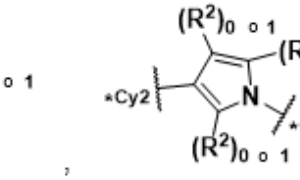
,


(R2)0 o 1
N
N-N
*Cy2
**Cy2

,


(R2)0 o 1
(R2)0 o 1
N-N
*Cy2
**Cy2

,


(R2)0 o 1
(R2)0 o 1
N
*Cy2
**Cy2
(R2)0 o 1

,

(R2)0 o 1
N
N
*Cy2
**Cy2
(R2)0 o 1

,

(R2)0 o 1
N
N-N
*Cy2
**Cy2

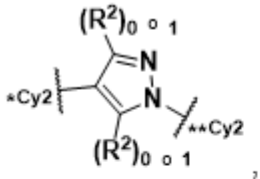
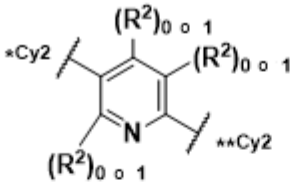
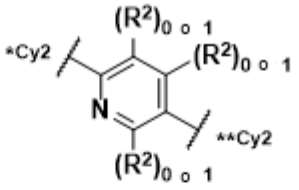
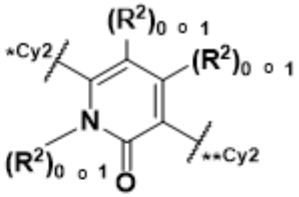
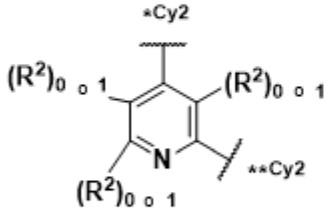
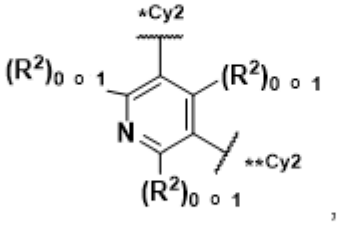
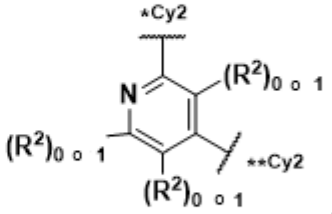
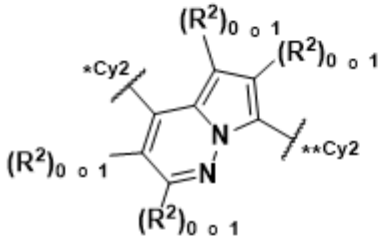
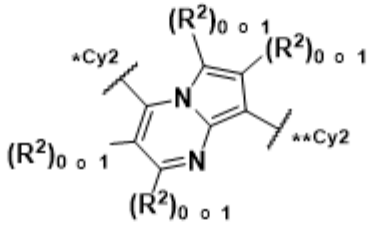
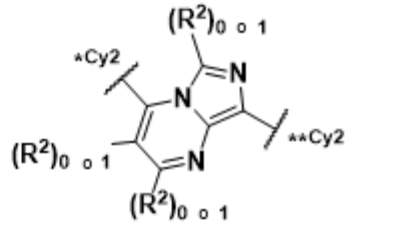
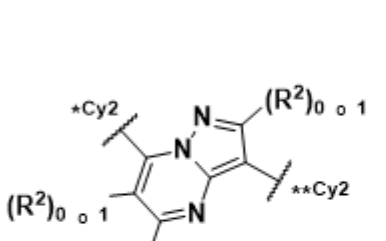
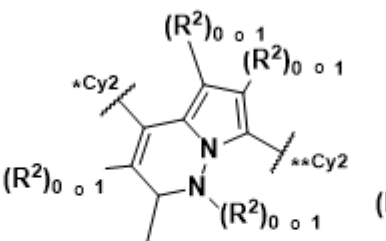
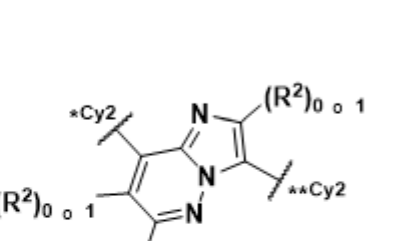
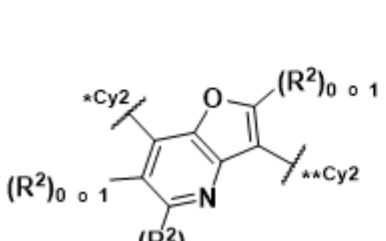
,

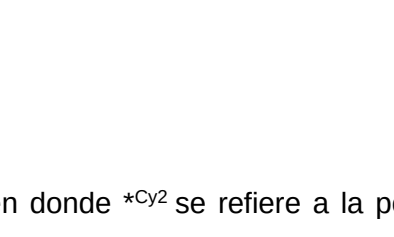
(R2)0 o 1
(R2)0 o 1
N-N
*Cy2
**Cy2

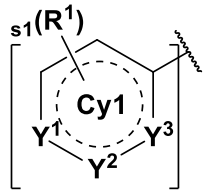
,

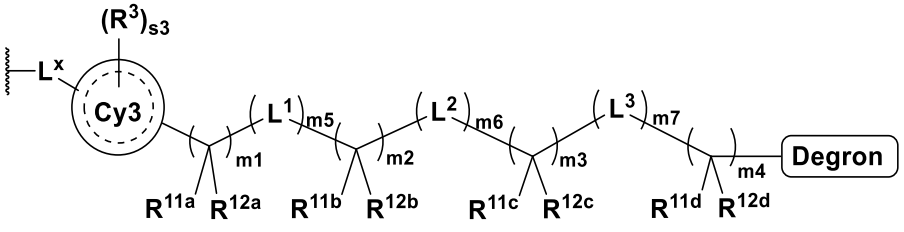
(R2)0 o 1
(R2)0 o 1
N
*Cy2
**Cy2
(R2)0 o 1

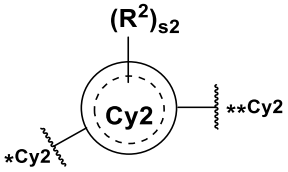
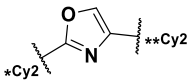
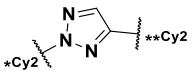
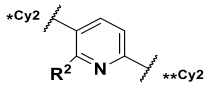
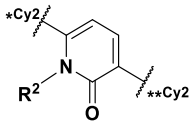
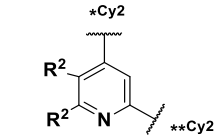
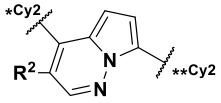
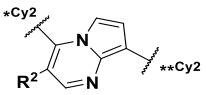
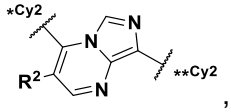
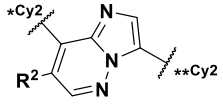
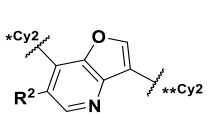
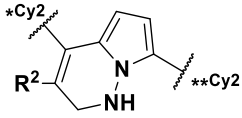
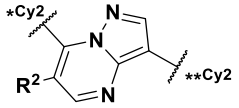
,



en donde *Cy2 se refiere a la posición unida a la fracción  , y **Cy2 se refiere a la

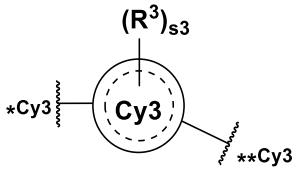
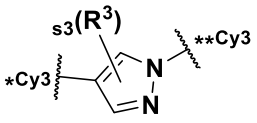
posición unida a la fracción  ;

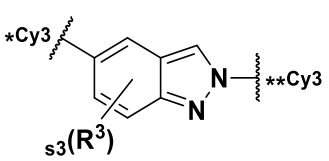
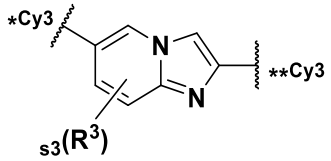
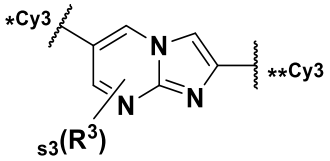
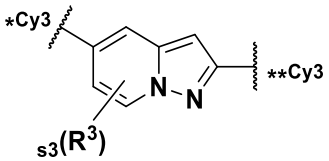
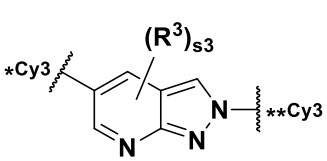
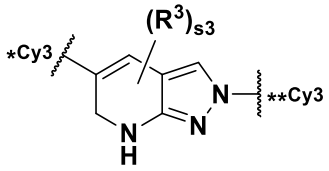
[0184] preferiblemente, la fracción  es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  ,  o  .

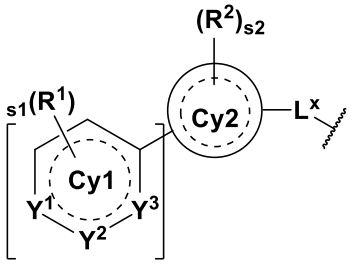
[0185] **Aspecto 11.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde Cy3 es un anillo aromático de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros; dicho anillo comprende 0, 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o de un modo opcional azufre oxidado; dicho anillo se sustituye con por lo menos un sustituyente R^3;

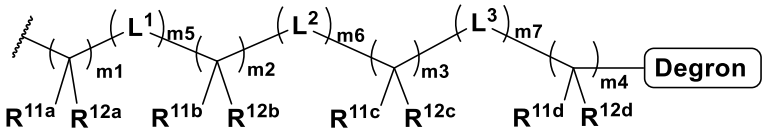
[0186] En una modalidad, Cy3 es un anillo aromático de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, en el cual, cada uno de los anillos aromáticos de 5 o 6 miembros son anillos monocíclicos, cada uno de los anillos aromáticos de 8, 9 o 10 miembros son anillos bicíclicos, el anillo aromático de 7 miembros es monocíclico o son anillos bicíclicos.

[0187] Preferiblemente, Cy3 es un anillo aromático de 5 o 9 miembros; dicho anillo comprende 0, 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno; dicho anillo se sustituye con por lo menos un sustituyente R^3;

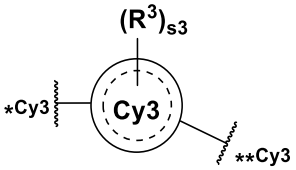
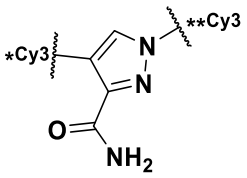
[0188] aún más preferiblemente  es  ,

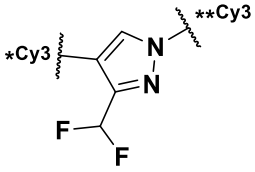
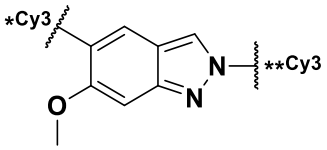
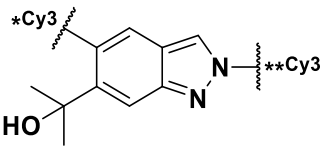
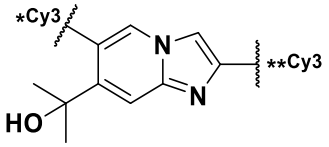
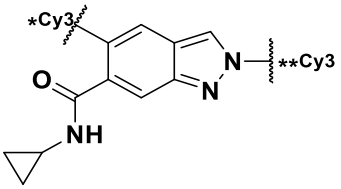
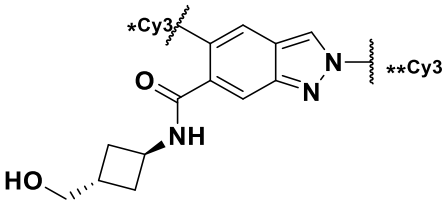
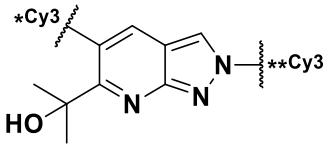
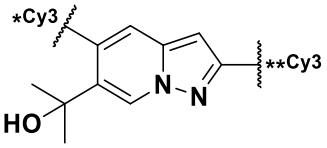
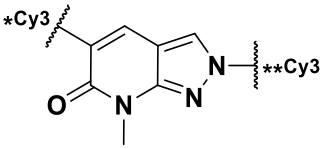







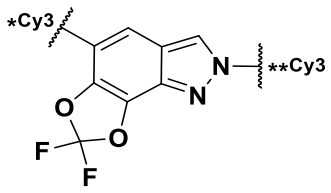
[0189] en donde, *Cy3 se refiere a la posición unida a la fracción  ,y **Cy3 se refiere a la posición unida a la fracción

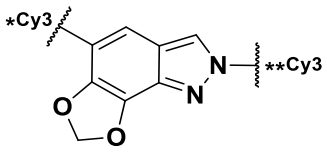


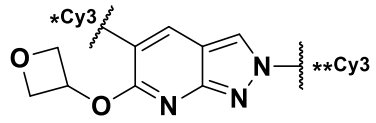
;

[0190] Aún más preferiblemente  es  ,



,


o


.

[0191] **Aspecto 12.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde R^1, R^2 y R^3 son cada uno de una forma independiente hidrógeno, -F, -Cl, -Br, -I, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo, heteroarilo de 5 a 12 miembros, oxo (=O), -CN, $-O^{1a}$, $-C(O)R^{1a}$, $-CO_2R^{1a}$, $-C(O)N\ R^{1a}R^{1b}$, $-NR^{1a}R^{1b}$, $-NR^{1a}COR^{1b}$ o $-NR^{1a}CO_2R^{1b}$; cada uno de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente R^{1c},

[0192] R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, -haloalquilo de C_1 a C_8 (preferiblemente -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -CH_2CF_3), -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, alcoxilo de C_1 a C_8-alquilo de C_1 a C_8-, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros; cada uno de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, -haloalquilo de C_1 a C_8 (preferiblemente -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -CH_2CF_3), -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, alcoxilo de C_1 a C_8-alquilo de C_1 a C_8-, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente que se selecciona a partir de -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, oxo (=O), metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, -CH_2OH, -C_2H_4OH, -C_3H_6OH, -C_4H_8OH, -$C_5H_{10}OH$, -$C_6H_{12}OH$, -$C_7H_{14}OH$, -$C_8H_{16}OH$, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

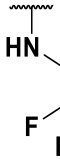
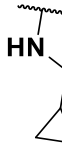
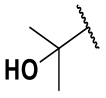
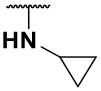
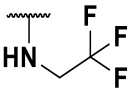
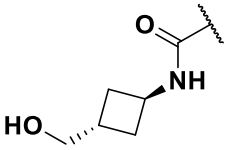
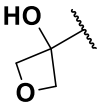
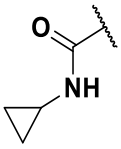
[0193] R^{1c}, en cada aparición, es de una forma independiente -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, oxo (=O), metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros.

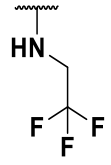
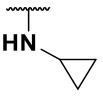
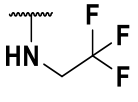
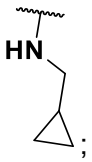
[0194] **Aspecto 13.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde R^1, R^2 y R^3 son cada uno de una forma independiente hidrógeno, -F, -Cl, -Br, -I, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,

cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, oxo (=O), -CN, -O^{1a} o -$C(O)NR^{1a}R^{1b}$, -$NR^{1a}R^{1b}$; cada uno de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo o heterociclilo de 3 a 8 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente R^{1c},

[0195] R^{1a} y R^{1b} se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -CH_2CF_3, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; cada uno de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, -CH_2OH, -C_2H_4OH, -C_3H_6OH, -C_4H_8OH, -$C_5H_{10}OH$, -$C_6H_{12}OH$, -$C_7H_{14}OH$, -$C_8H_{16}OH$, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -CH_2CF_3, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente que se selecciona a partir de -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, oxo (=O), metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros;

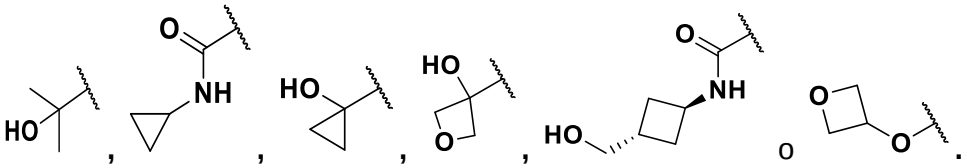
[0196] R^{1c}, en cada aparición, es de una forma independiente -F, -Cl, -Br, -I, -OH;

[0197] preferiblemente, R^1, R^2 y R^3 son cada uno de una forma independiente H, -F, -Cl, -Br, -I, -CH_3, -CH_2CH_3, -CF_3, -CF_2CH_3, -CH_2CF_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, -$NHCH_3$, -$NHCH_2CH_3$, -$N(CH_3)CH_2CH_3$, -$N(CH_3)_2$, -CHF_2, oxo (=O), -CN, ciclopropilo, -$CONH_2$, -OMe, -OEt, -$OCH_2CH_2CH_3$, -$OCH(CH_3)_2$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o ;

[0198] aún más preferiblemente, R^1 es H, -CH_3, -CH_2CH_3, -CF_3, -CF_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, -$NHCH_3$, -$NHCH_2CH_3$, -$N(CH_3)CH_2CH_3$, -$N(CH_3)_2$, oxo (=O), ciclopropilo,  ,  ,  o  ;

[0199] R^2 es H, -CF_3, ciclopropilo, oxo (=O), -F, -Cl, -Br, -I o -CN;

[0200] R^3 es H, $-CH_3$, oxo (=O), $-CHF_2$, $-CONH_2$, -OMe, $-OCD_3$, -OEt, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$,



[0201] **Aspecto 14.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde dos R^3 junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, dicho anillo comprende 0, 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente R^{1c};

[0202] R^{1c}, en cada aparición, es de una forma independiente -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, oxo (=O), metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros.

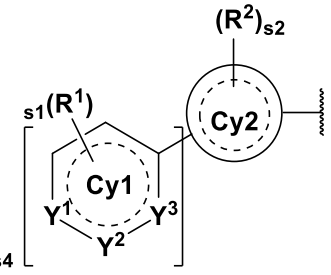
[0203] preferiblemente, dos R^3 junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 3, 4, 5 o 6 miembros, dicho anillo comprende 0, 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de oxígeno; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente R^{1c};

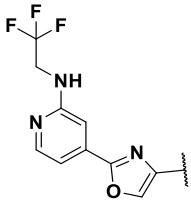
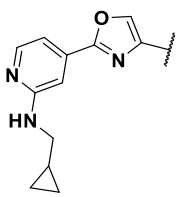
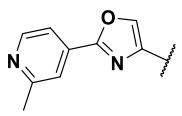
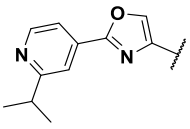
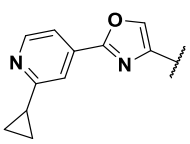
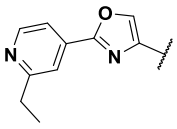
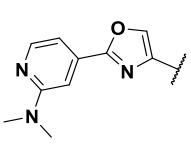
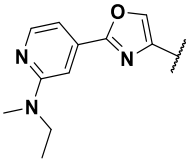
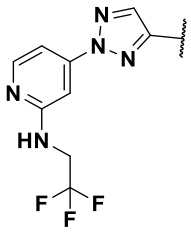
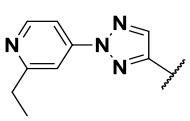
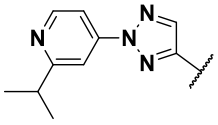
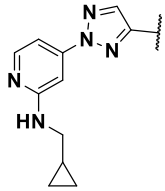
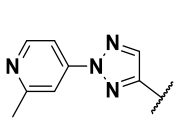
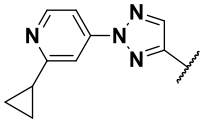
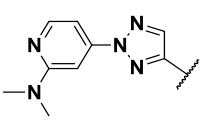
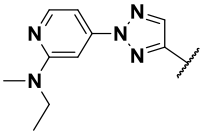
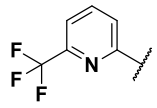
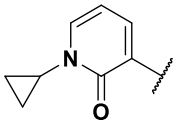
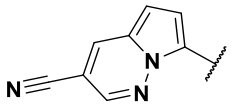
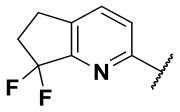
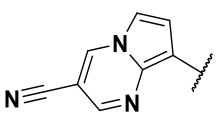
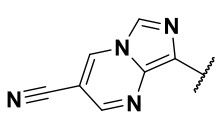
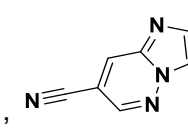
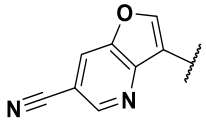
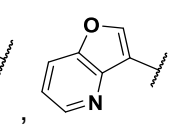
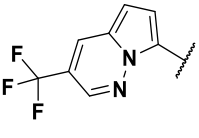
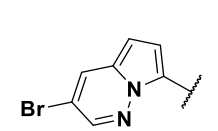
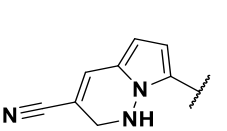
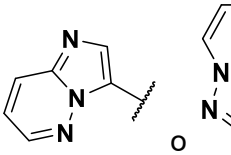
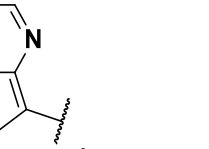
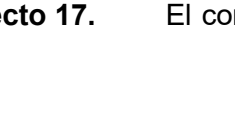
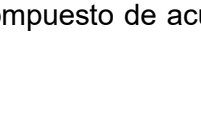
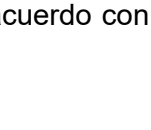
[0204] R^{1c}, en cada aparición, es de una forma independiente -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -CN, oxo (=O), metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

[0205] **Aspecto 15.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{12a}, R^{12b}, R^{12c} y R^{12d} son cada uno de una forma independiente hidrógeno, F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; cada uno de dichos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente que se selecciona a partir de hidrógeno, F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo o -CN; o

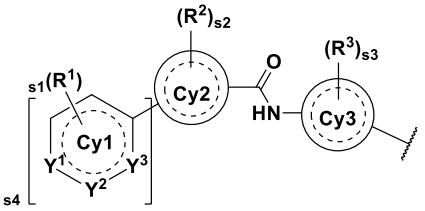
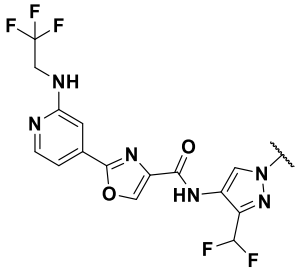
[0206] (R^{11a} y R^{12a}), (R^{11b} y R^{12b}), (R^{11c} y R^{12c}) o (R^{11d} y R^{12d}) junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, dicho anillo comprende 0,

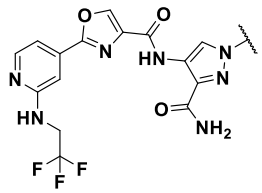
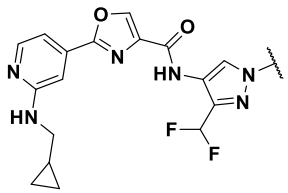
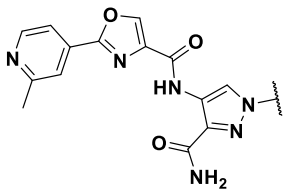
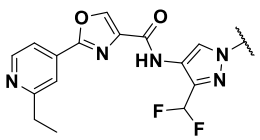
1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente seleccionado a partir de hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo o -CN.

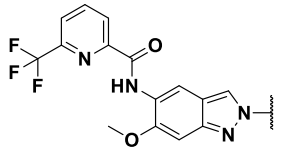
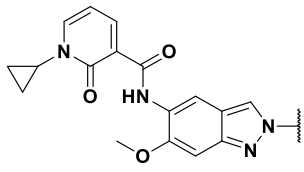
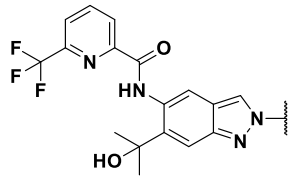
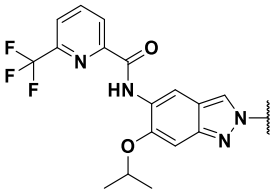
[0207] **Aspecto 16.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde la fracción 

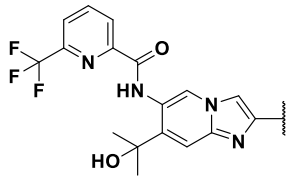
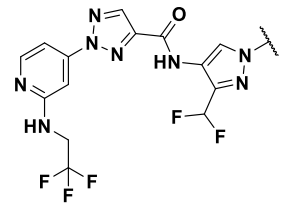
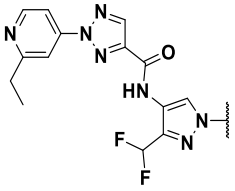
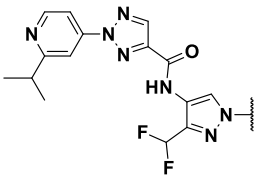
es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , ,  ,  ,  ,  , .

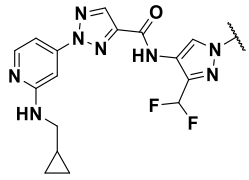
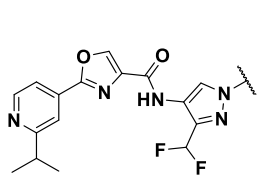
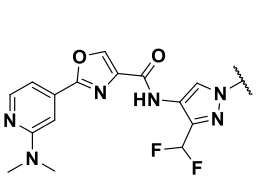
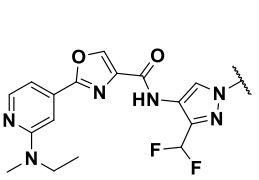
[0208] **Aspecto 17.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores,

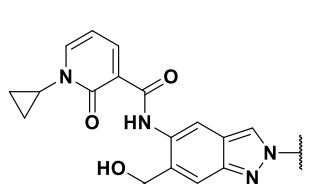
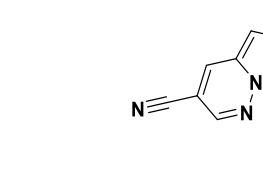
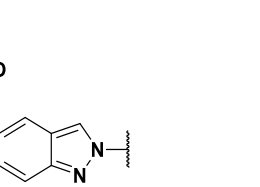
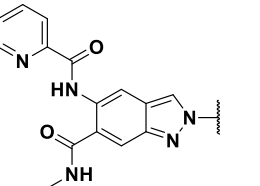
en donde la fracción  es  ,

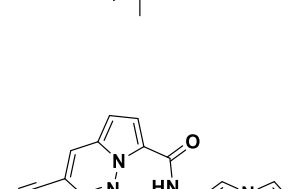
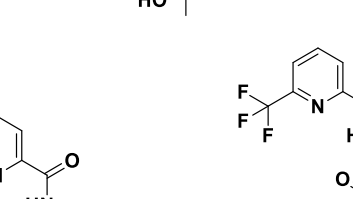
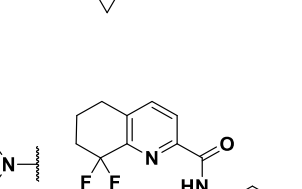
 ,  ,  ,  ,

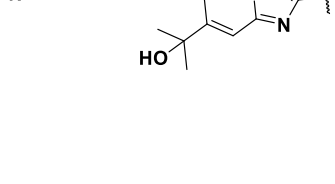
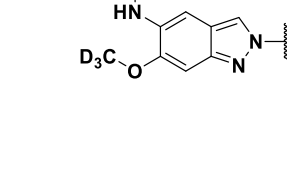
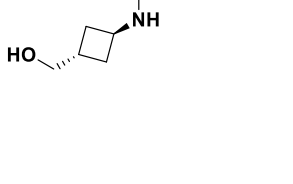
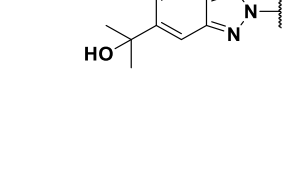
 ,  ,  ,  ,

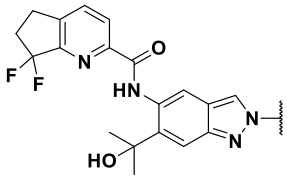
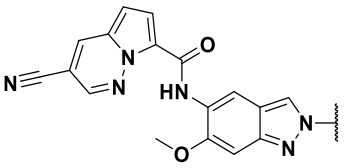
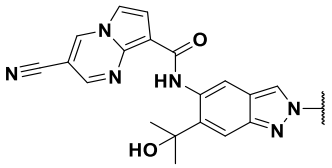
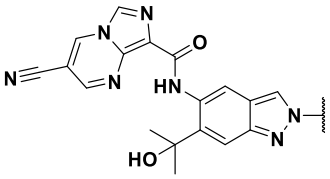
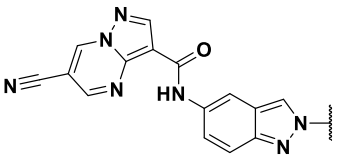
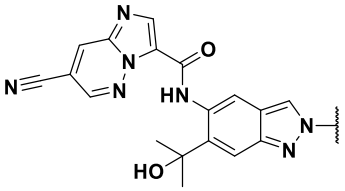
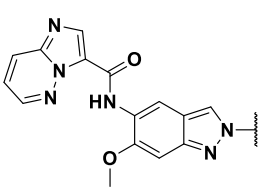
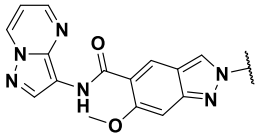
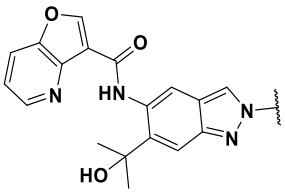
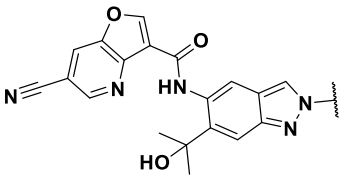
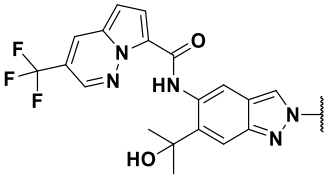
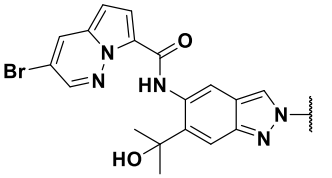
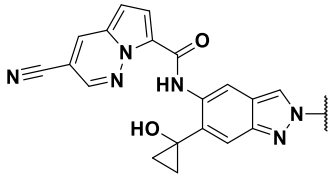
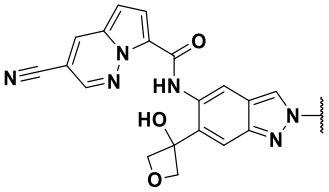
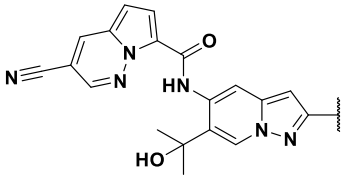
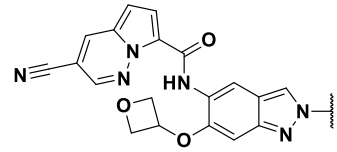
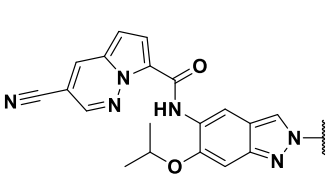
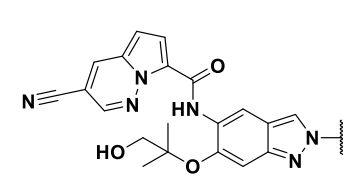
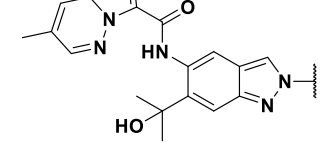
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

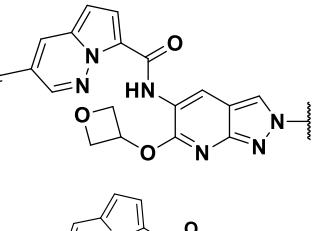
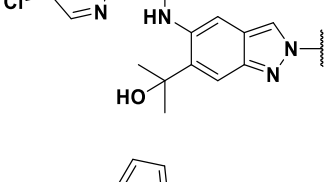
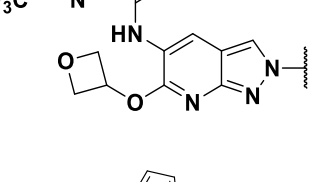
 ,  ,  ,  ,

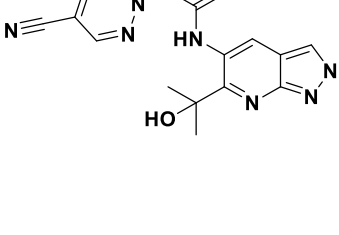
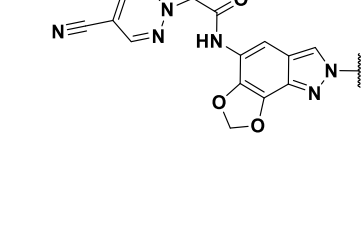
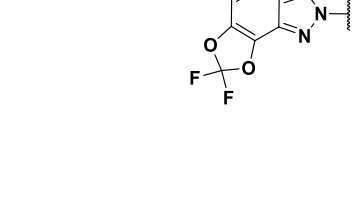
 ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

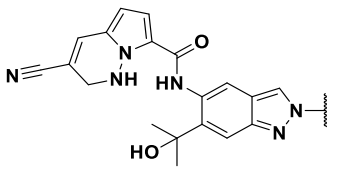
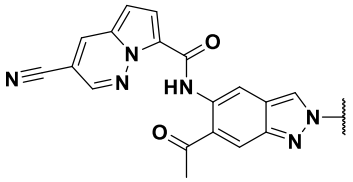
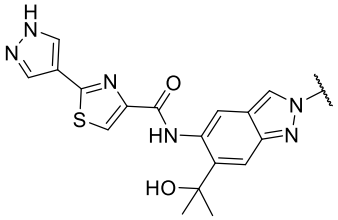
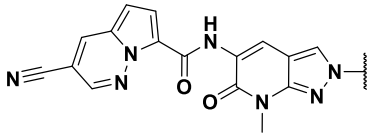
,

,

,

,

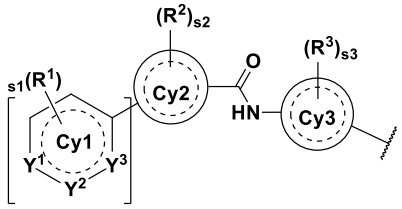
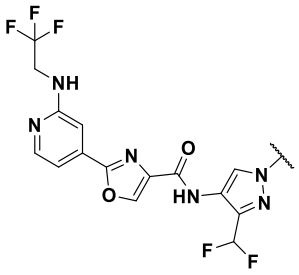
,

,

,

,

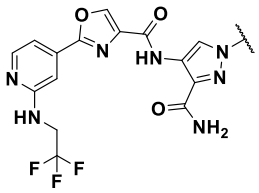
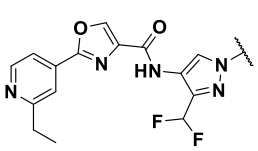
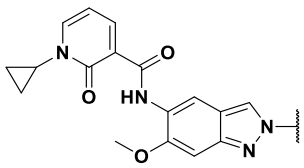
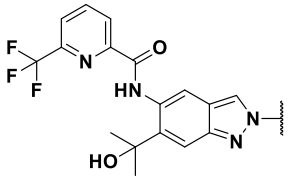
,

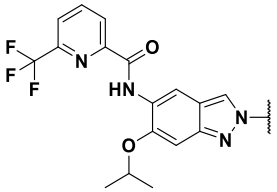
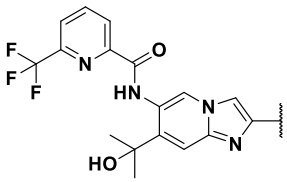
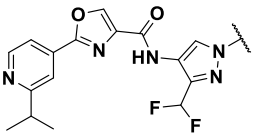
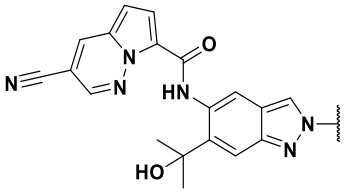
,

,

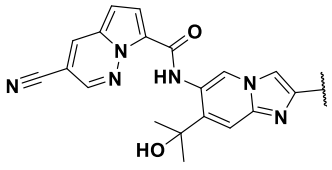
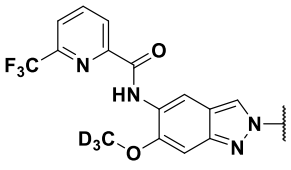
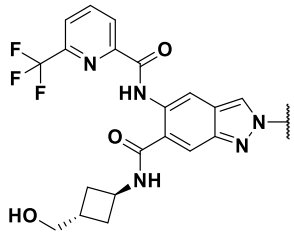

,

,

o

;

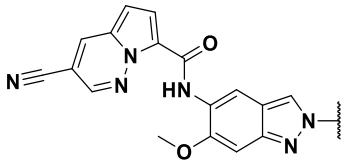
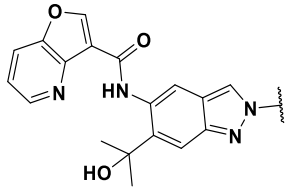
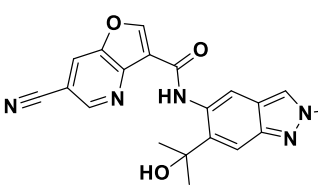
[0209] preferiblemente, la fracción  es  ,

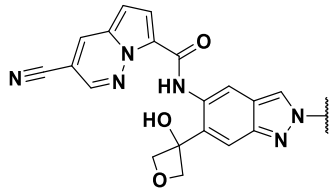
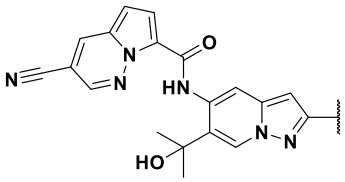
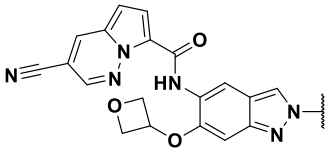
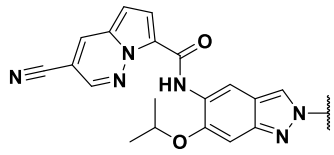
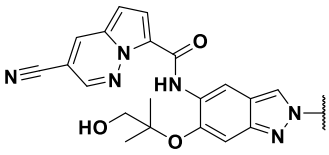
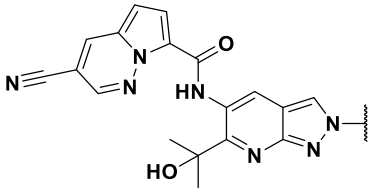

,

,

,

,


,

,

,

,

5


,

,

,

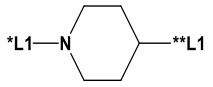
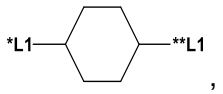
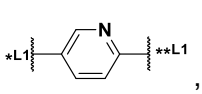
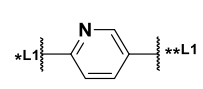
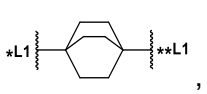
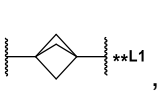
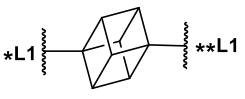
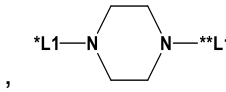
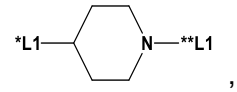
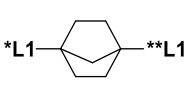

,

,

,

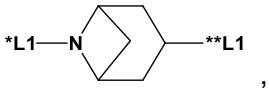







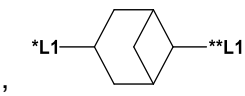
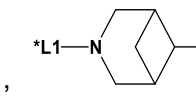
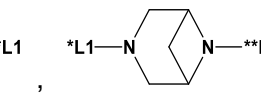
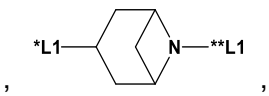
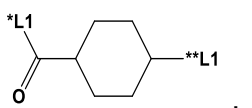
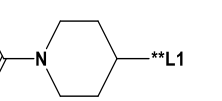
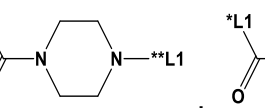
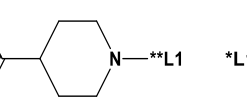
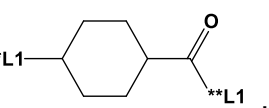
[0210] **Aspecto 18.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{12a}, R^{12b}, R^{12c} y R^{12d} son cada uno de una forma independiente hidrógeno, F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferiblemente, R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{12a}, R^{12b}, R^{12c} y R^{12d} son cada uno de una forma independiente hidrógeno, F, Cl, Br, I, metilo, etilo o propilo; más preferiblemente, R^{11a}, R^{11b}, R^{11c}, R^{11d}, R^{12a}, R^{12b}, R^{12c} y R^{12d} son cada uno de una forma independiente hidrógeno o metilo; o

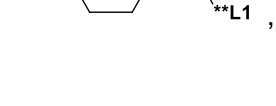
[0211] (R^{11a} y R^{12a}), (R^{11b} y R^{12b}), (R^{11c} y R^{12c}) o (R^{11d} y R^{12d}) junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, dicho anillo comprende 0, 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; preferiblemente (R^{11a} y R^{12a}), (R^{11b} y R^{12b}), (R^{11c} y R^{12c}) o (R^{11d} y R^{12d}) junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3, 4 o 5 miembros.

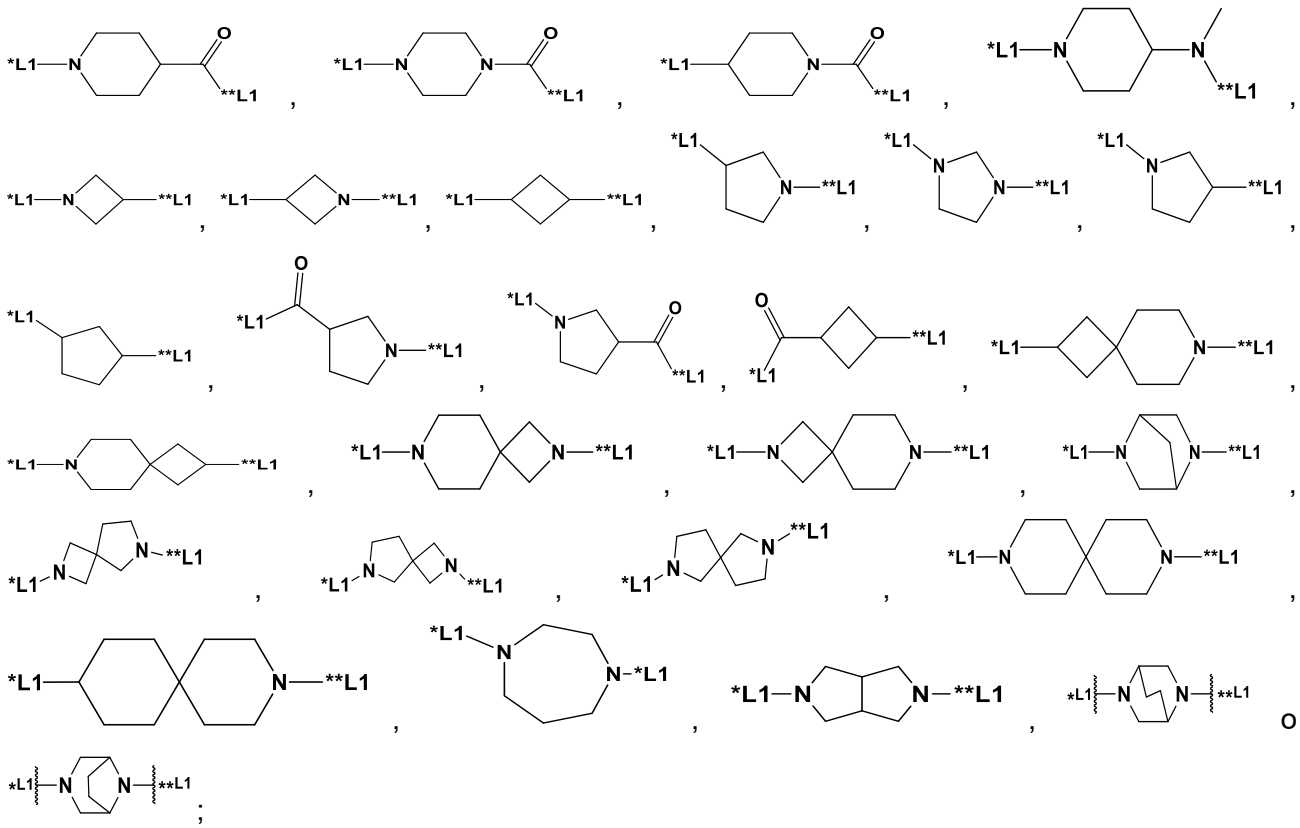
[0212] **Aspecto 19.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde L^1 se selecciona a partir de -O-, -N(R^a)-,

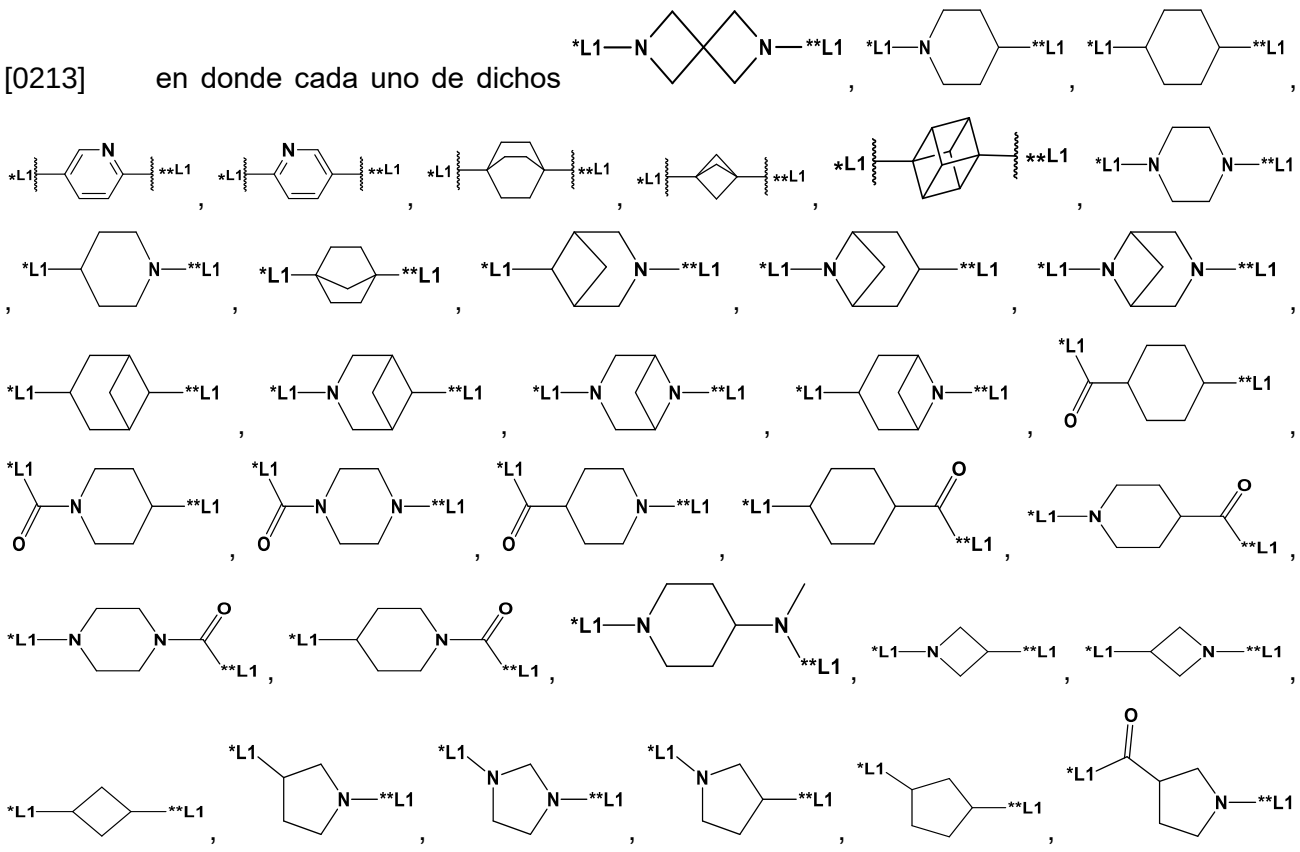


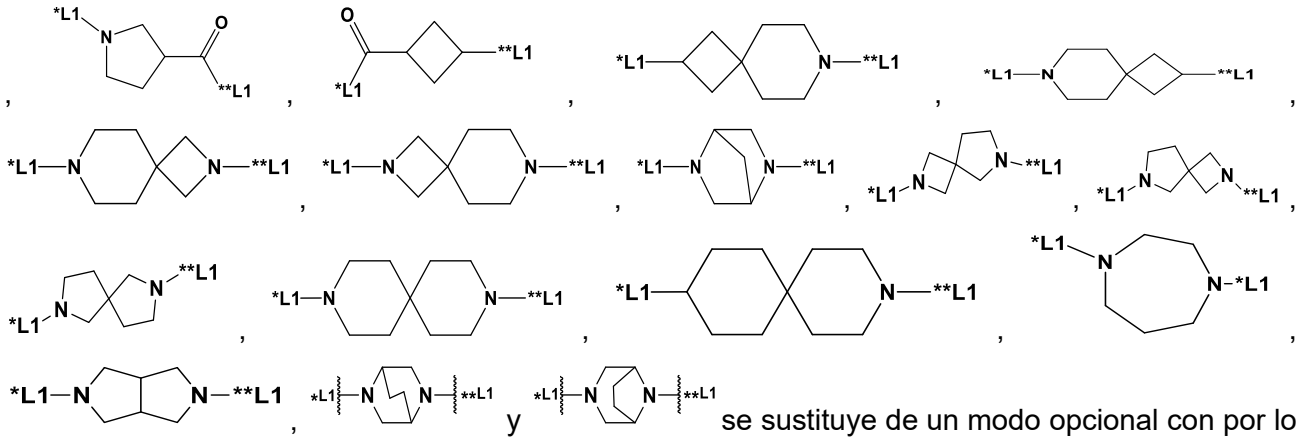














[0213] en donde cada uno de dichos





y se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{L1c};

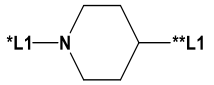
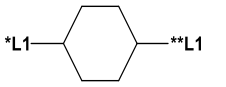
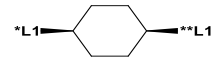
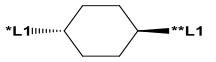
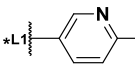
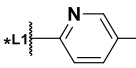
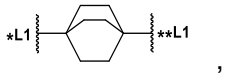
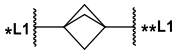
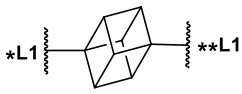
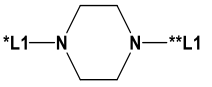
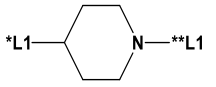
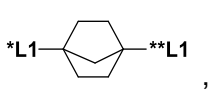
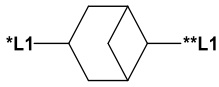
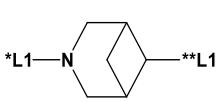
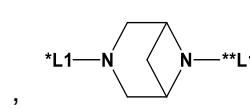
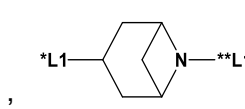
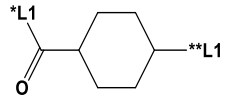
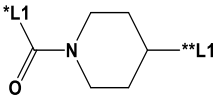
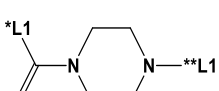
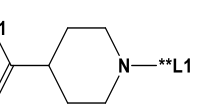
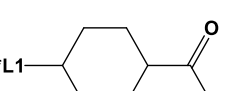
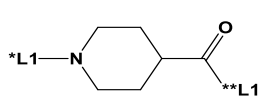
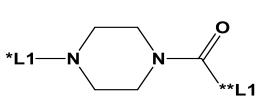
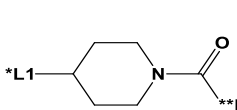
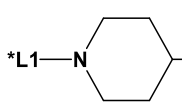
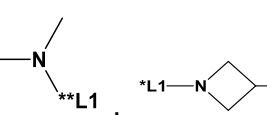
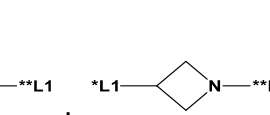
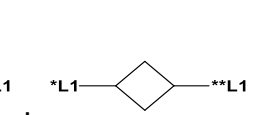
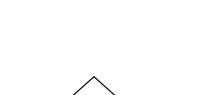
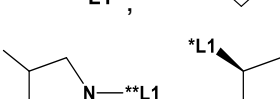
[0214] cada uno de dichos R^{L1c} es de una forma independiente oxo (=O), F, Cl, Br, I, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros; cada uno de dichos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{Lca},

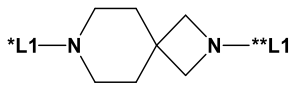
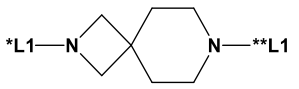
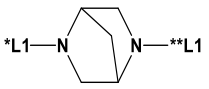
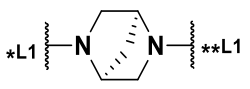
[0215] R^{Lca} es de una forma independiente oxo (=O), F, Cl, Br, I, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros; o

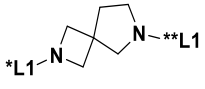
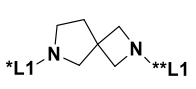
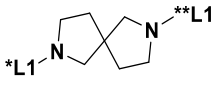
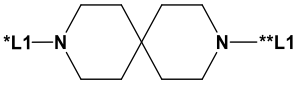
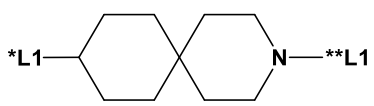
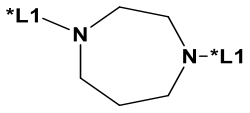
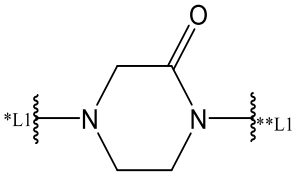
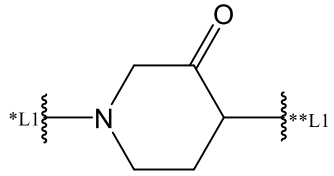
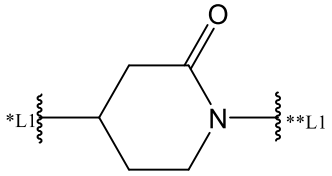
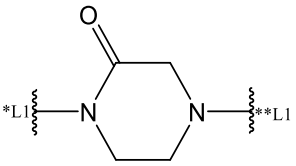
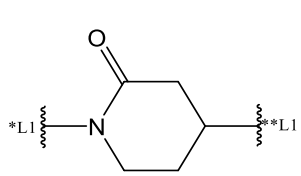
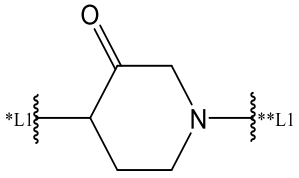
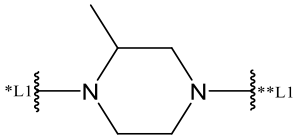
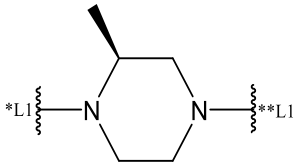
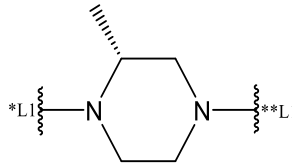
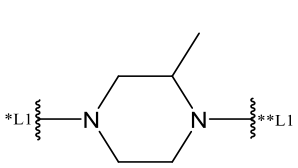
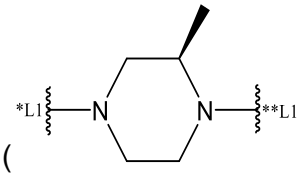
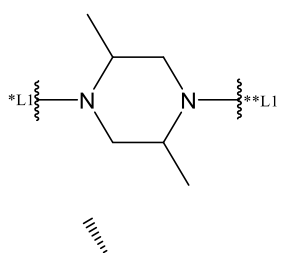
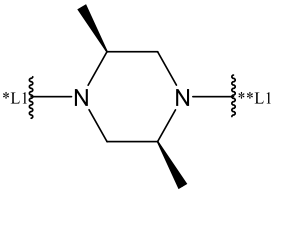
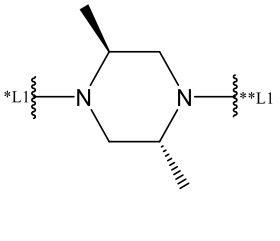
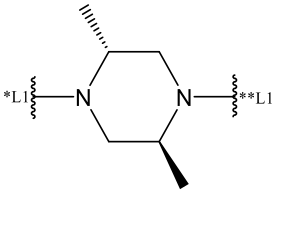
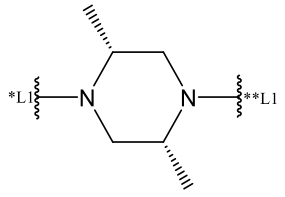
[0216] dos R^{L1c} junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, dicho anillo comprende 0, 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de F, Cl, Br, I, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo;

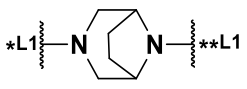
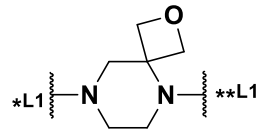
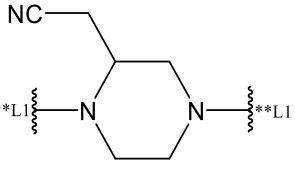
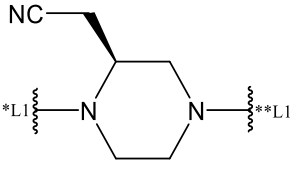
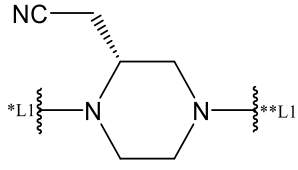
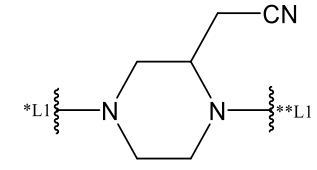
[0217] R^a se selecciona a partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, cada uno de dichos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo se sustituyen de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno, hidroxilo, -F, -Cl, -Br, -I, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo,

heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros.

[0218] **Aspecto 20.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde L^1 se selecciona a partir de -O-, -N(CH_3)-,  ,  ,  ( o ),  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,


,

,

(

o

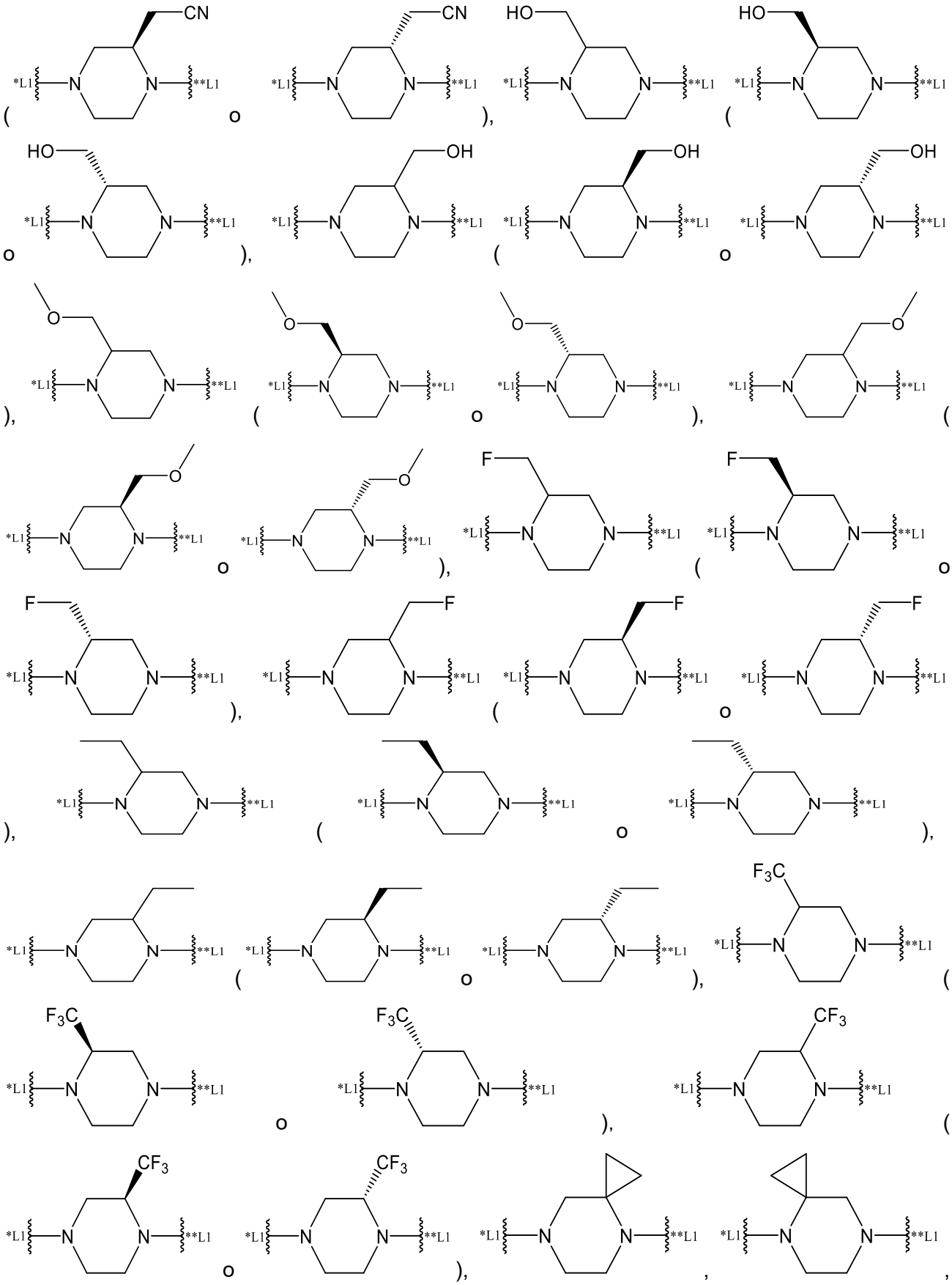
),

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

(

o

),

(
o

),

(

,

,

o

),

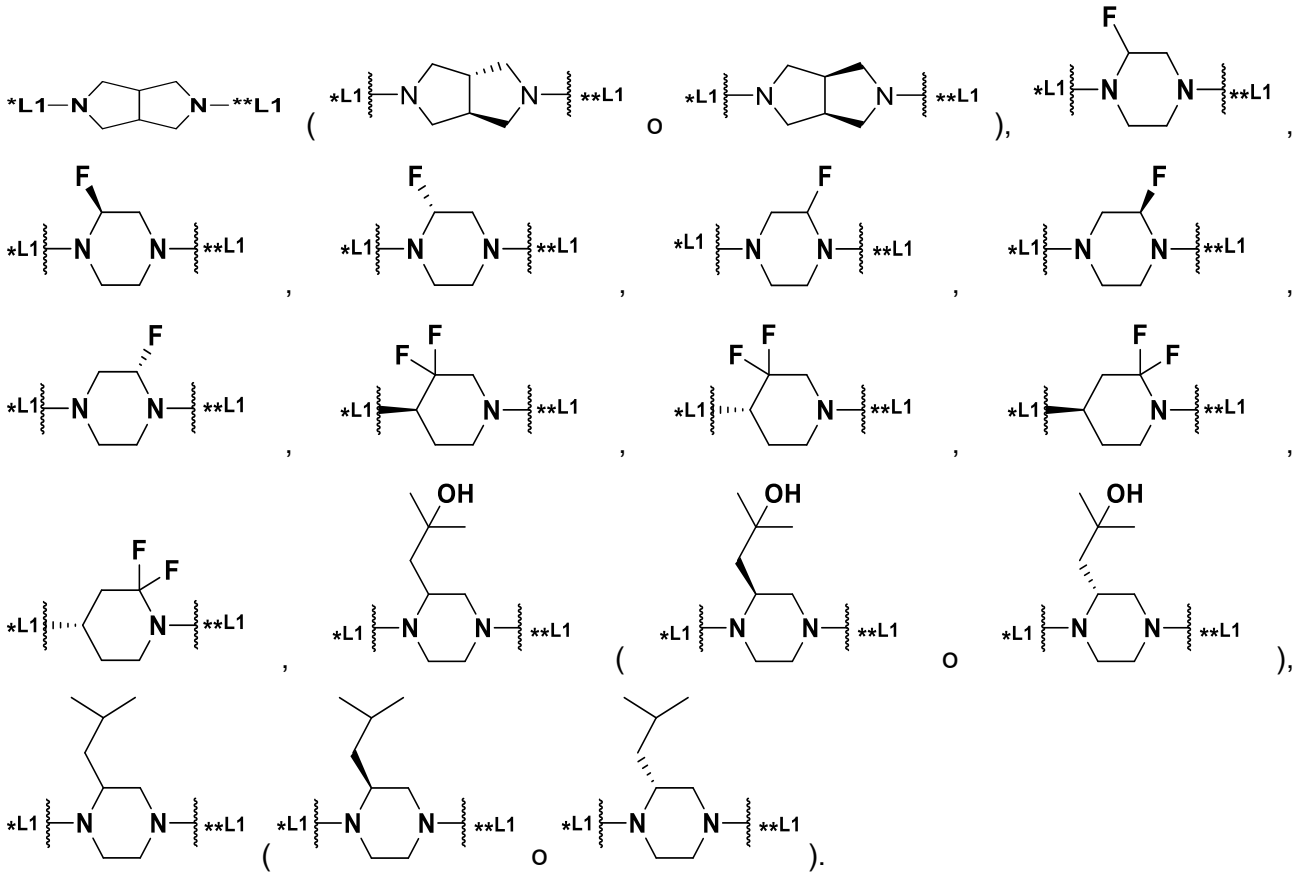
,

,

,

(
o
),

,

,

,

(
o
),

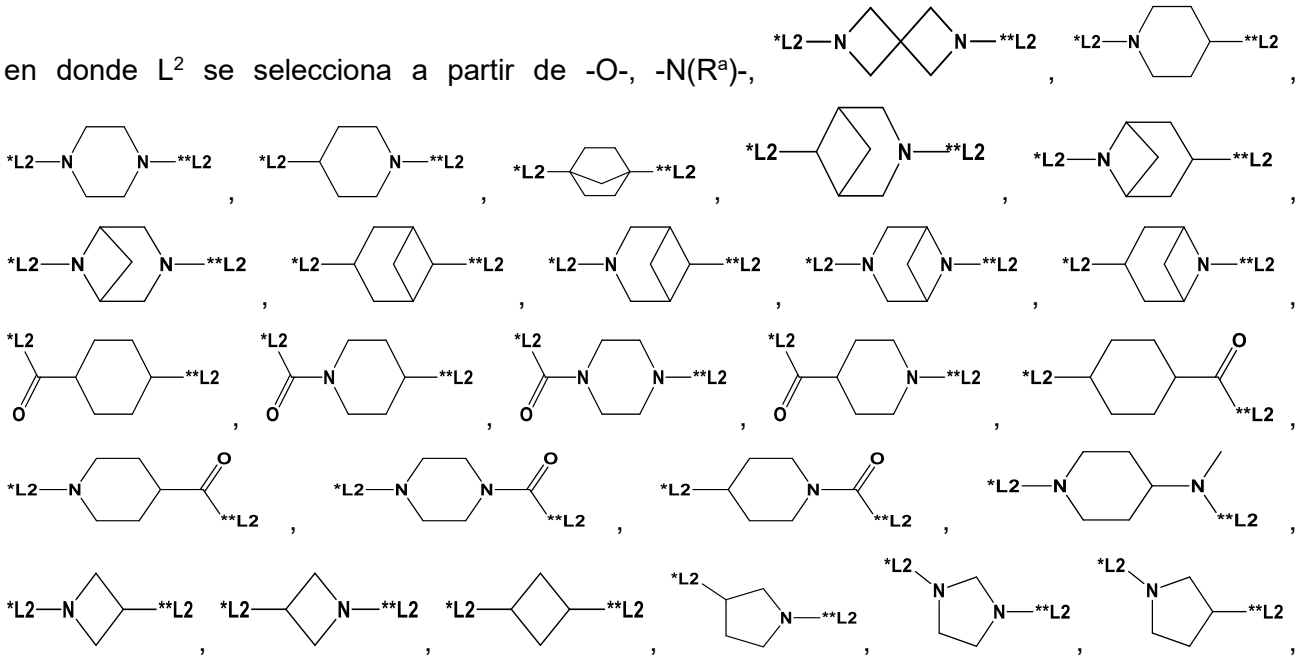
,

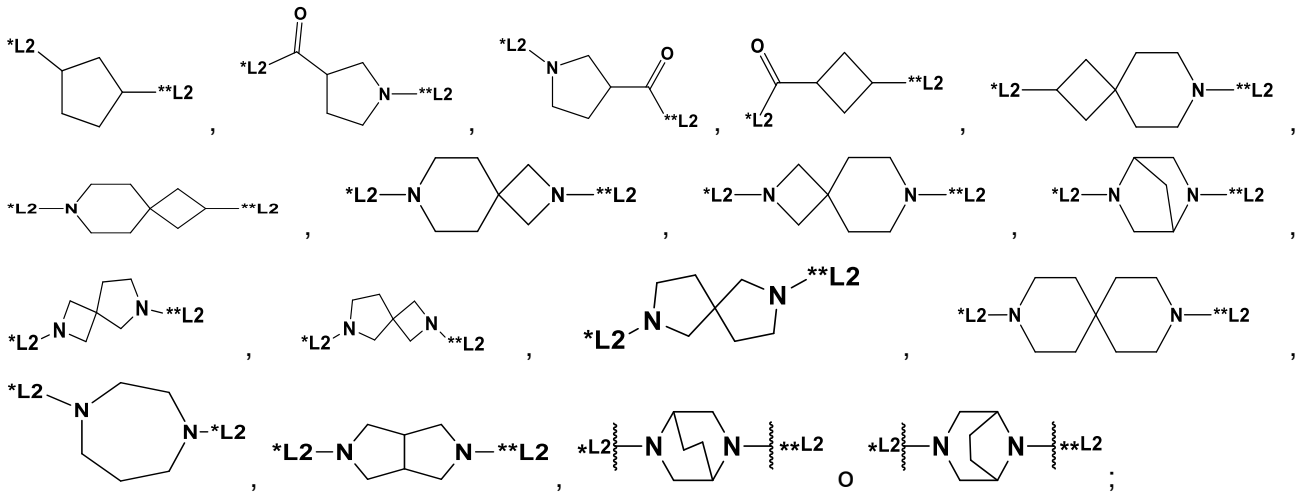
,



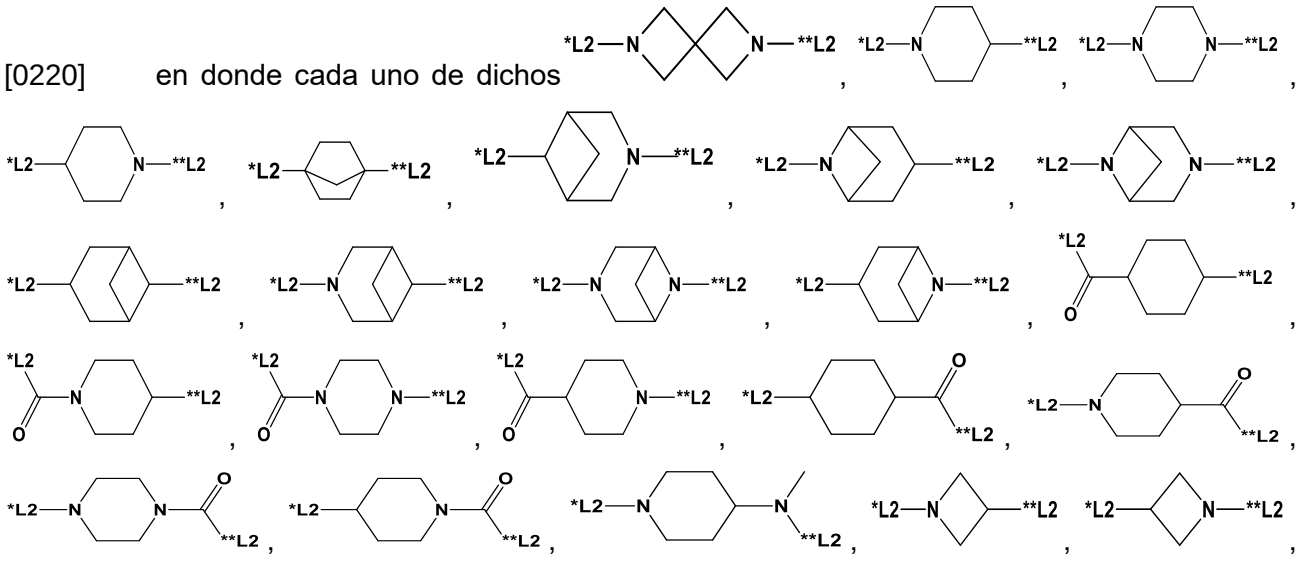


[0219] **Aspecto 21.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde L^2 se selecciona a partir de -O-, -N(R^a)-,





[0220] en donde cada uno de dichos



y se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{L2c};

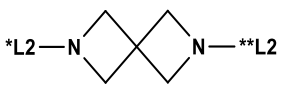
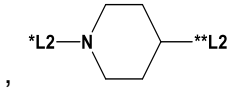
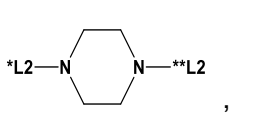
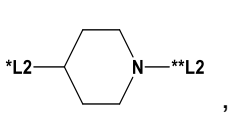
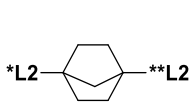
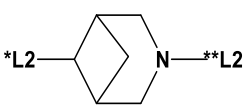
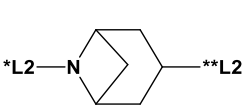
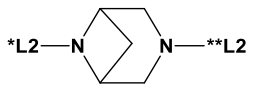
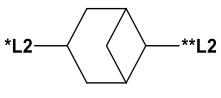
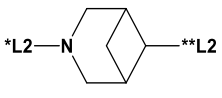
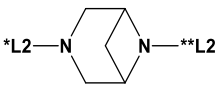
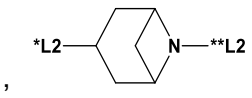
[0221] cada uno de dichos R^{L2c} es de una forma independiente oxo (=O), F, Cl, Br, I, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo,

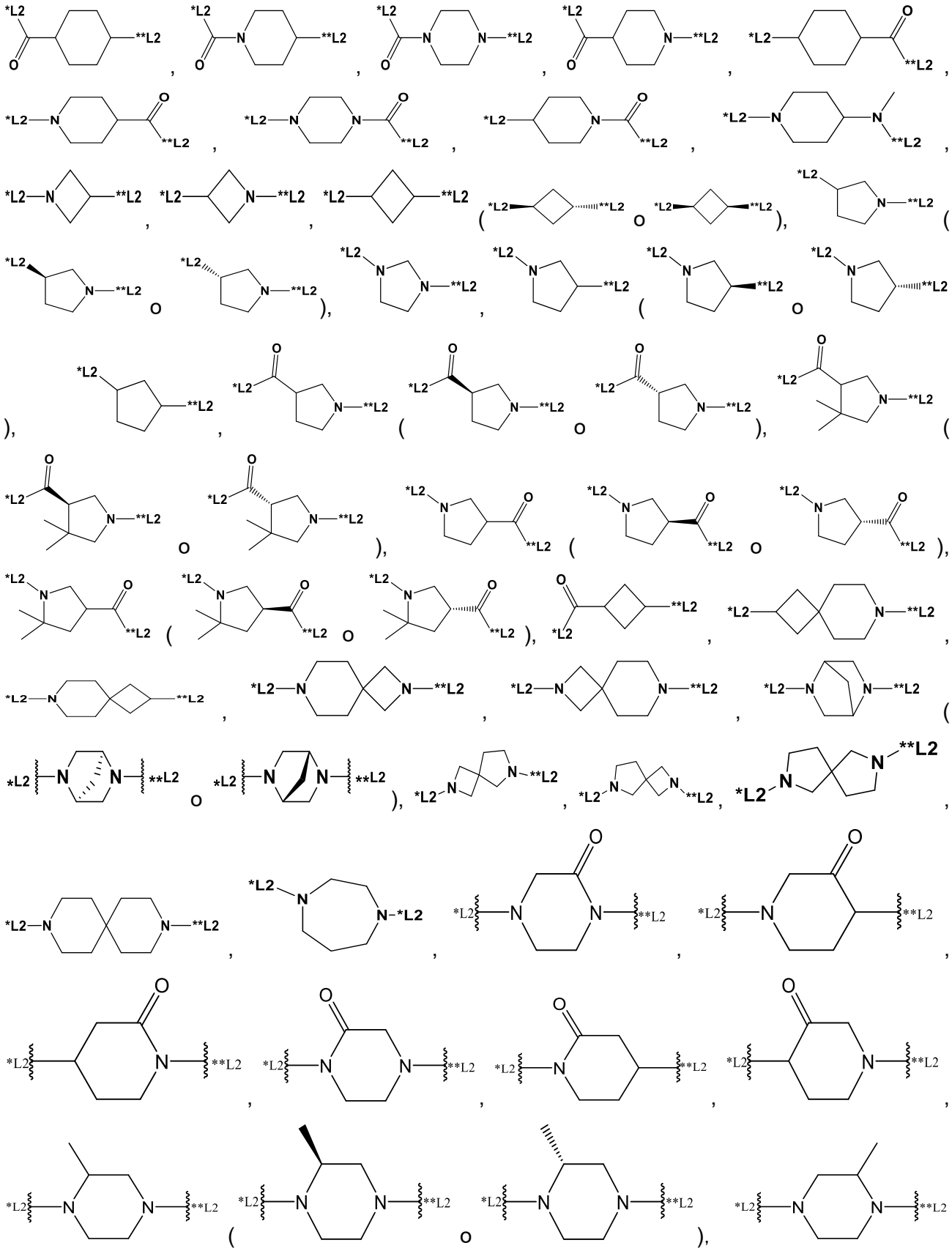
pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros; cada uno de dichos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{Lca},

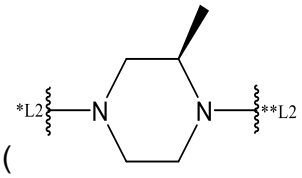
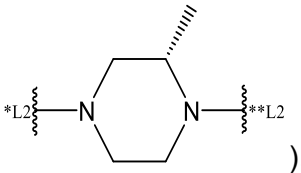
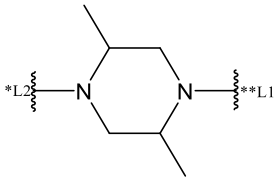
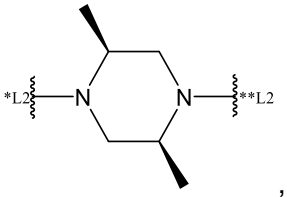
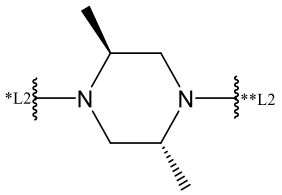
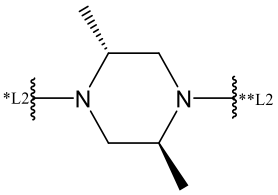
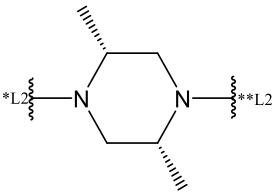
[0222] R^{Lca} es de una forma independiente oxo (=O), F, Cl, Br, I, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros; o

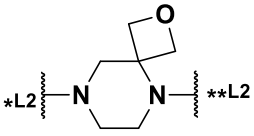
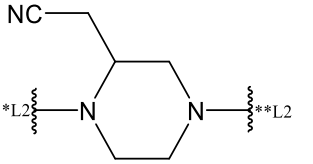
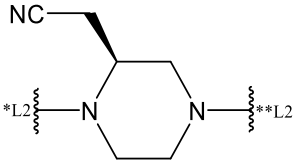
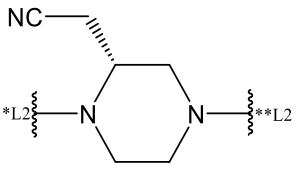
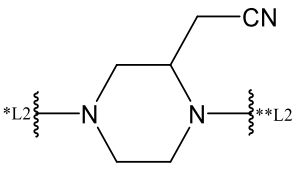
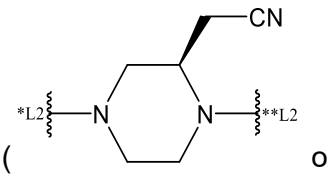
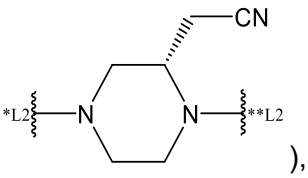
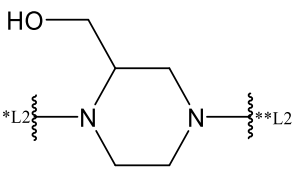
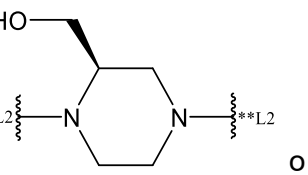
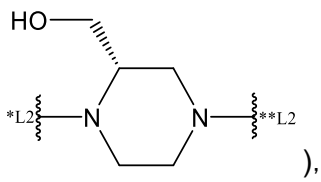
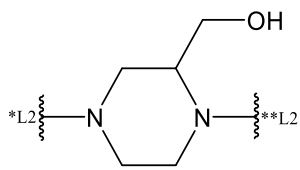
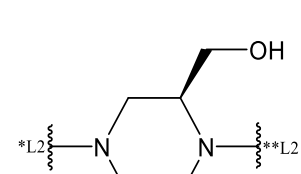
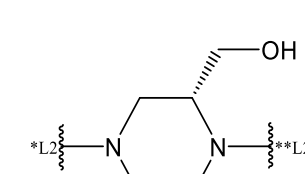
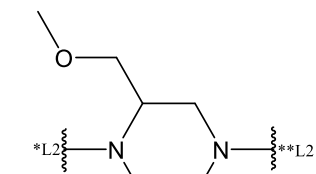
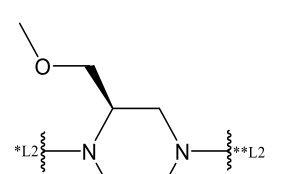
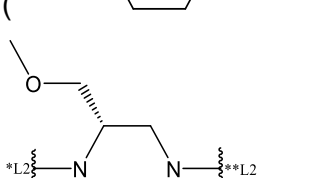
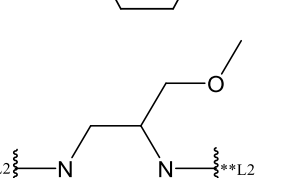
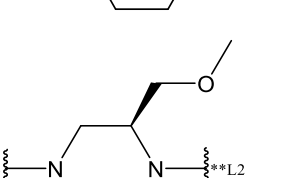
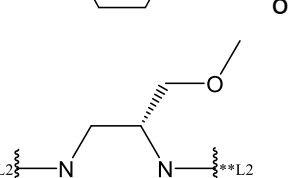
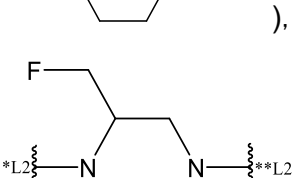
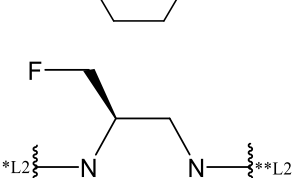
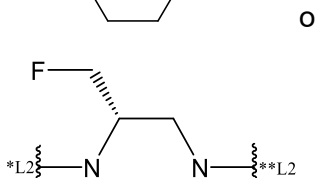
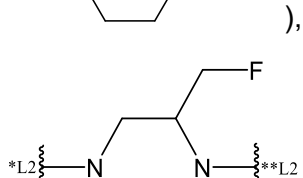
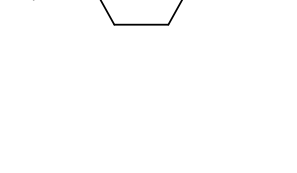
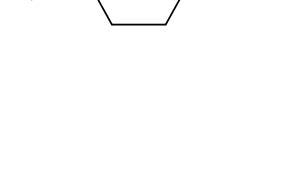
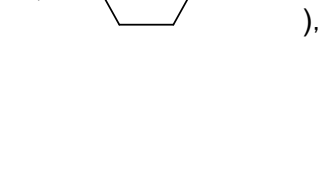
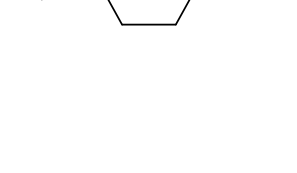
[0223] dos R^{L2c} junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, dicho anillo comprende 0, 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de F, Cl, Br, I, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo;

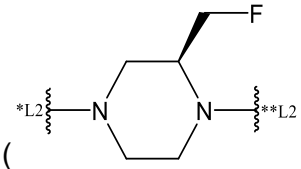
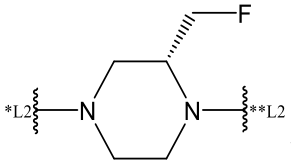
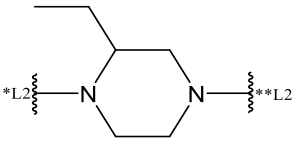
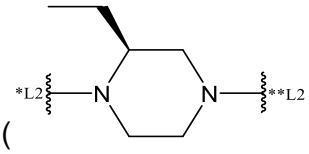
[0224] R^a se selecciona a partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, cada uno de dichos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno, hidroxilo, -F, -Cl, -Br, -I, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros.

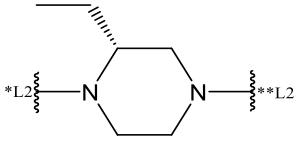
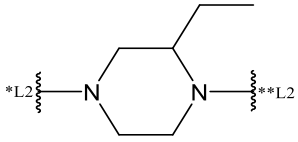
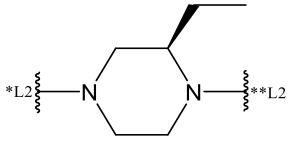
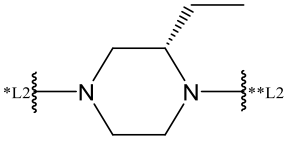
[0225] **Aspecto 22.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde L^2 se selecciona a partir de -O-, -N(CH_3)-,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 

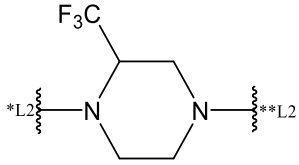
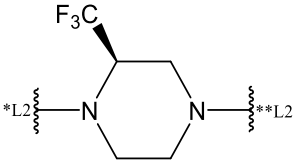
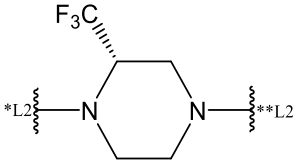


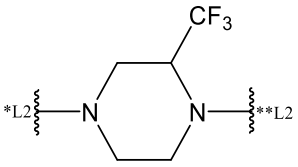
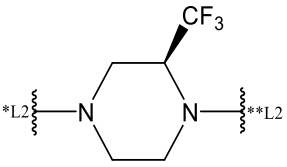
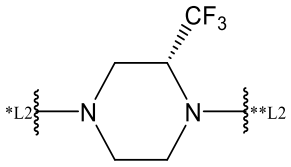
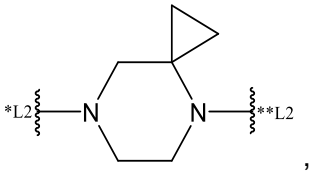








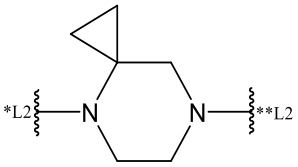
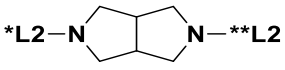
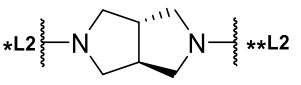
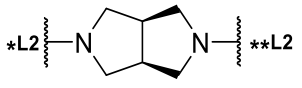





























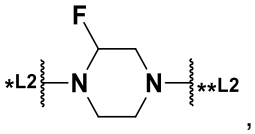
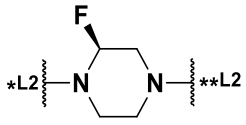
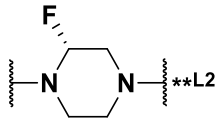
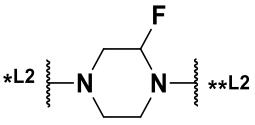
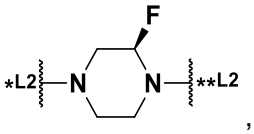
( o ),  (

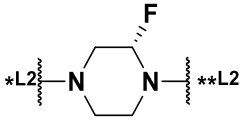
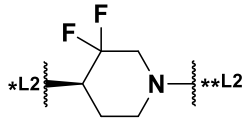
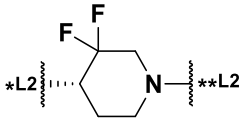
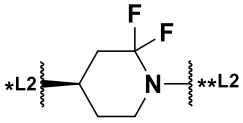
o ),  ( o 

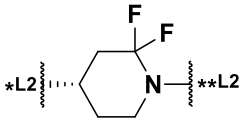
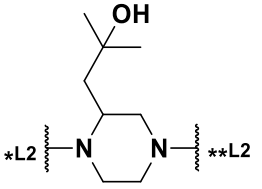
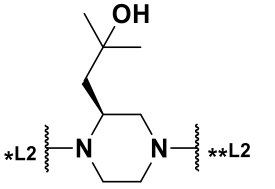
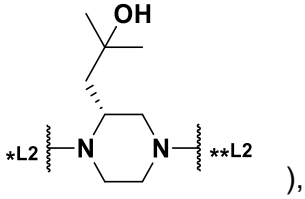
), ( o ),

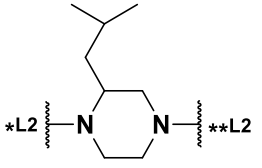
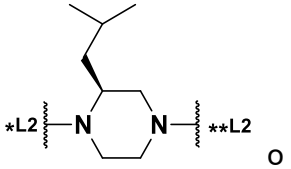
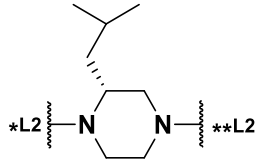
 ( o ),  ,

 ,  ( o ),

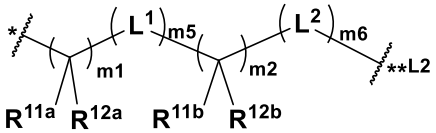
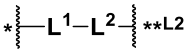
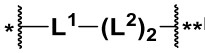
 ,  ,  ,  ,  ,

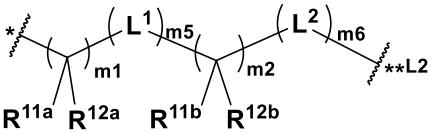
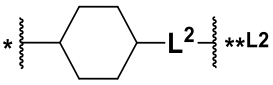
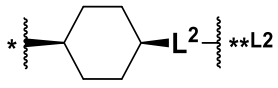
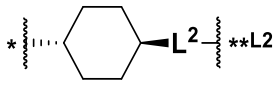
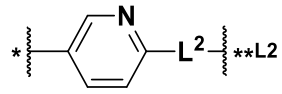
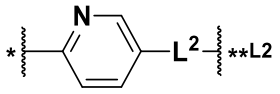
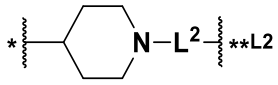
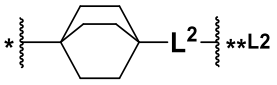
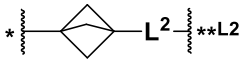
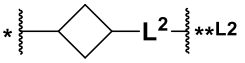
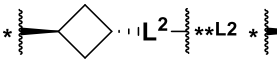
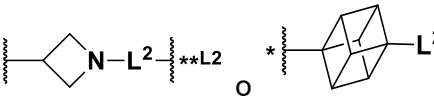
 ,  ,  ,  ,

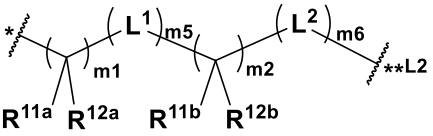
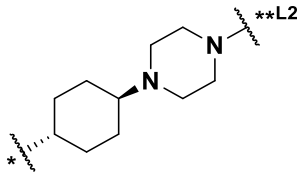
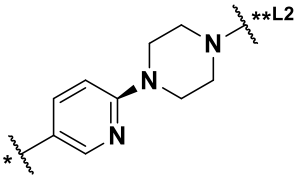
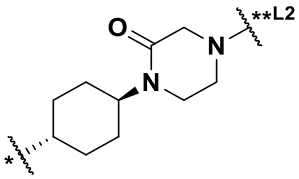
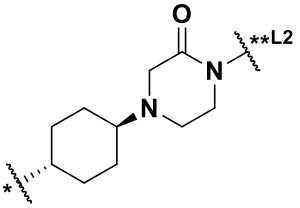
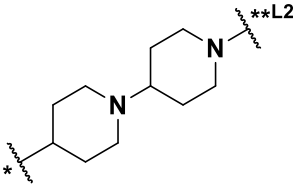
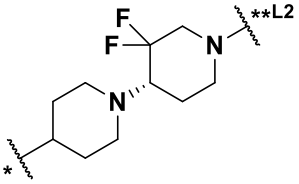
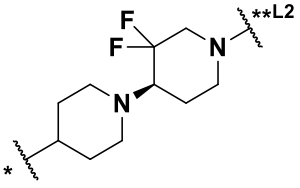
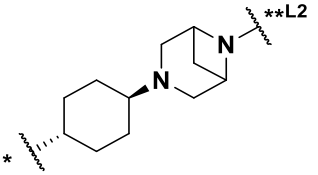
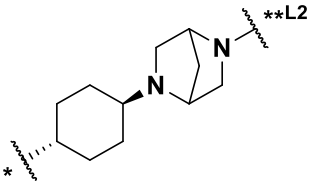
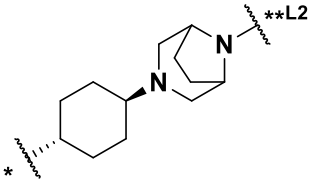
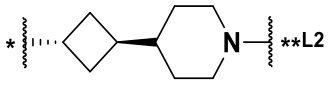
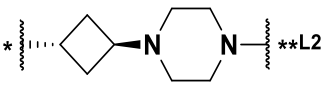
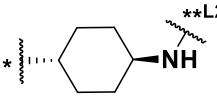
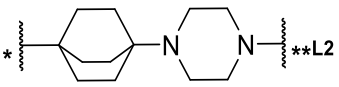
 ,  ( o ),

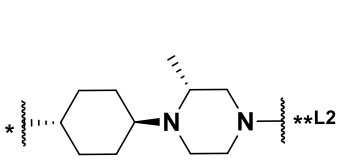
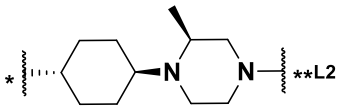
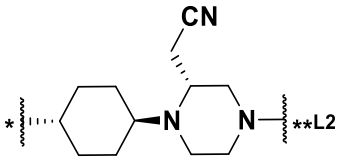
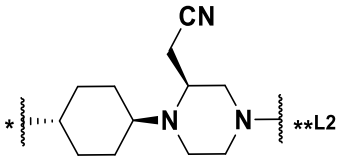
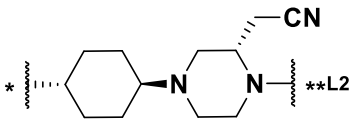
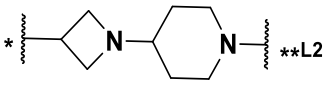
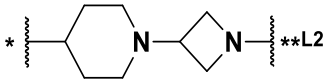
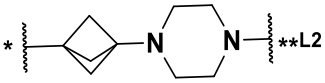
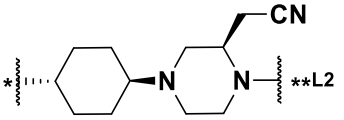
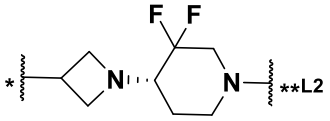
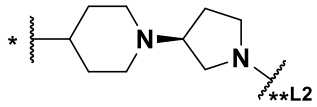
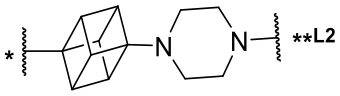
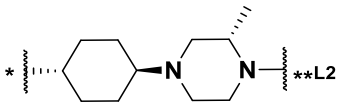
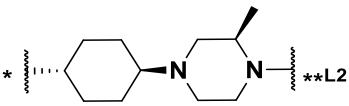
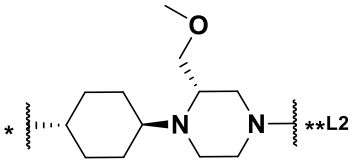
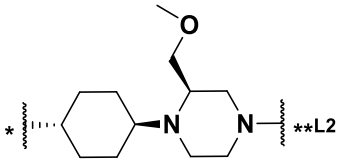
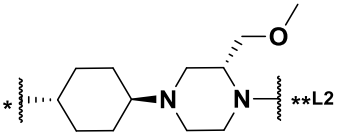
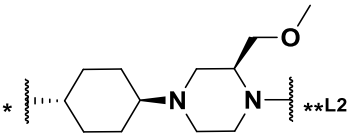
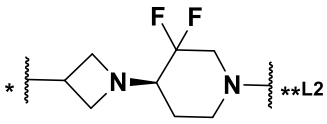
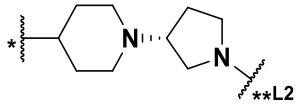
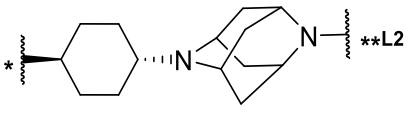
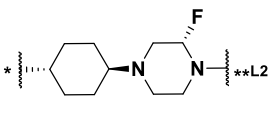
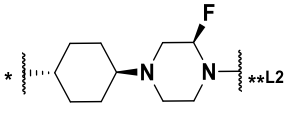
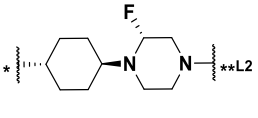
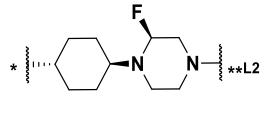
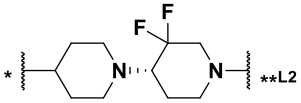
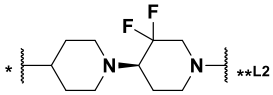
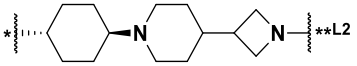
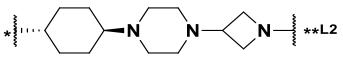
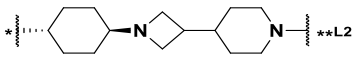
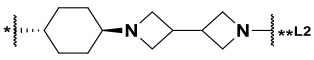
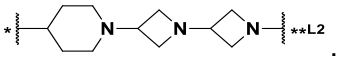
 ( o ).

[0226] **Aspecto 23.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores,

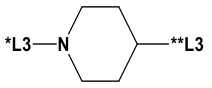
en donde la fracción  es  o  ;

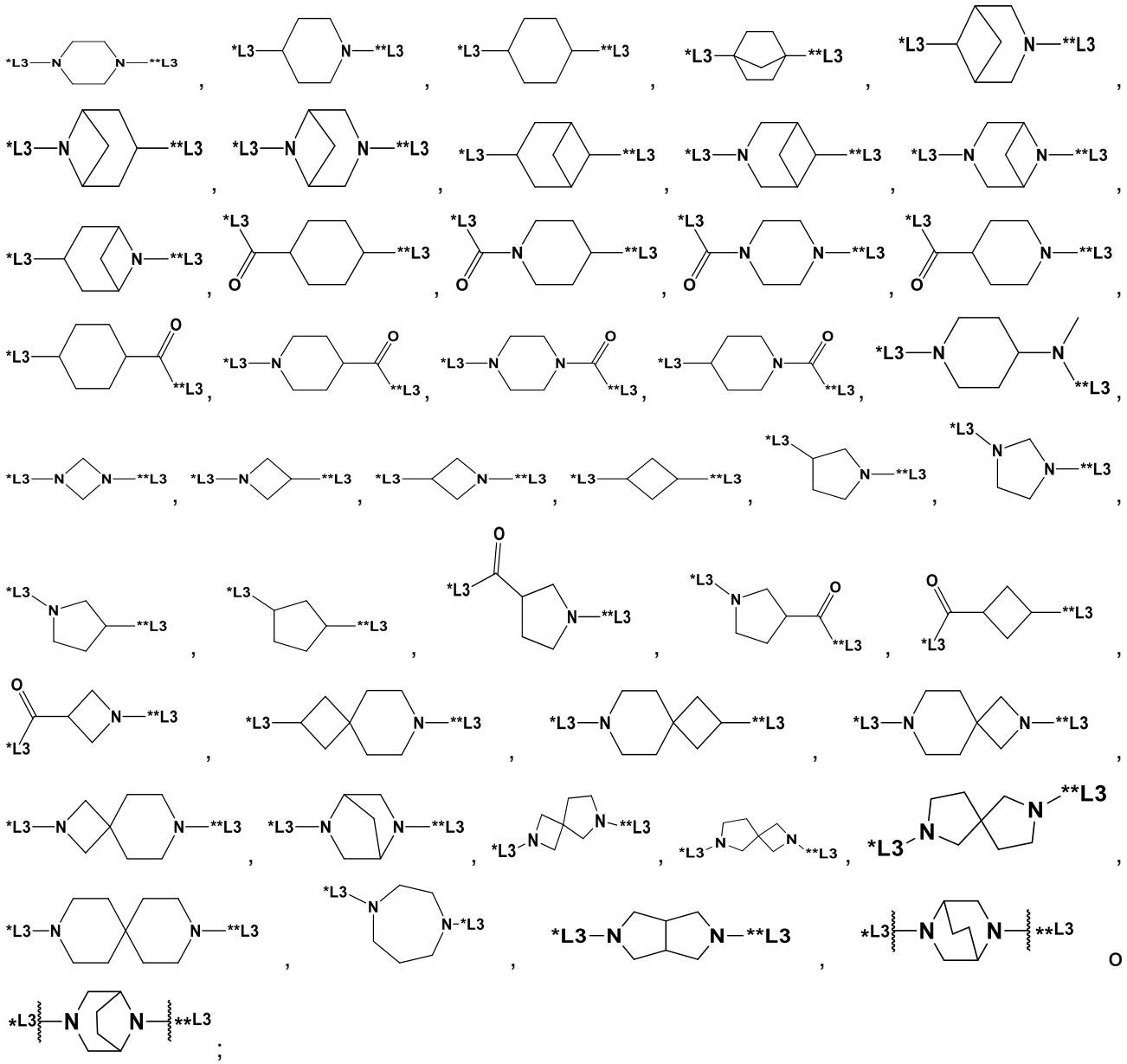
[0227] preferiblemente, la fracción  es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o ;

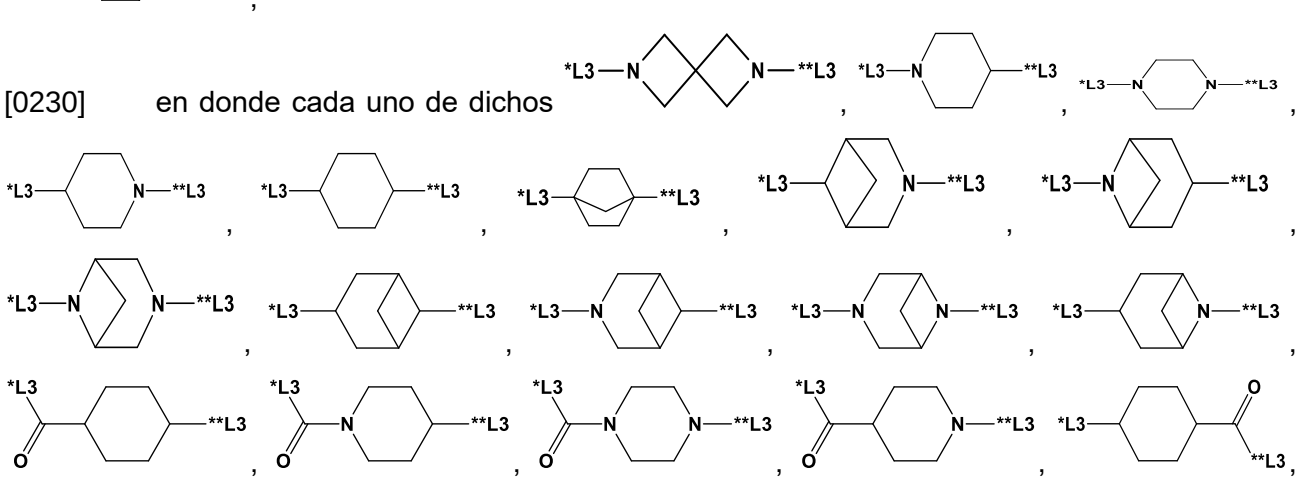
[0228] más preferiblemente, la fracción  es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

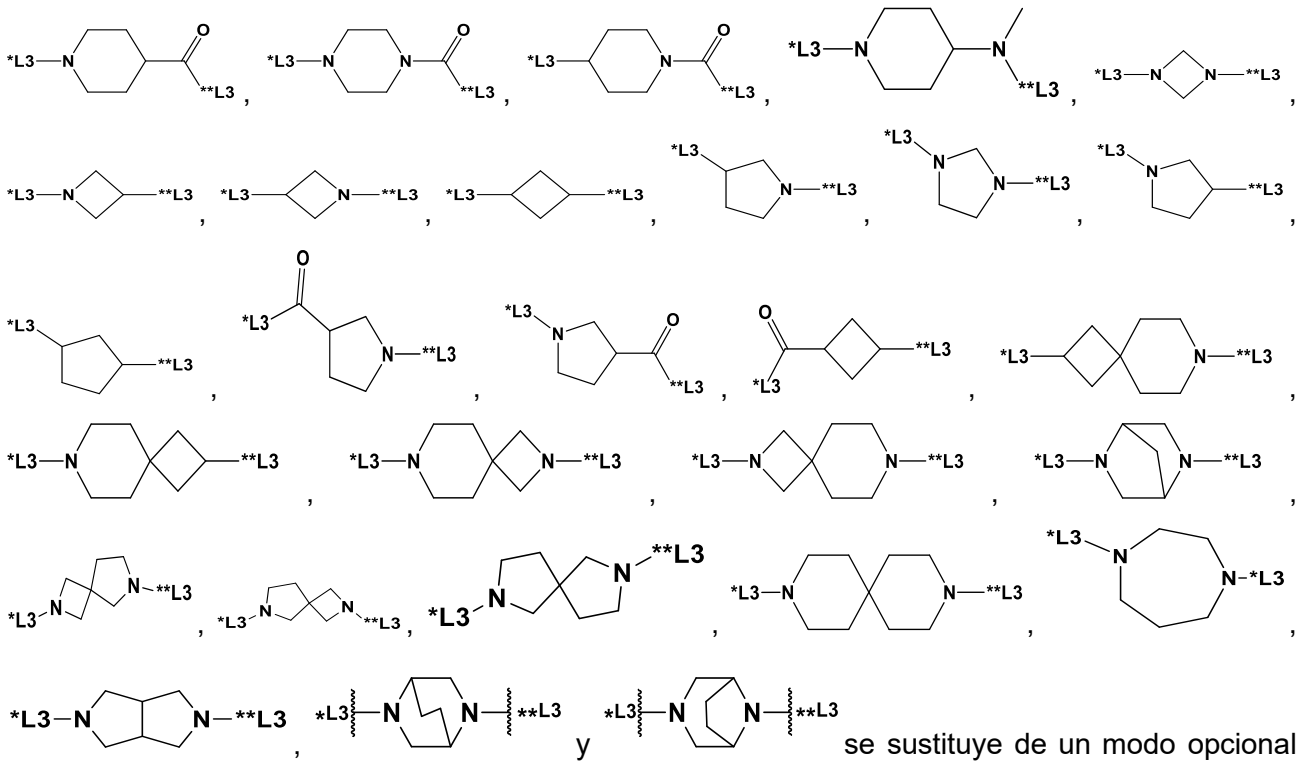
10 o

[0229] **Aspecto 24.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde L^3 se selecciona a partir de -O-, -N(R^a)-,  ,  ,





[0230] en donde cada uno de dichos



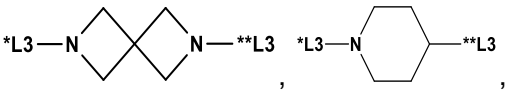
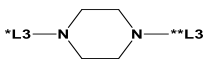
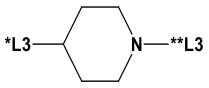
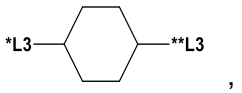
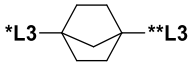
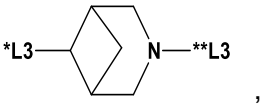
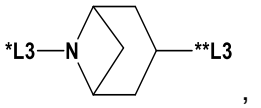
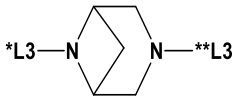
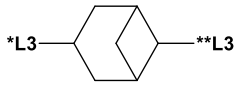
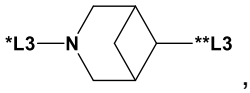
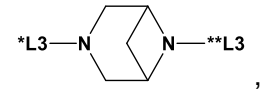
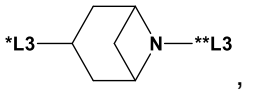
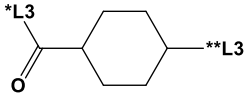
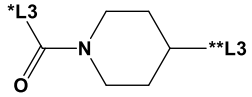
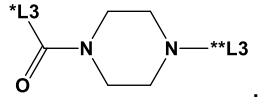
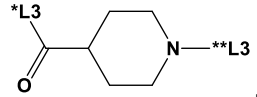
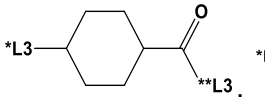
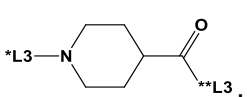
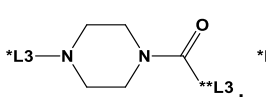
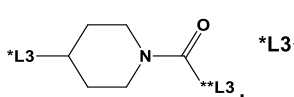
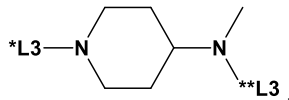
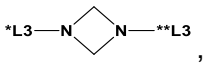
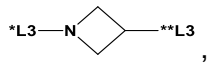
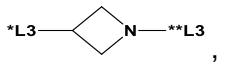
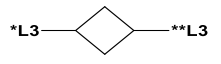
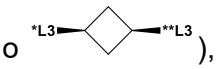
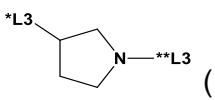
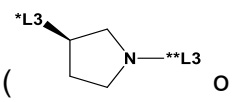
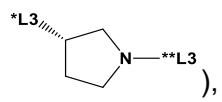
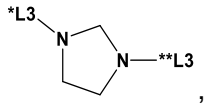
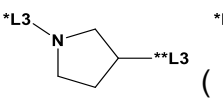
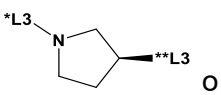
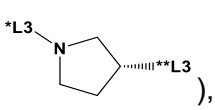
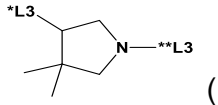
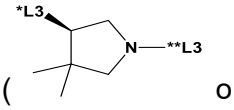
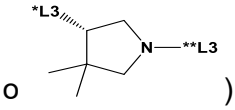
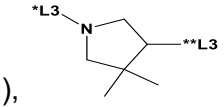
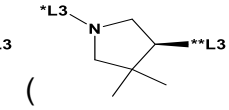
se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{L3c};

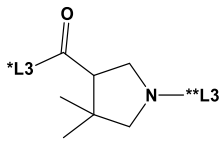
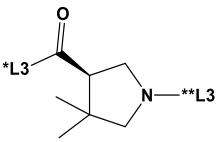
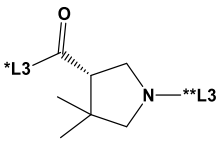
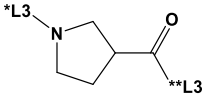
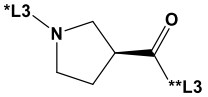
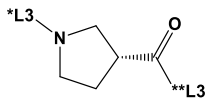
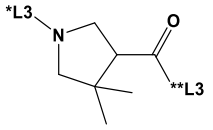
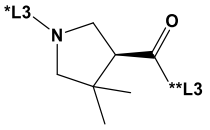
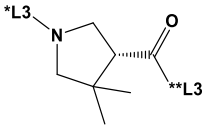
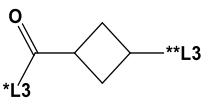
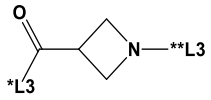
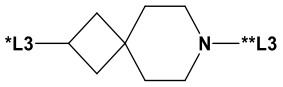
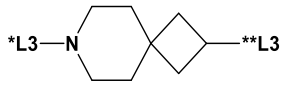
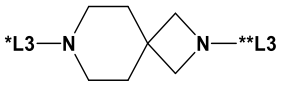
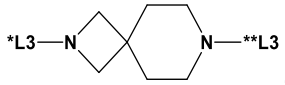
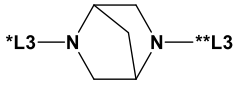
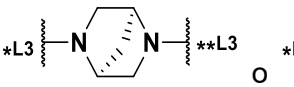
[0231] cada uno de dichos R^{L3c} es de una forma independiente oxo (=O), F, Cl, Br, I, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros; cada uno de dichos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{Lca},

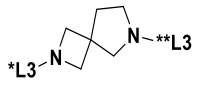
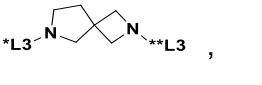
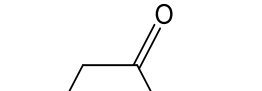
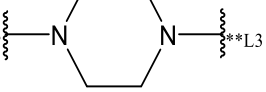
[0232] R^{Lca} es de una forma independiente oxo (=O), F, Cl, Br, I, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros; o

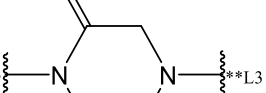
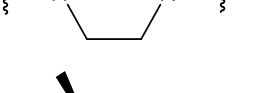
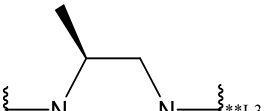
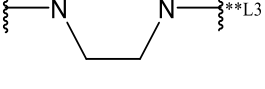
[0233] dos R^{L3c} junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, dicho anillo comprende 0, 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de F, Cl, Br, I, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo;

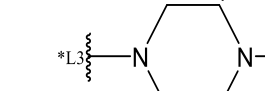
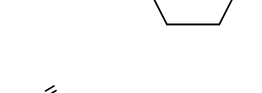
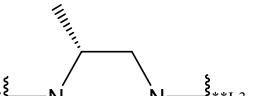
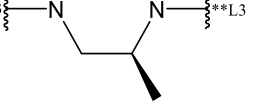
[0234] R^a se selecciona a partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, cada uno de dichos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno, hidroxilo, -F, -Cl, -Br, -I, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros.

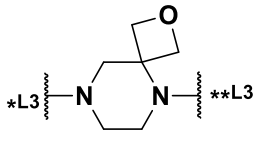
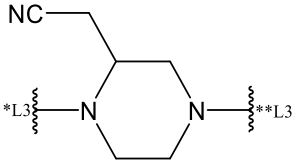
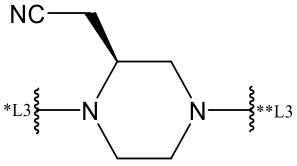
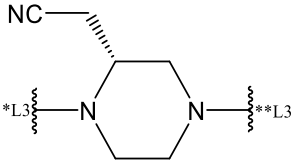
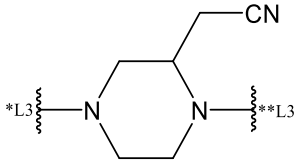
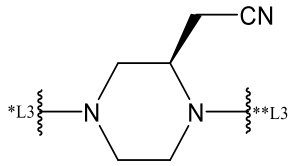
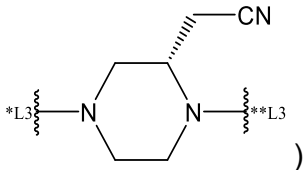
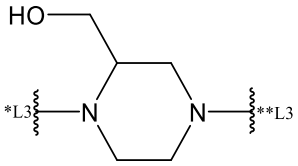
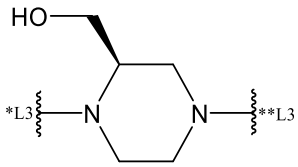
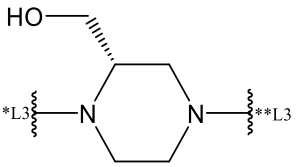
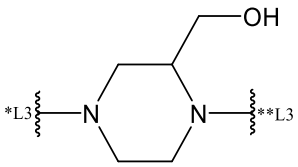
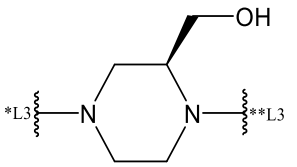
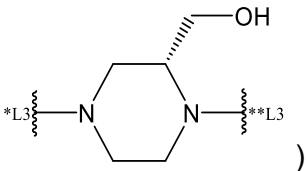
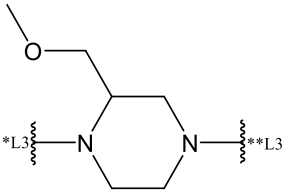
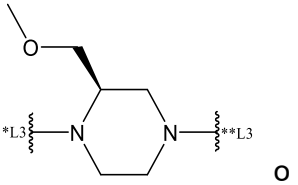
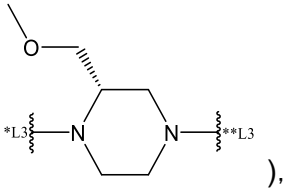
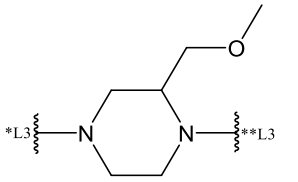
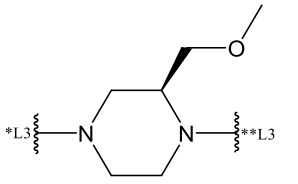
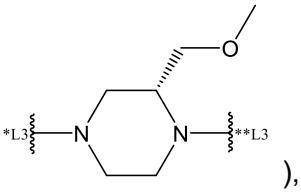
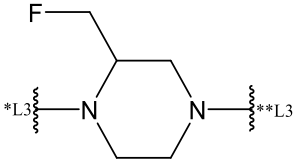
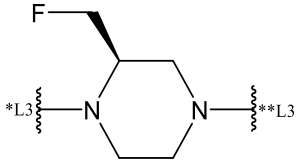
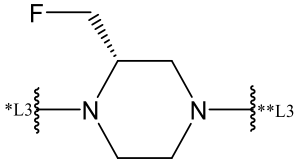
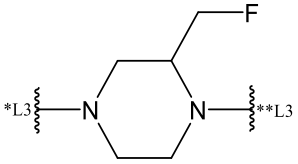
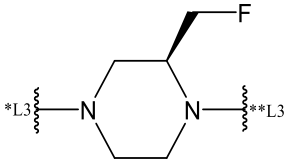
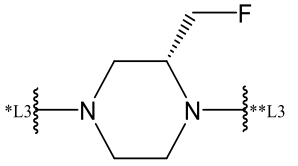
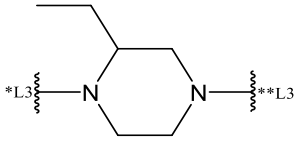
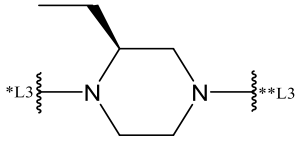
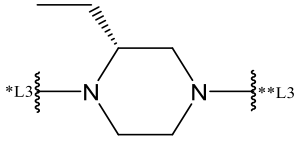
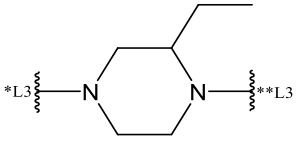
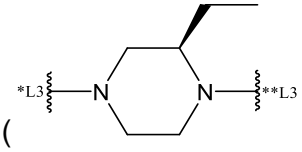
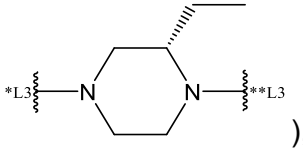
[0235] **Aspecto 25.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde L^3 se selecciona a partir de -O-, -N(CH_3)-, -NH-,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , (o ),  , ( o ),  ,  , ( o  ,  , ( o ),  , ( o , , , (o),

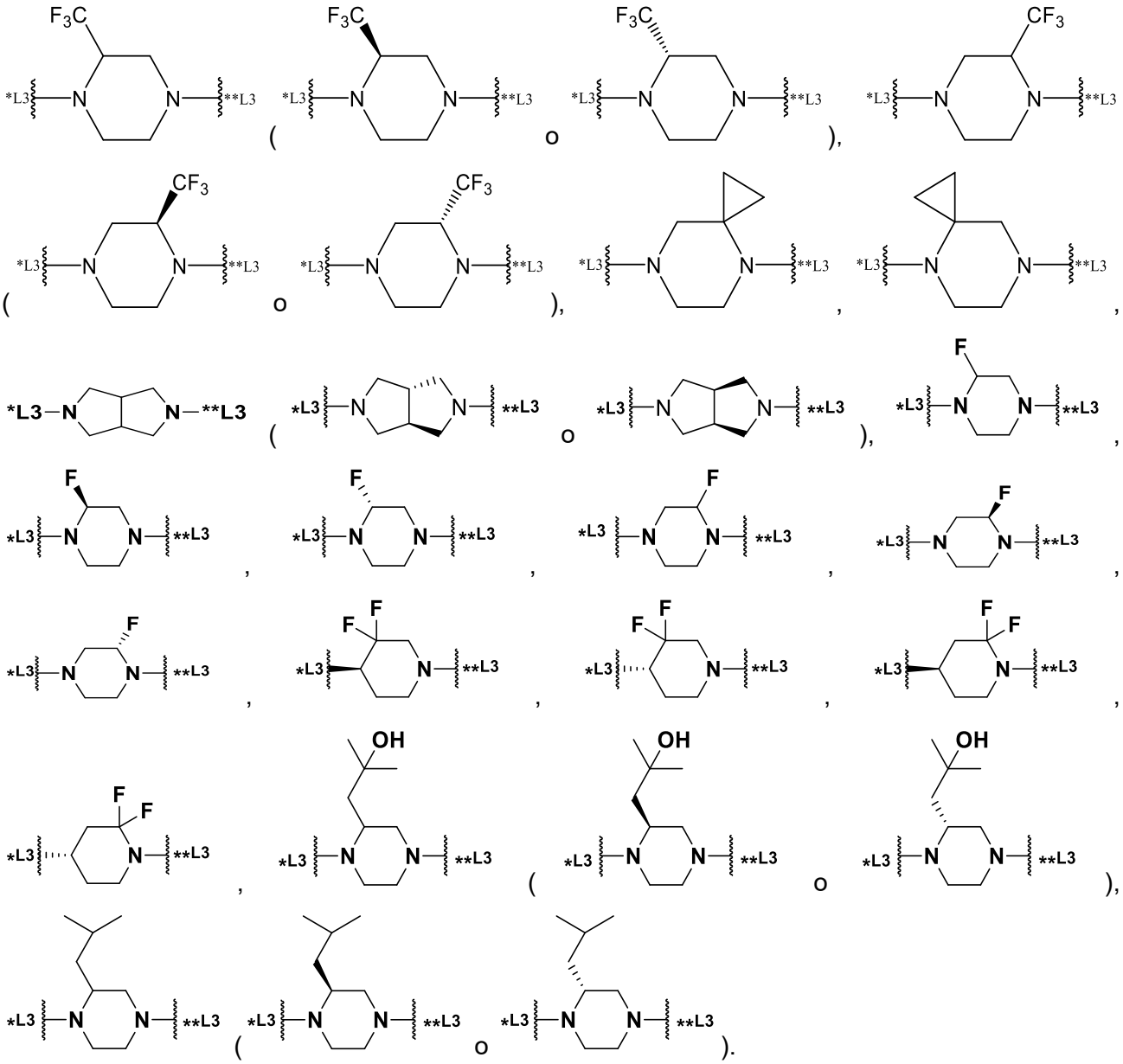


















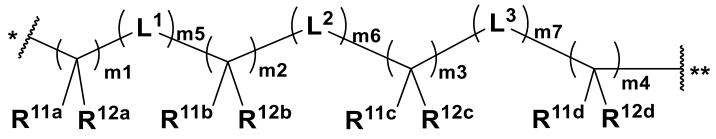
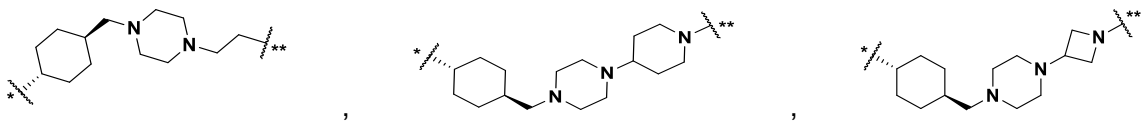





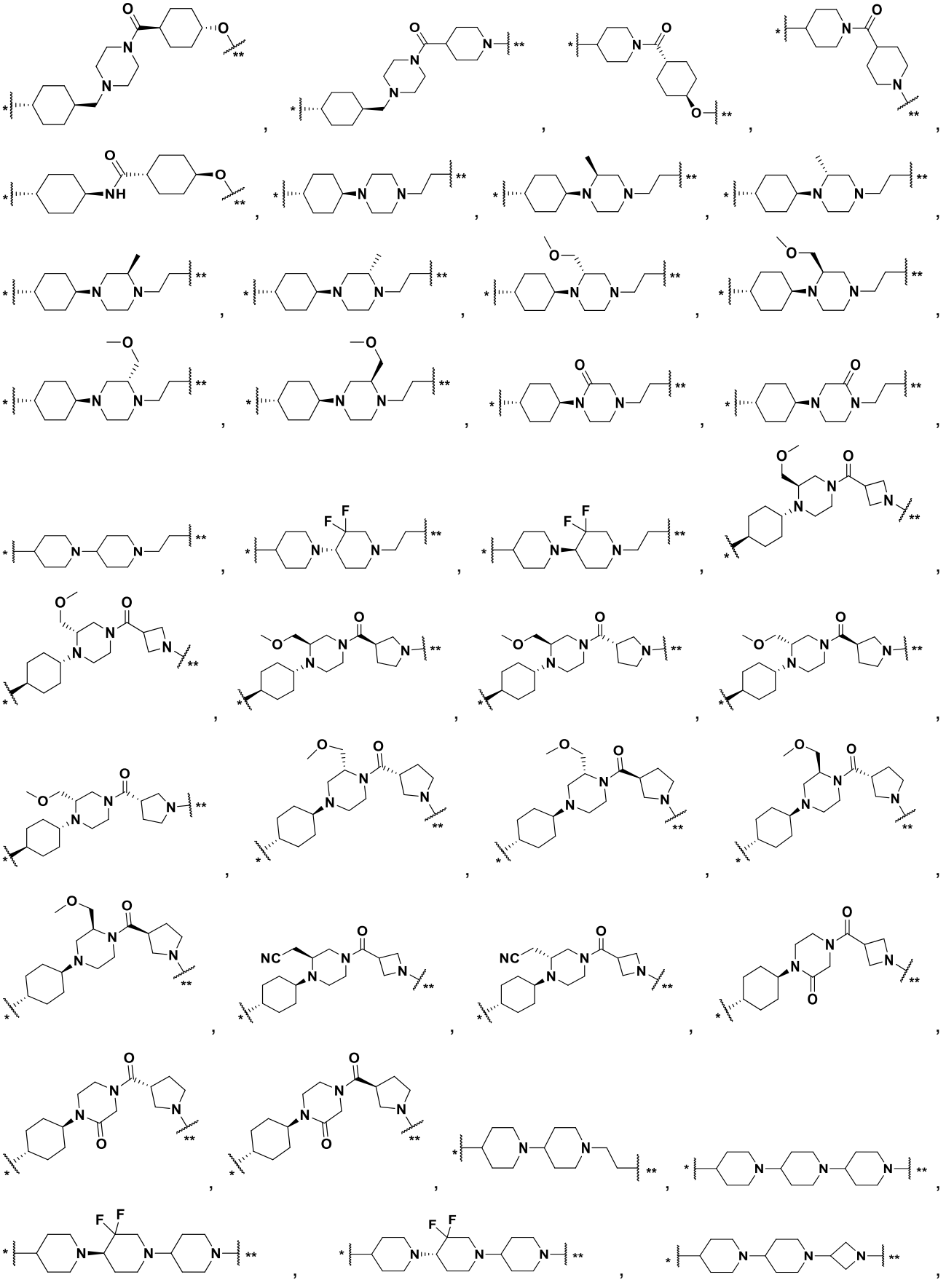





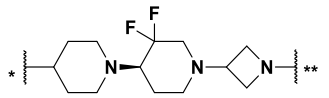
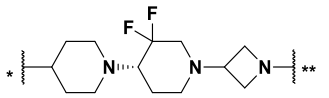
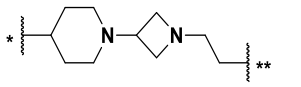
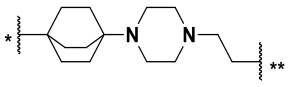
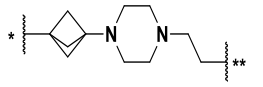
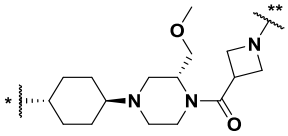
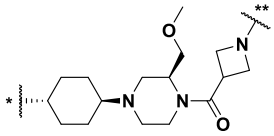
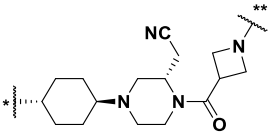
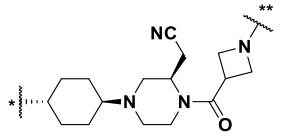
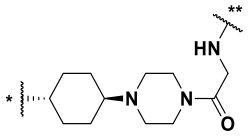
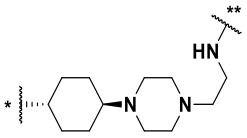
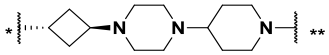
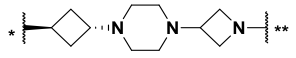
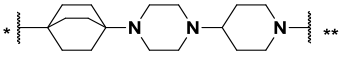
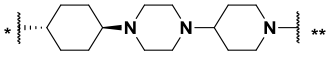
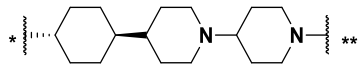
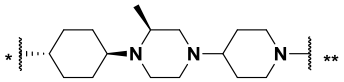
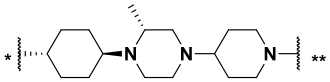
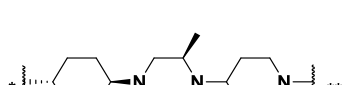
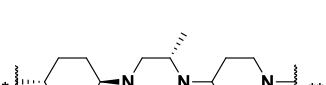
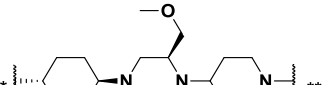
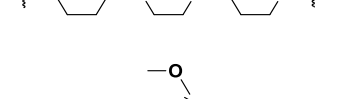
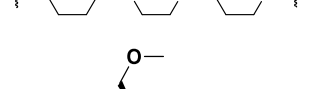
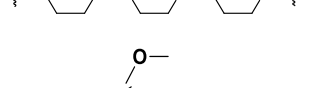
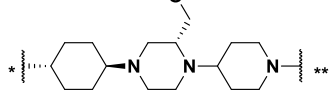
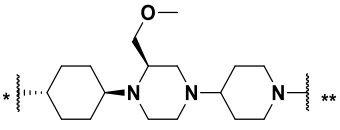
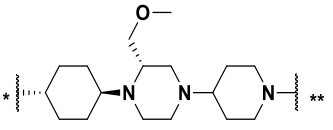
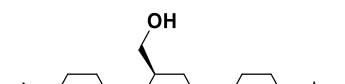
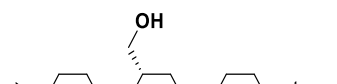
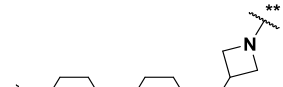
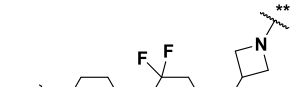
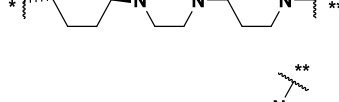
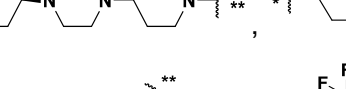
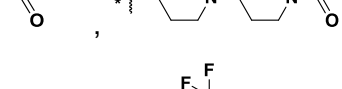
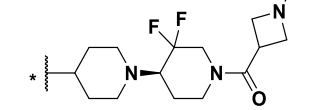
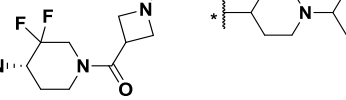
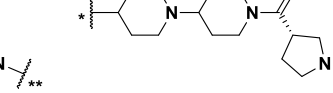





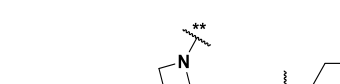

O
*L3
N
N
**L3
,

NC
*L3
N
N
**L3
(

NC
*L3
N
N
**L3
o

NC
*L3
N
N
**L3
),

CN
*L3
N
N
**L3
(

CN
*L3
N
N
**L3
o

CN
*L3
N
N
**L3
),

HO
*L3
N
N
**L3
(

HO
*L3
N
N
**L3
o

HO
*L3
N
N
**L3
),

OH
*L3
N
N
**L3
(

OH
*L3
N
N
**L3
o

OH
*L3
N
N
**L3
),

O
*L3
N
N
**L3
(

O
*L3
N
N
**L3
o

O
*L3
N
N
**L3
),

O
*L3
N
N
**L3
(

O
*L3
N
N
**L3
o

O
*L3
N
N
**L3
),

F
*L3
N
N
**L3
(

F
*L3
N
N
**L3
o

F
*L3
N
N
**L3
),

F
*L3
N
N
**L3
(

F
*L3
N
N
**L3
o

F
*L3
N
N
**L3
),

*L3
N
N
**L3
(

*L3
N
N
**L3
o

*L3
N
N
**L3
),

*L3
N
N
**L3
(

*L3
N
N
**L3
o

*L3
N
N
**L3
),

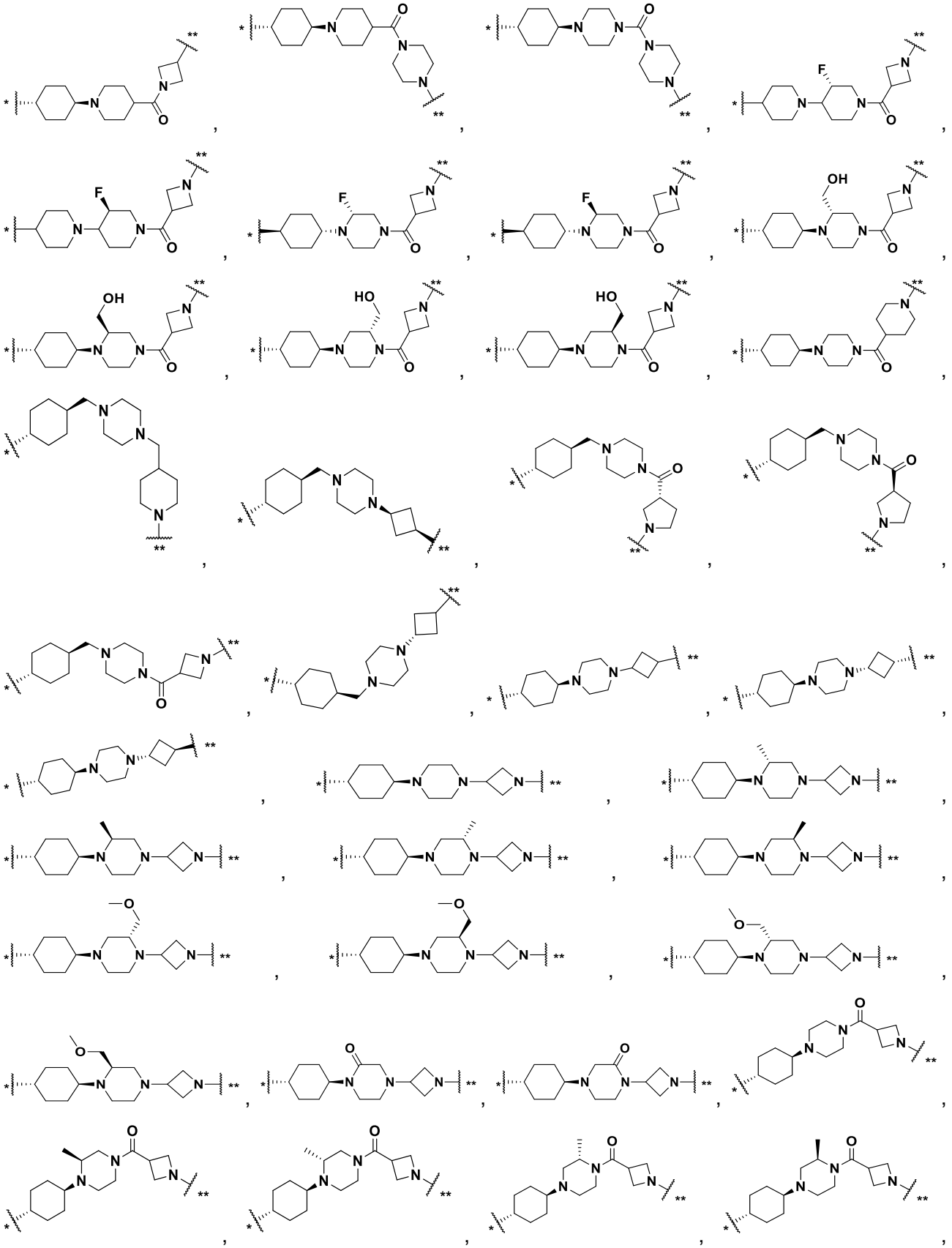


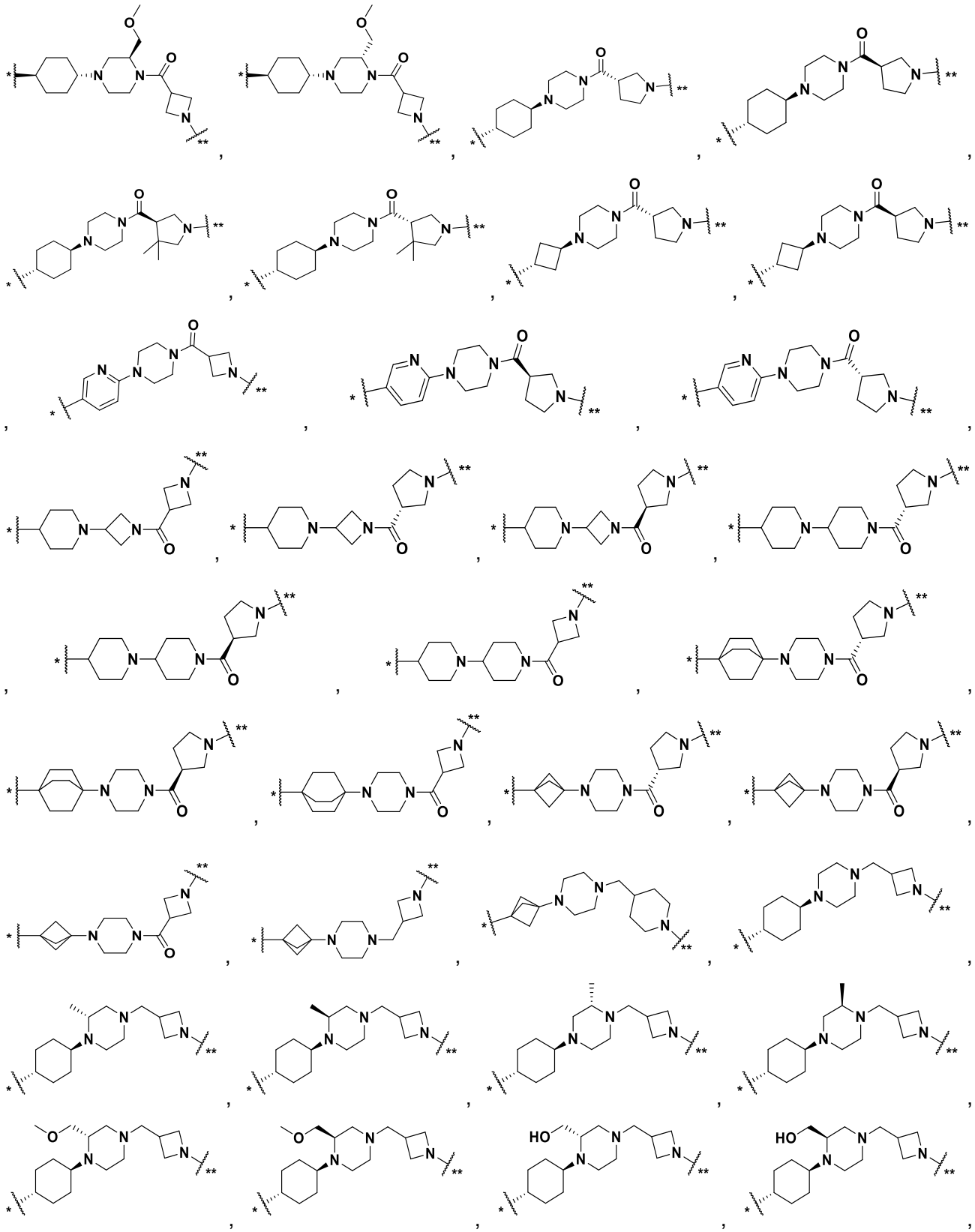
[0236] **Aspecto 26.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde la fracción  se selecciona a partir de  .

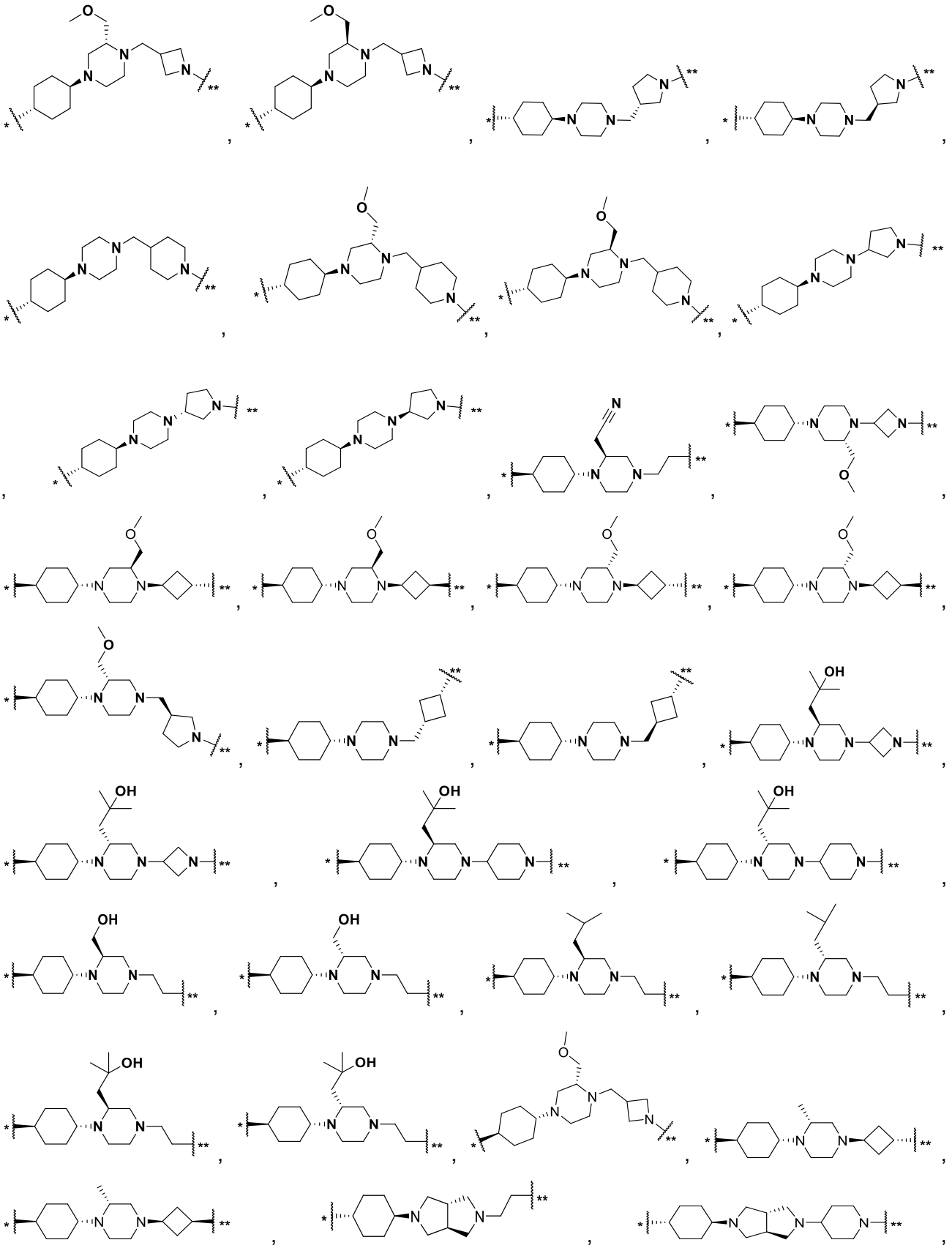


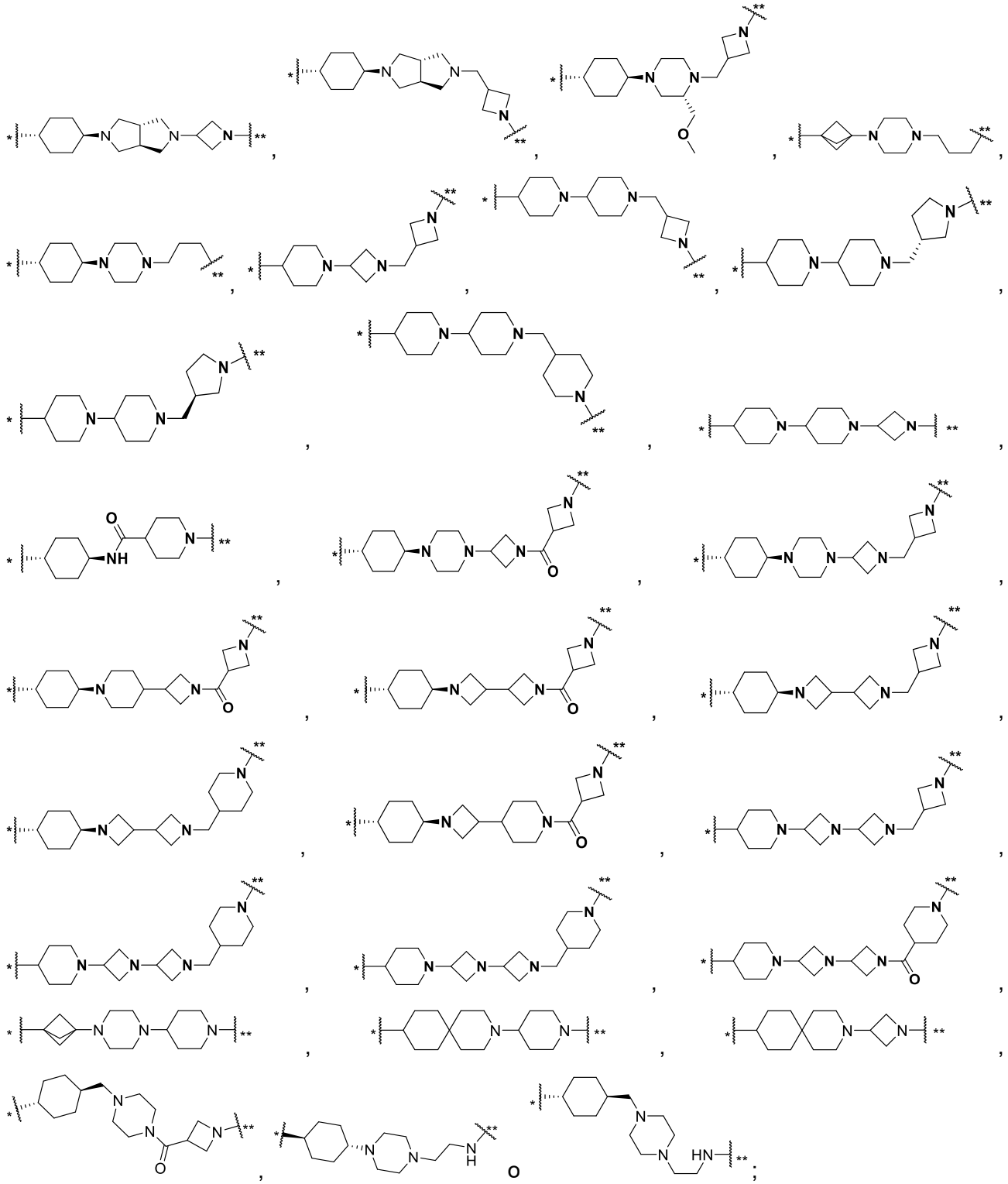






































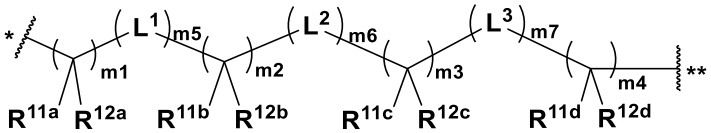


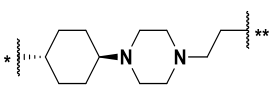
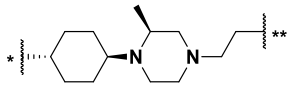
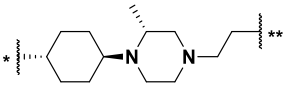
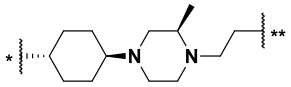
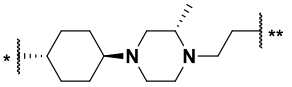
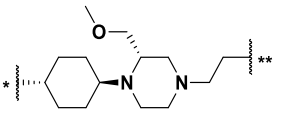
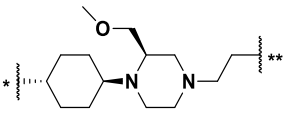
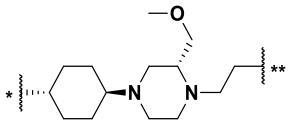
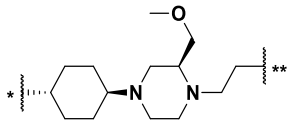
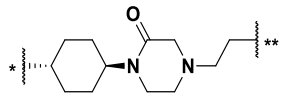
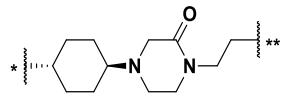
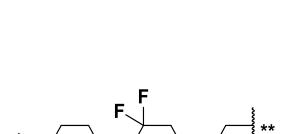
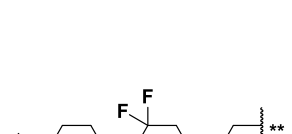
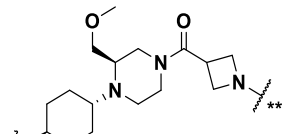
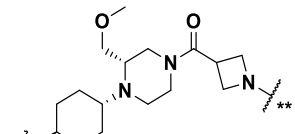
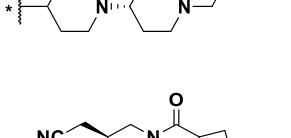
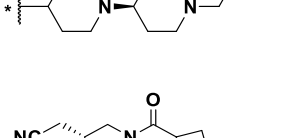
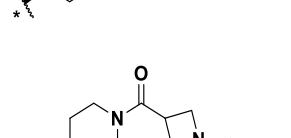
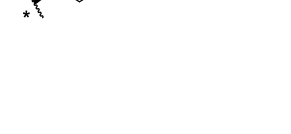
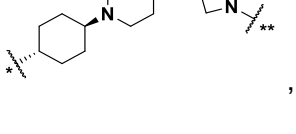
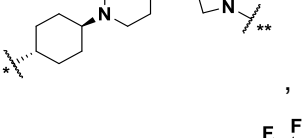
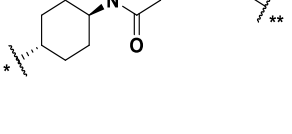
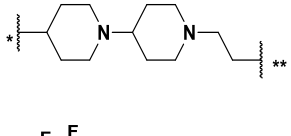
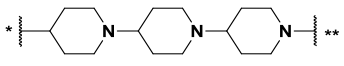
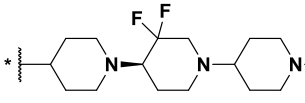
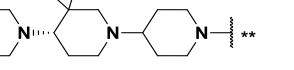
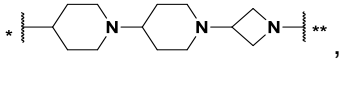
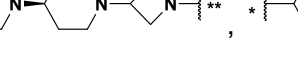
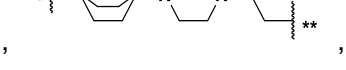
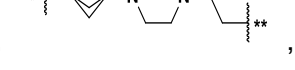
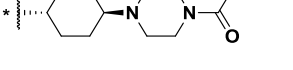
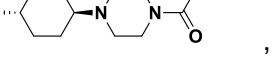
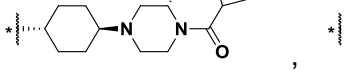
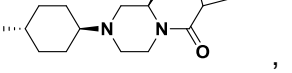
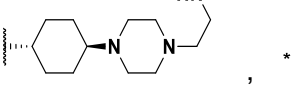
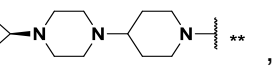
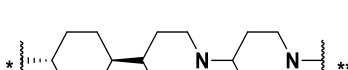



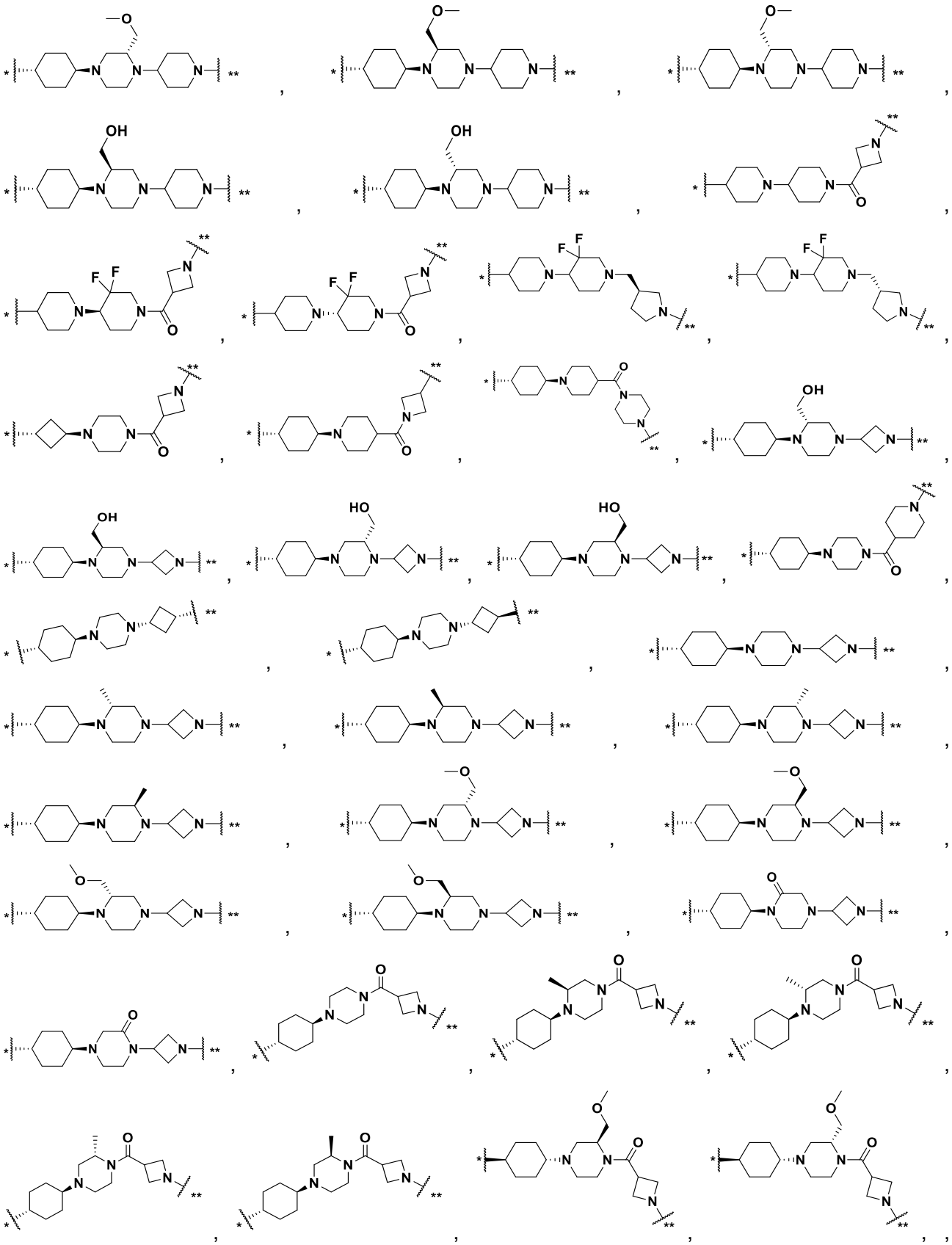


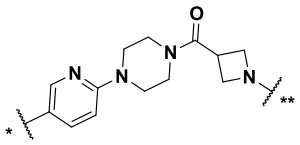
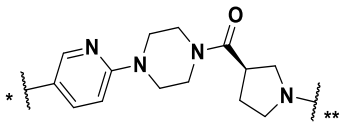
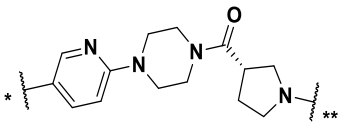
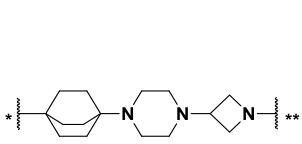
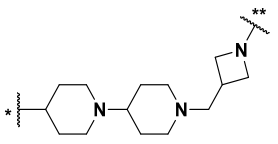
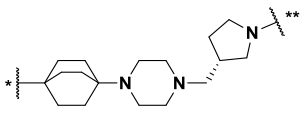
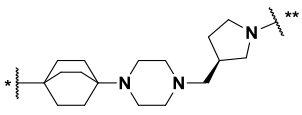
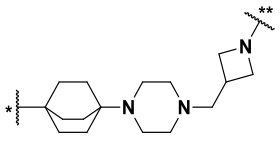
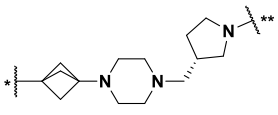
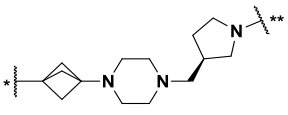
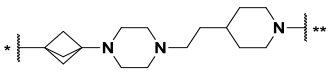
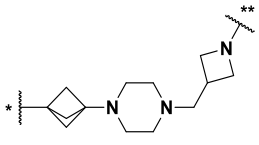
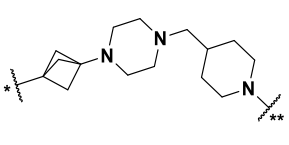
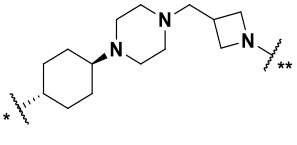
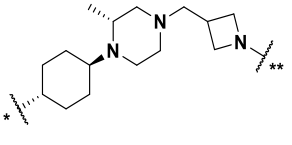
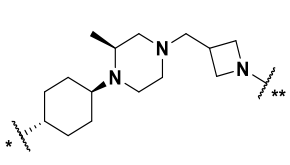
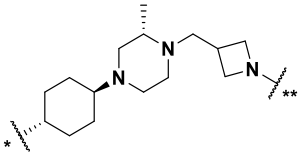
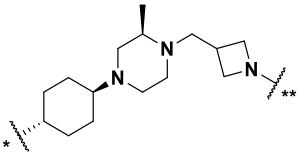
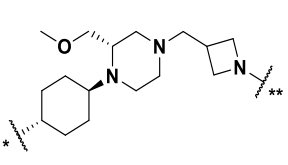
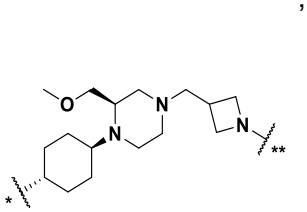
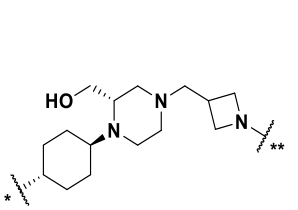
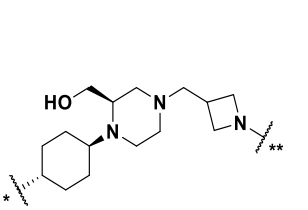
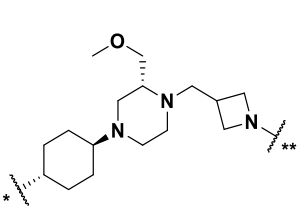
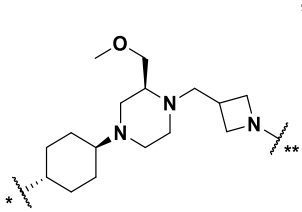
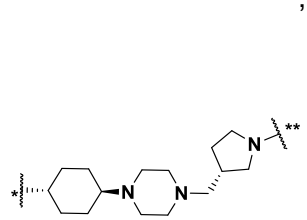
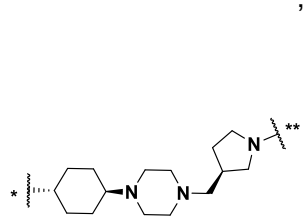
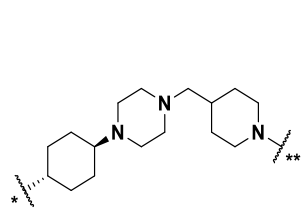
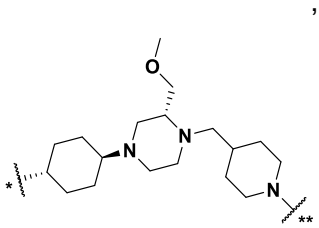
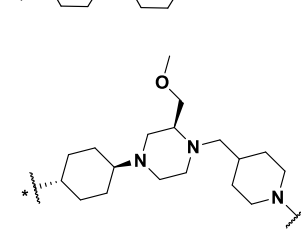
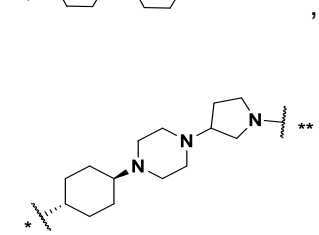
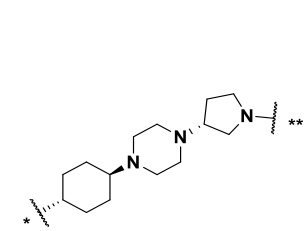
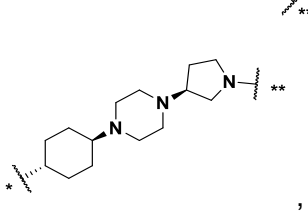
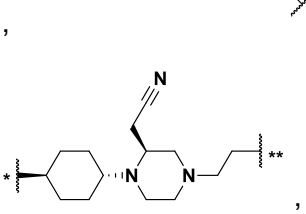
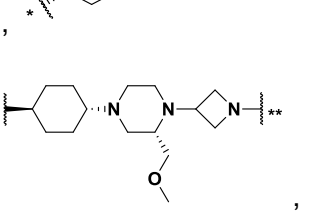
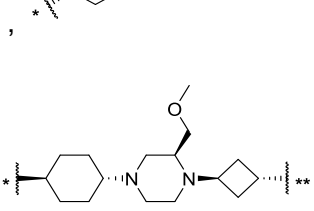




[0237] preferiblemente, la fracción  se

selecciona a partir de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , , , , , , , .



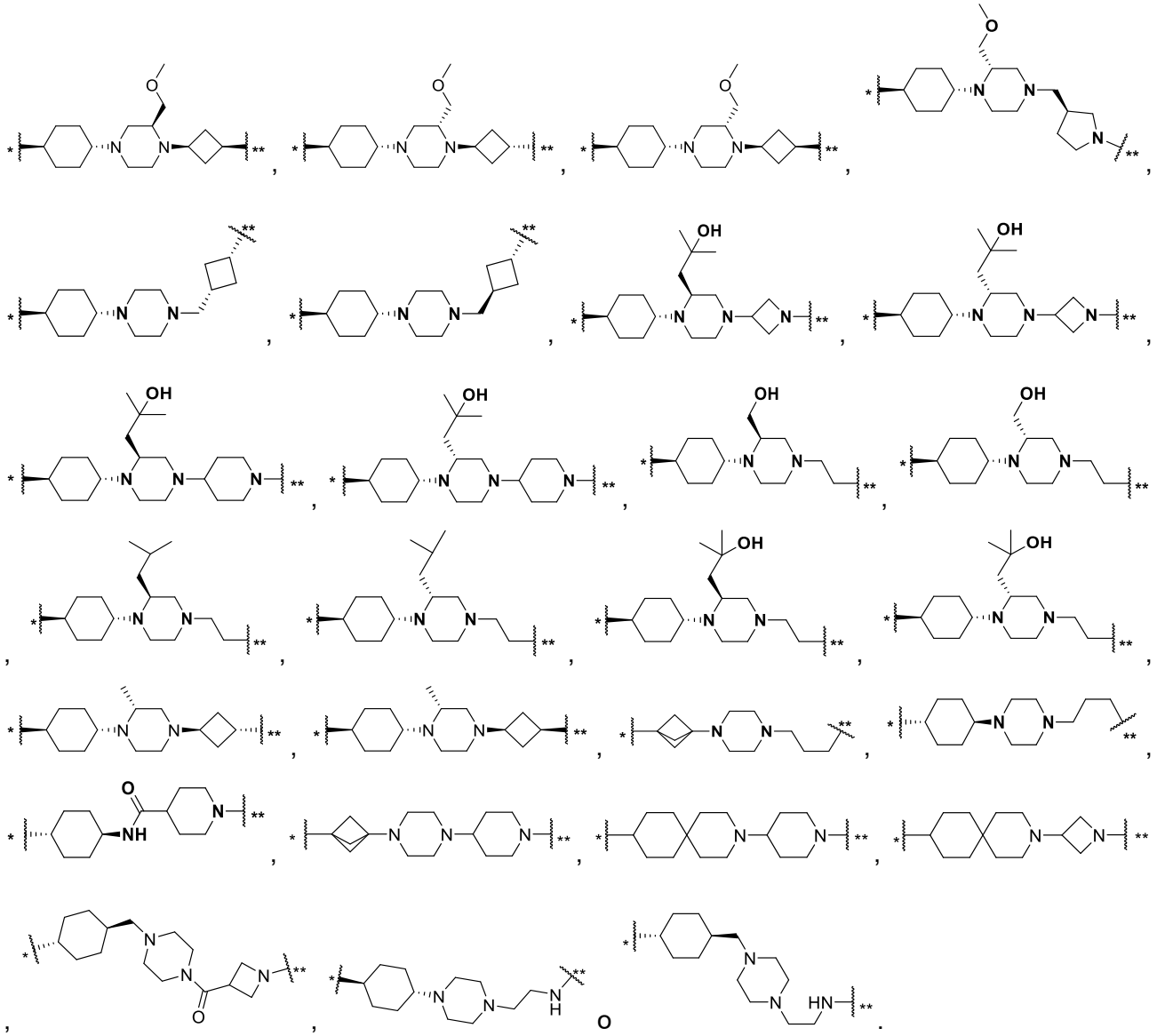

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



[0238] **Aspecto 27.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde L^4 se selecciona de una forma independiente a partir de un enlace individual, -O-, -NR^a-, -$(CR^aR^b)_{n8}$-, -$O(CR^aR^b)_{n8}$-, -$NR^a(CR^aR^b)_{n8}$- o -C(O)-;

[0239] en cada aparición, R^a y R^b se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de hidrógeno, hidroxilo, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de dichos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno,

hidroxilo, -F, -Cl, -Br, -I, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros.

[0240] **Aspecto 28.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde L^4 se selecciona de una forma independiente a partir de un enlace individual o -NH-.

[0241] **Aspecto 29.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde X^7 se selecciona de una forma independiente a partir de -CR^a, o N;

[0242] R^a se selecciona de una forma independiente a partir de hidrógeno, hidroxilo, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de dichos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno, hidroxilo, -F, -Cl, -Br, -I, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros.

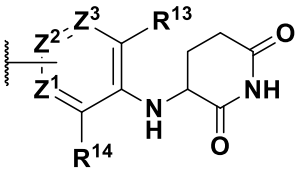
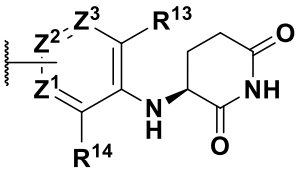
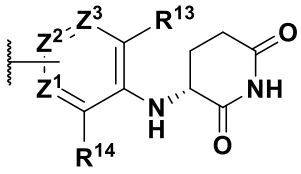
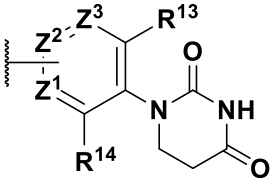
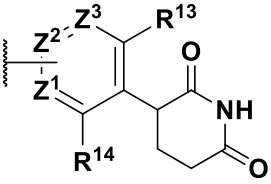
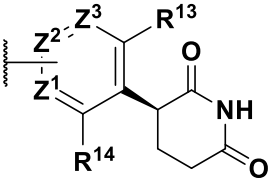
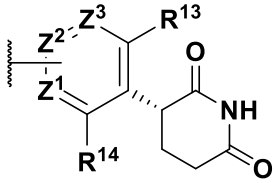
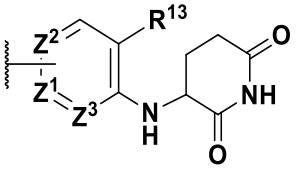
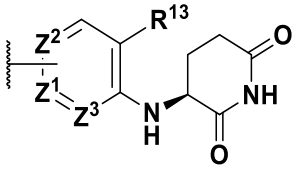
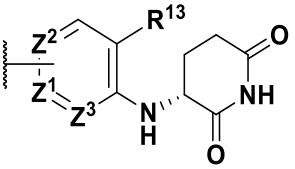
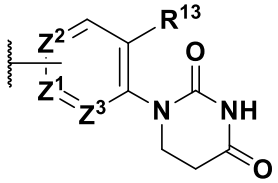
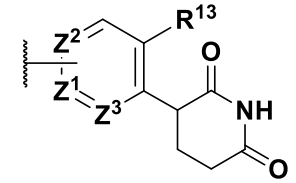
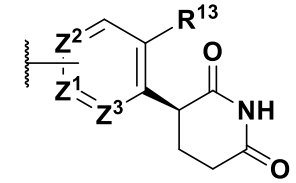
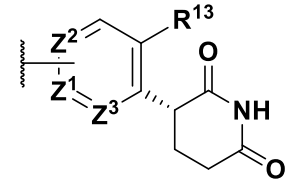
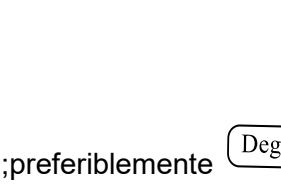
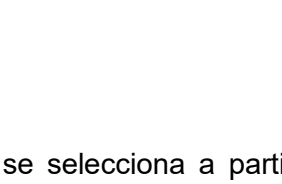
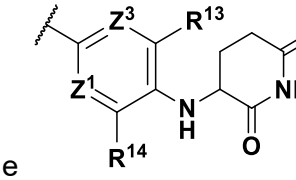
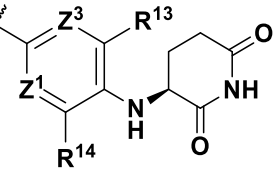
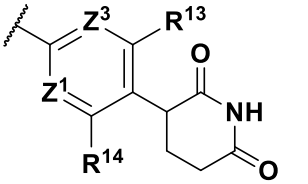
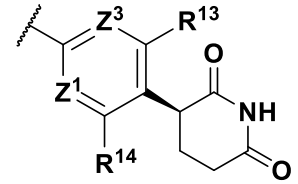
[0243] **Aspecto 30.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde X^7 se selecciona de una forma independiente a partir de -CH, -$C(CH_3)$ o N; preferiblemente X^7 se selecciona de una forma independiente a partir de -CH.

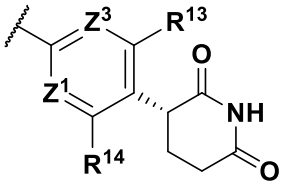
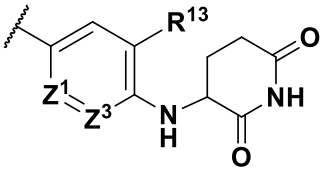
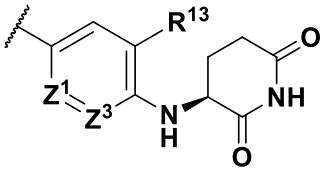
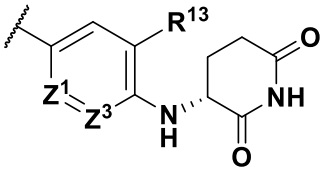
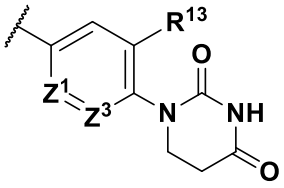
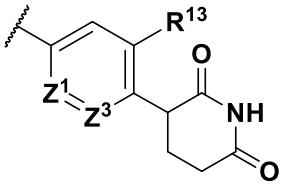
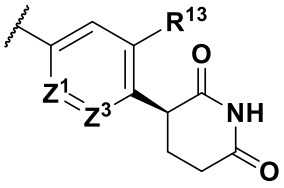
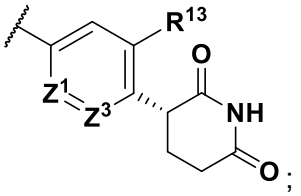
[0244] **Aspecto 31.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde X^8 se selecciona de una forma independiente a partir de -NR^a-, -O-, -S- y -CR^aR^b-;

[0245] en cada aparición, R^a y R^b se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de hidrógeno, hidroxilo, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de dichos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno,

hidroxilo, -F, -Cl, -Br, -I, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros.

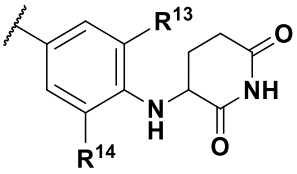
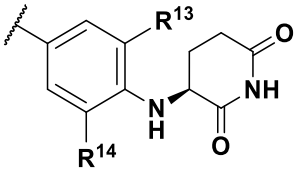
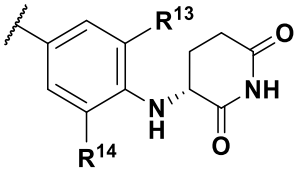
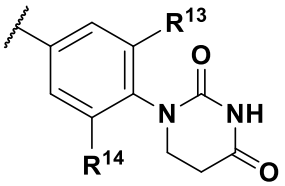
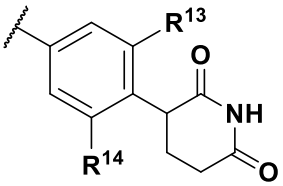
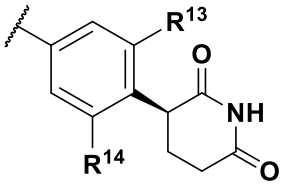
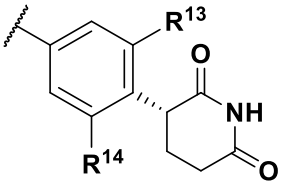
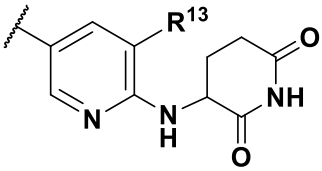
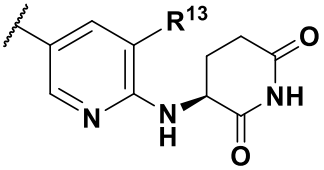
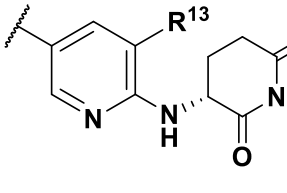
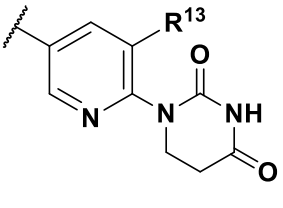
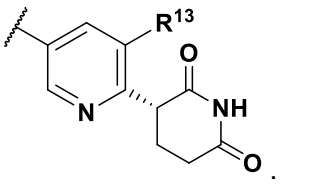
[0246] **Aspecto 32.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde X^8 se selecciona de una forma independiente a partir de -NH- y $-CH_2-$; preferiblemente X^8 se selecciona de una forma independiente a partir de $-CH_2-$.

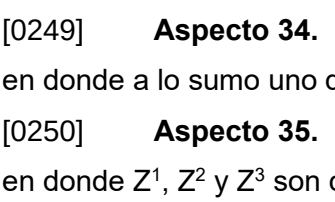
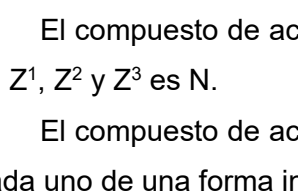
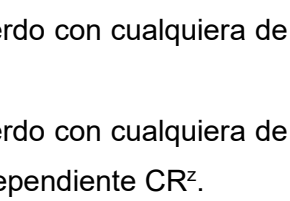
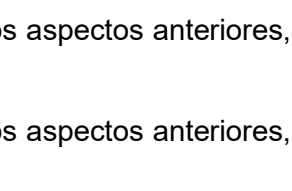
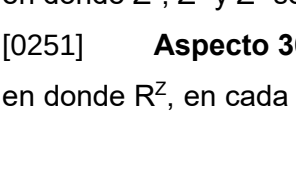
[0247] **Aspecto 33.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde Degron se selecciona a partir de  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ;preferiblemente Degron se selecciona a partir de , , , .

;

[0248] más preferiblemente, Degron se selecciona a partir de

.

[0249] **Aspecto 34.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde a lo sumo uno de Z^1, Z^2 y Z^3 es N.

[0250] **Aspecto 35.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde Z^1, Z^2 y Z^3 son cada uno de una forma independiente CR^z.

[0251] **Aspecto 36.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde R^Z, en cada aparición, se selecciona de una forma independiente a partir de hidrógeno, -

F, -Cl, -Br, -I, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, -$NR^{Za}R^{Zb}$, -OR^{Za}, -SR^{Za}, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros o CN; cada uno de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo o heterociclilo de 3 a 8 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{Zc};

[0252] R^{Za} y R^{Zb} se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de dichos hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente R^{Zd};

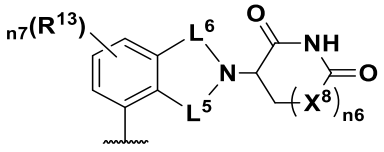
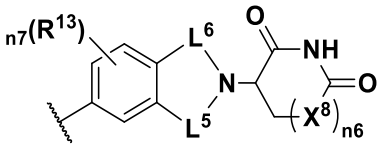
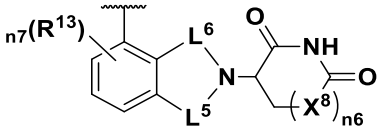
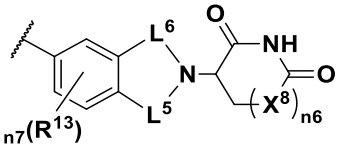
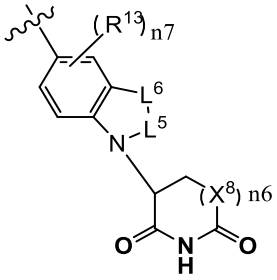
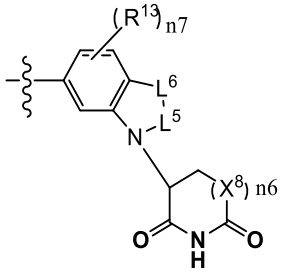
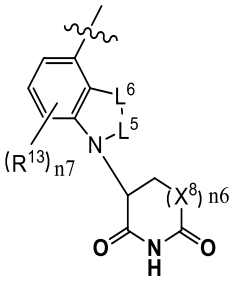
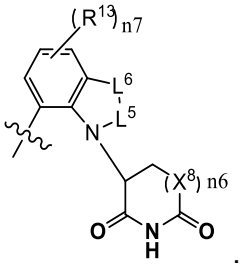
[0253] R^{Zc} y R^{Zd} son cada uno de una forma independiente -F, -Cl, -Br, -I, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros.

[0254] **Aspecto 37.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde R^z se selecciona a partir de H, -CH_3, -C_2H_5, F, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -OCH_3, -OC_2H_5, -C_3H_7, -OCH_2F, -$OCHF_2$, -O CH_2CF_3, -OCF_3, -SCF_3, -CF_3 o -$CH(OH)CH_3$.

[0255] **Aspecto 38.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de hidrógeno, F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12}, heteroarilo de 5 a 12 miembros, -CN, -SO_2R^{13a}, -$SO_2NR^{13a}R^{13b}$, -COR^{13a}, -CO_2R^{13a}, -$CONR^{13a}R^{13b}$, -$NR^{13a}R^{13b}$, -$NR^{13a}COR^{13b}$, -$NR^{13a}CO_2R^{13b}$, o –$NR^{13a}SO_2R^{13b}$; cada uno de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12}, o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12}, heteroarilo de 5 a 12 miembros, oxo, -CN, -OR^{13c}, -SO_2R^{13c}, -$SO_2NR^{13c}R^{13d}$, -COR^{13c}, -CO_2R^{13c}, -CON $R^{13c}R^{13d}$, -$NR^{13c}R^{13d}$, -$NR^{13c}COR^{13d}$, -$NR^{13c}CO_2R^{13d}$, o –$NR^{13c}SO_2R^{13d}$;

[0256] R^{13a}, R^{13b}, R^{13c} y R^{13d} son cada uno de una forma independiente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, octiloxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros.

[0257] **Aspecto 39.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde R^{13} y R^{14} se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de hidrógeno, F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, -CN, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_3$, $-SCF_3$ o fenilo.

[0258] **Aspecto 40.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde Degron es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[0259] **Aspecto 41.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde L^5 y L^6 se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de un enlace individual, -O-, $-NR^a-$, $-(CR^aR^b)_{n8}-$, $-O(CR^aR^b)_{n8}-$, $-NR^a(CR^aR^b)_{n8}-$ o -C(O)-;

[0260] X^8 es $-CR^aR^b-$;

[0261] en cada aparición, R^a y R^b se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de hidrógeno, hidroxilo, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -

alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de dichos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno, hidroxilo, -F, -Cl, -Br, -I, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros.

[0262] **Aspecto 42.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde L^5 y L^6 son cada uno de una forma independiente un enlace individual,  , -O-, -NH-, -NMe-, -N(CH_2CH_3)-, -CH_2-, -CHF-, -CF_2-, -C(CH_3)$_2$- o -CO- (preferiblemente L^5 es -CO- o -CH_2-, y L^6 es  , -O-, -NH-, -NMe-, -N (CH_2CH_3)-, -CH_2-, -CHF-, -CF_2-, -C(CH_3)$_2$- o -CO-);

[0263] X^8 es CH_2; y

[0264] n6 es 0 o 1.

[0265] **Aspecto 43.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde R^{13} se selecciona de una forma independiente a partir de hidrógeno, F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12}, heteroarilo de 5 a 12 miembros, -CN, -SO_2R^{13a}, -$SO_2NR^{13a}R^{13b}$, -COR^{13a}, -CO_2R^{13a}, -$CONR^{13a}R^{13b}$, -$NR^{13a}R^{13b}$, -$NR^{13a}COR^{13b}$, -$NR^{13a}CO_2R^{13b}$, or –$NR^{13a}SO_2R^{13b}$; cada uno de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12}, heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con F, Cl, Br, I, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12}, heteroarilo de 5 a 12 miembros, oxo, -CN, -OR^{13c}, -SO_2R^{13c}, -$SO_2NR^{13c}R^{13d}$, -COR^{13c}, -CO_2R^{13c}, -$CONR^{13c}R^{13d}$, -$NR^{13c}R^{13d}$, -$NR^{13c}COR^{13d}$, -$NR^{13c}CO_2R^{13d}$, or –$NR^{13c}SO_2R^{13d}$;

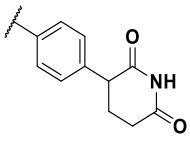
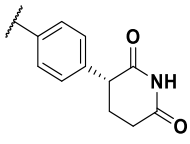
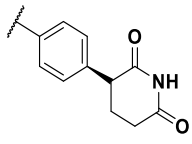
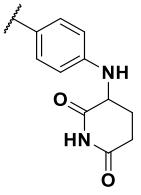
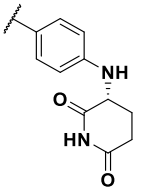
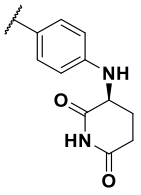
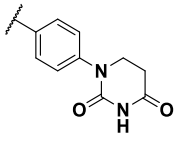
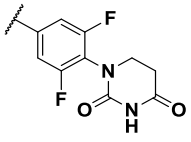
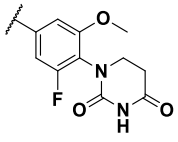
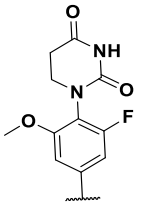
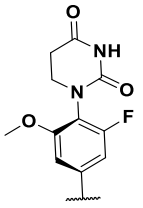
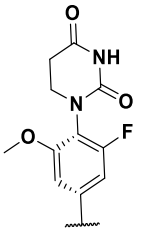
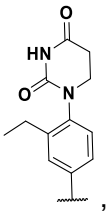
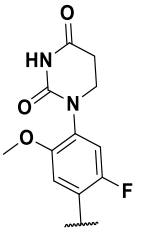
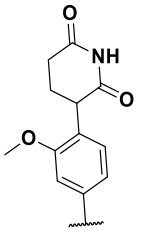
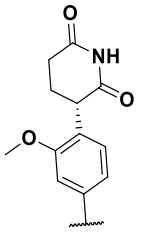
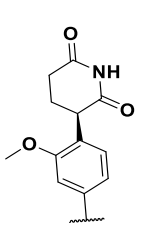
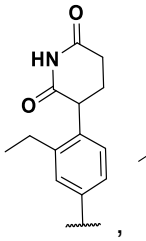
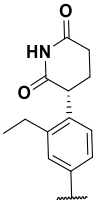
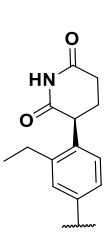
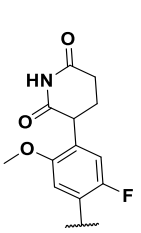
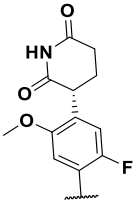
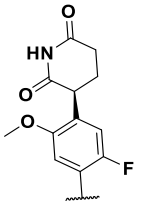
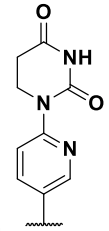
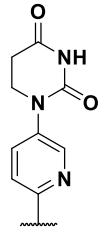
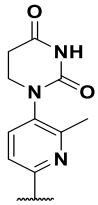
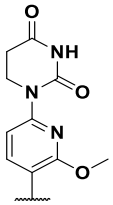
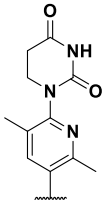
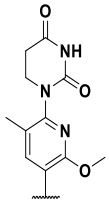
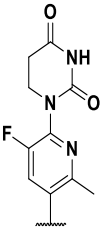
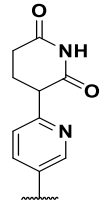
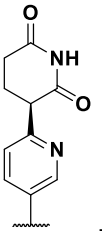
[0266] en cada aparición, R^{13a}, R^{13b}, R^{13c} y R^{13d} son cada uno de una forma independiente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, octiloxilo, ciclopropilo, ciclobutilo,

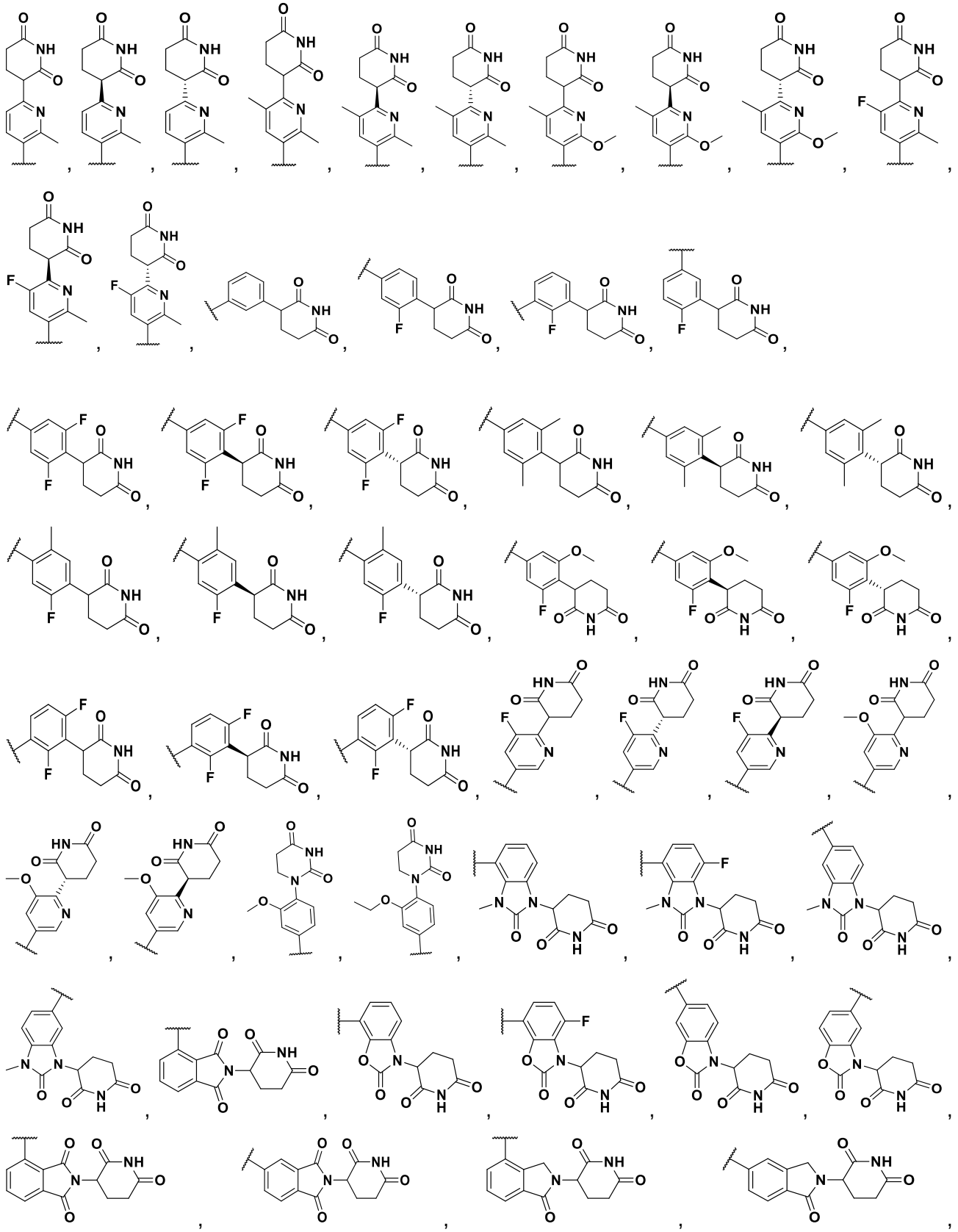
ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -arilo de C_6 a C_{12} o heteroarilo de 5 a 12 miembros.

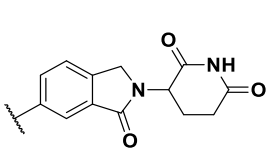
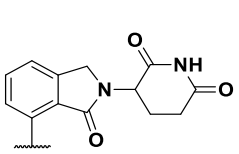
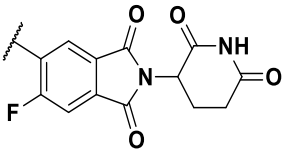
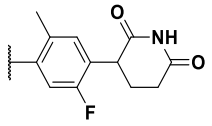
[0267] **Aspecto 44.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde R^{13} se selecciona de una forma independiente a partir de hidrógeno, F, Cl, Br, I, CN, -alquilo de C_1 a C_8, o -alcoxilo de C_1 a C_8; preferiblemente R^{13} se selecciona de una forma independiente a partir de hidrógeno, F, Cl, Br, I, CN, -Me, -Et, $-C_3H_7$, $-C_4H_9$, -OMe, -OEt, $-OC_3H_7$ or $-OC_4H_9$;

[0268] n_7 es 0, 1 o 2.

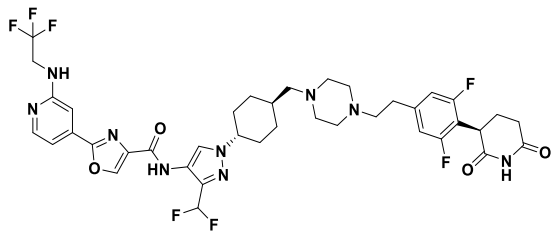
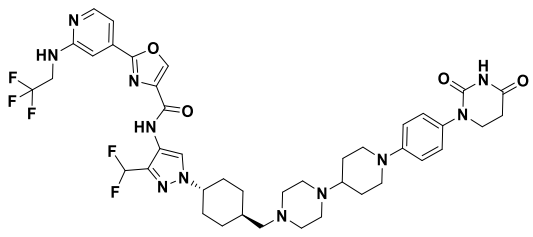
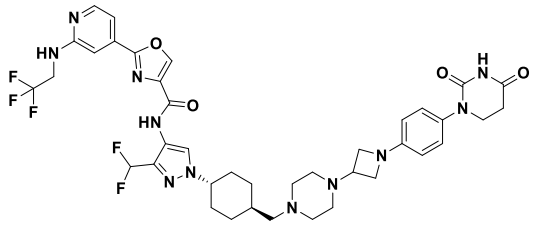
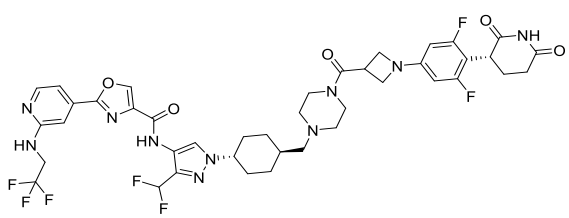
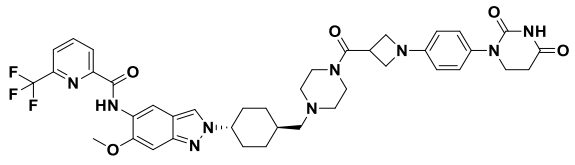
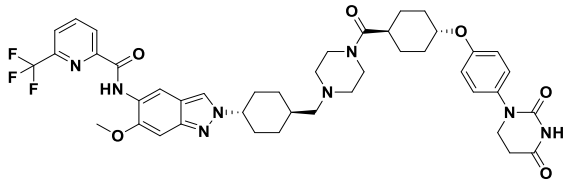
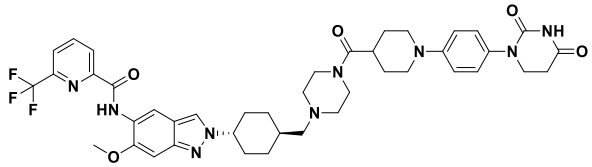
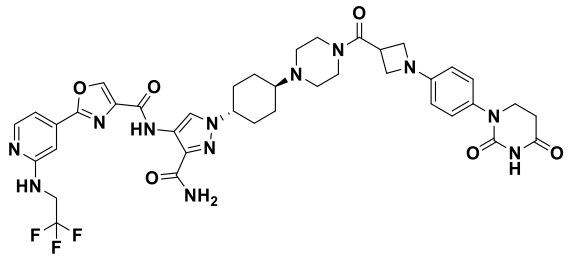
[0269] **Aspecto 45.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde Degron es

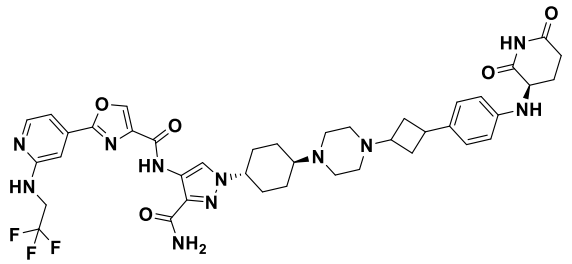
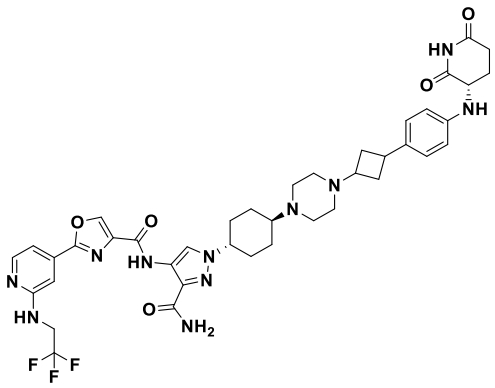
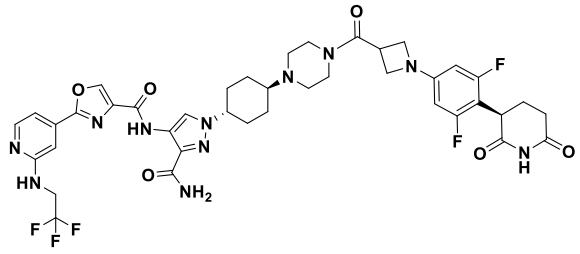
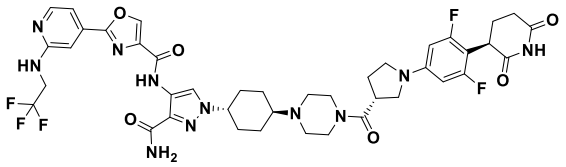
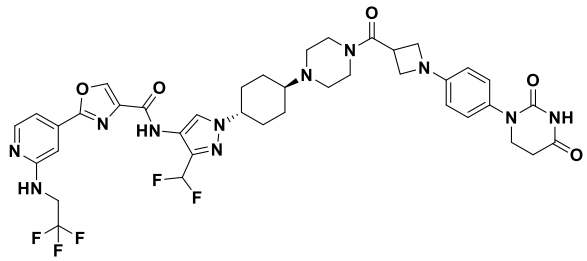
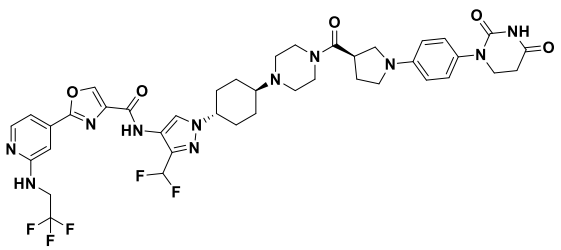

































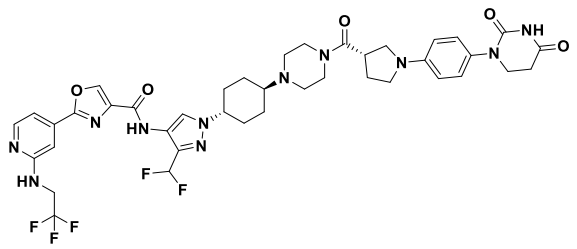
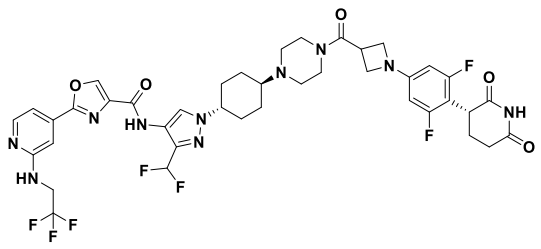
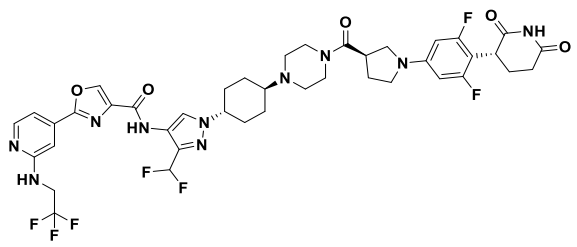
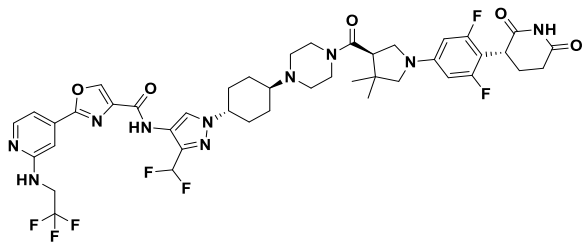
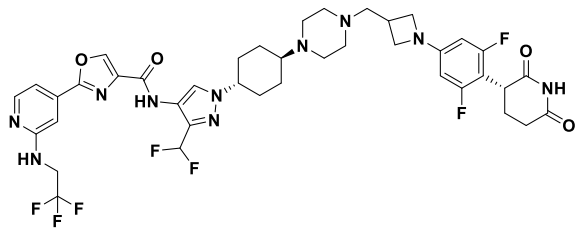
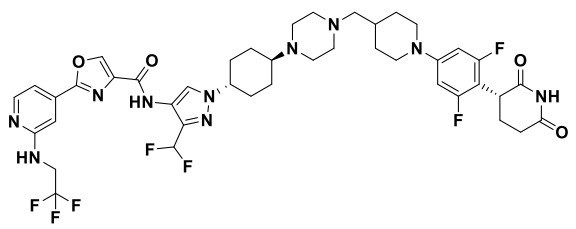
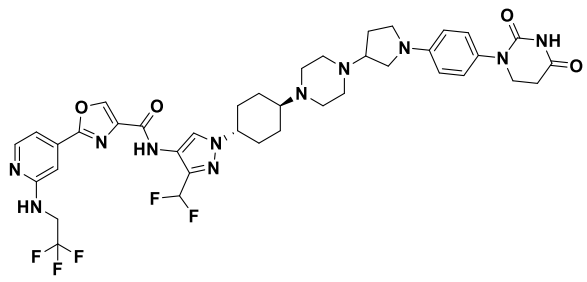
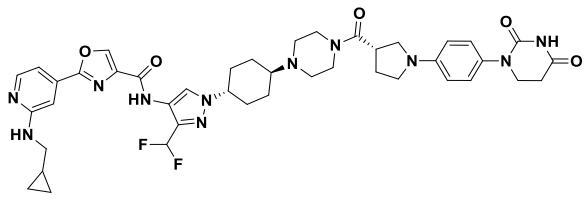


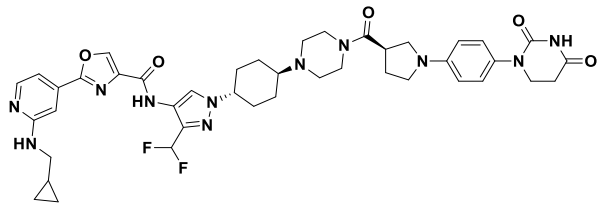
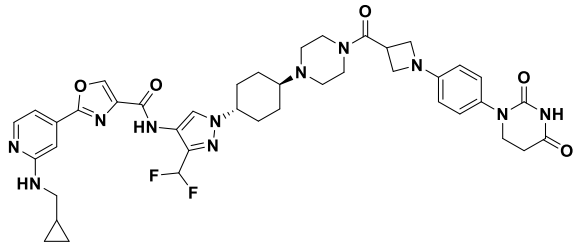
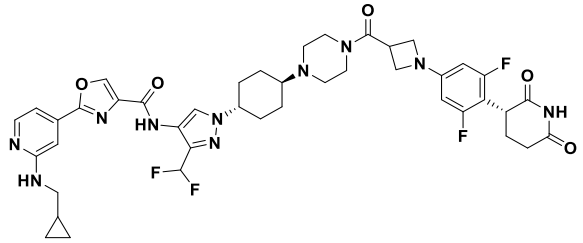
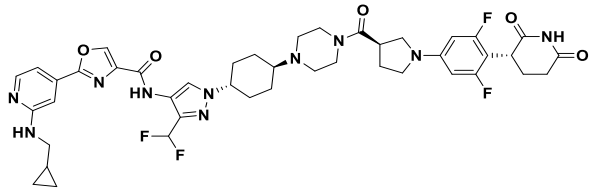
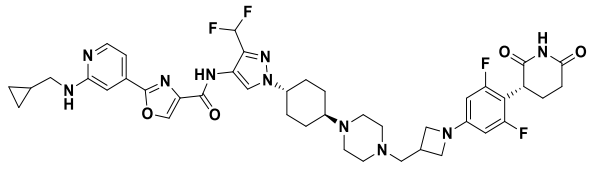
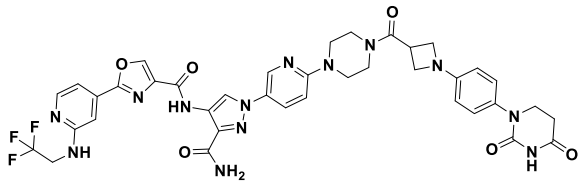
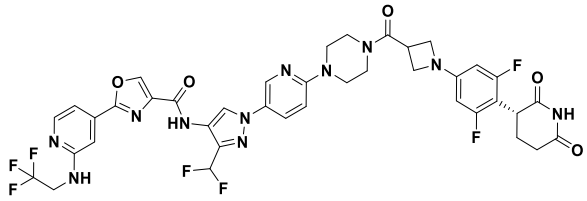
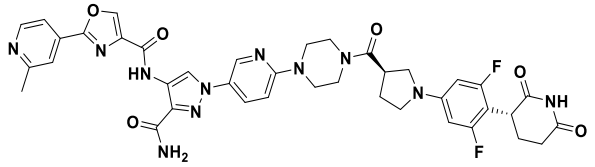
 ,  ,  o  .

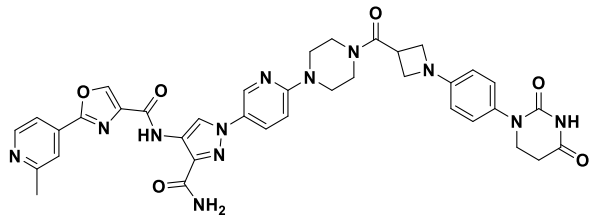
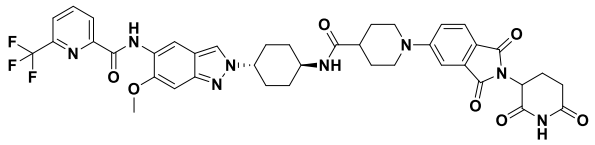
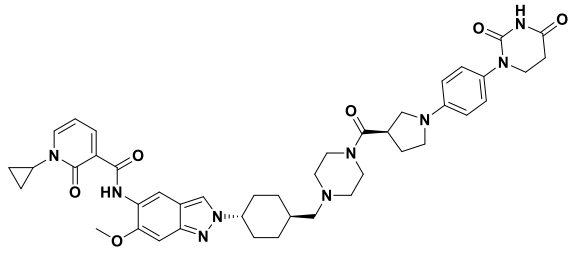
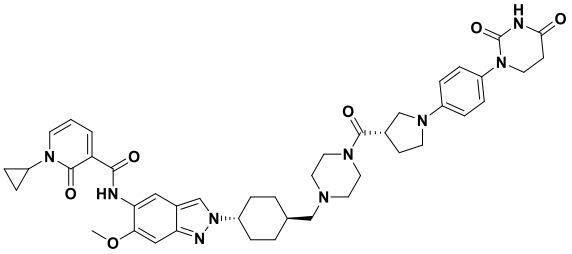
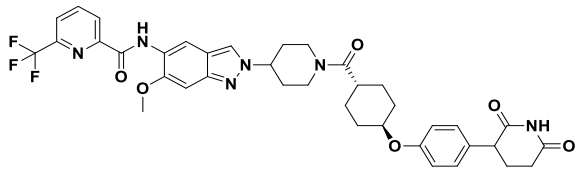
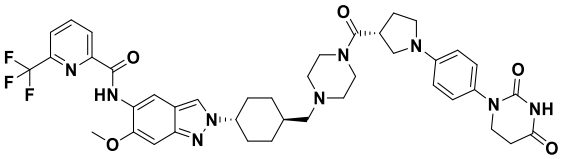
[0270] **Aspecto 46.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, en donde el compuesto se selecciona a partir de

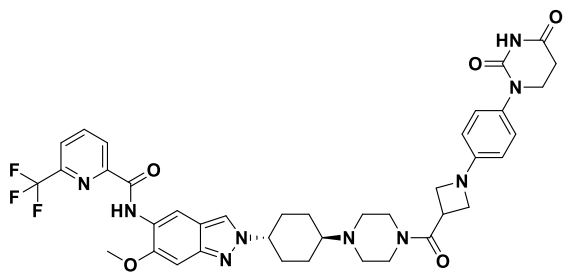
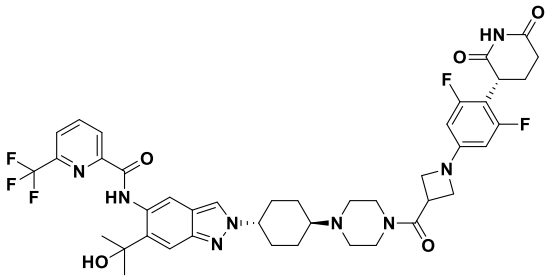
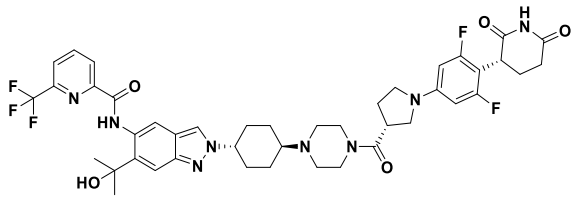
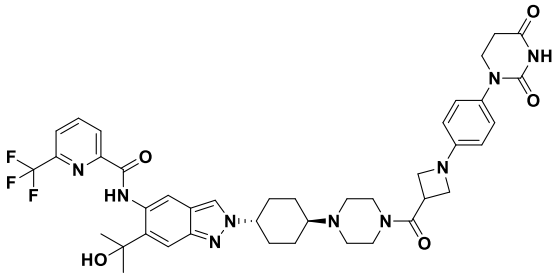
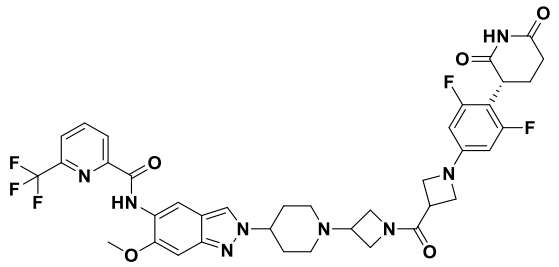
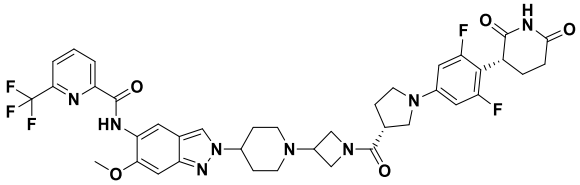
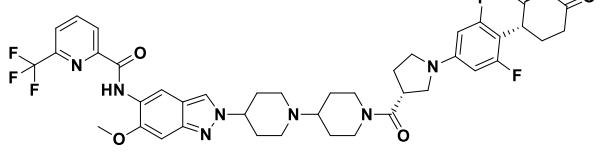
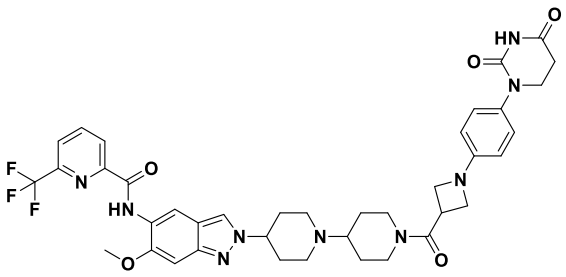
	
Compuesto 1	Compuesto 2
	
Compuesto 3	Compuesto 4
	
Compuesto 5	Compuesto 6
	

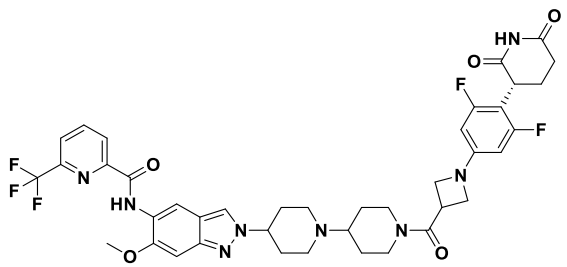
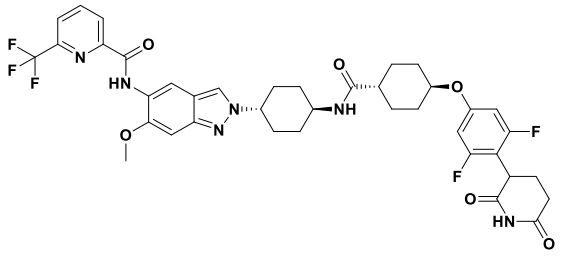
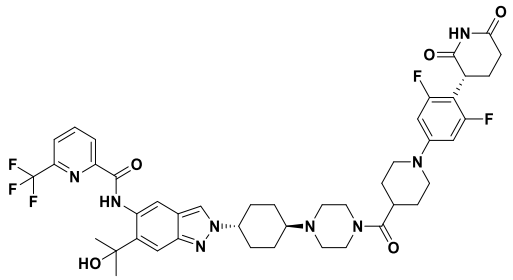
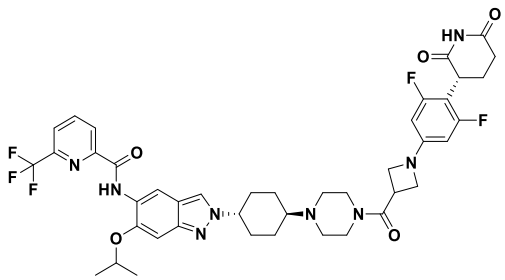
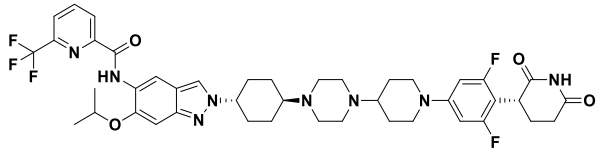
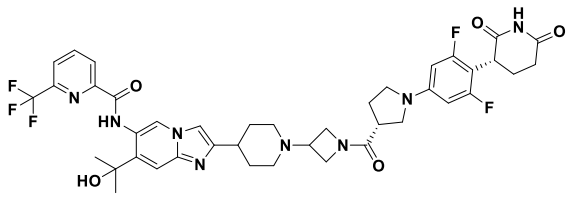
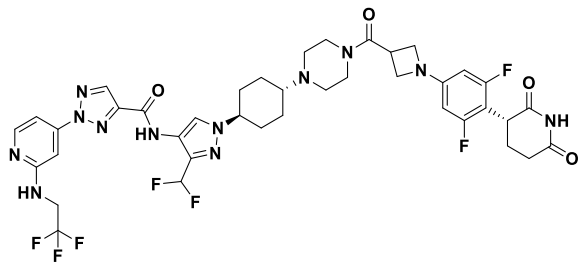
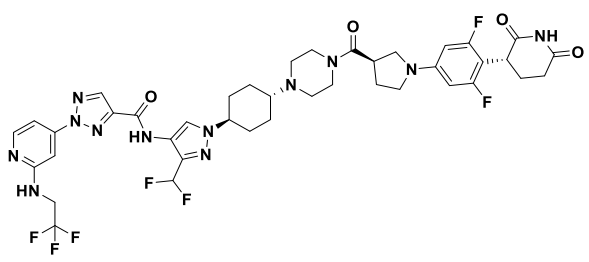
Compuesto 7	Compuesto 8
	
Compuesto 9	Compuesto 10
	
Compuesto 11	Compuesto 12
	
Compuesto 13	Compuesto 14

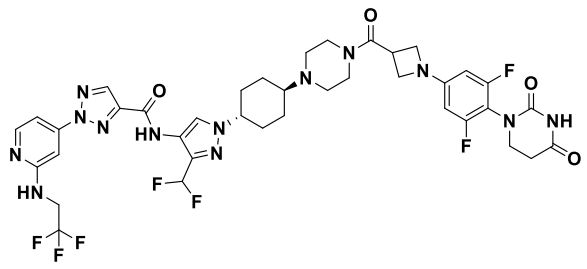
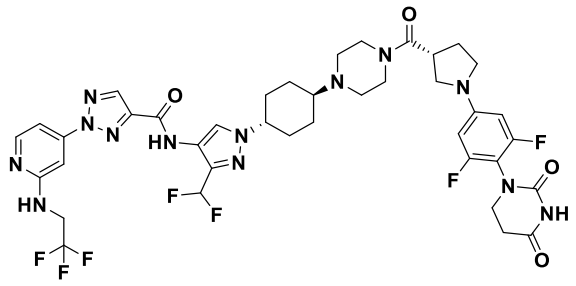
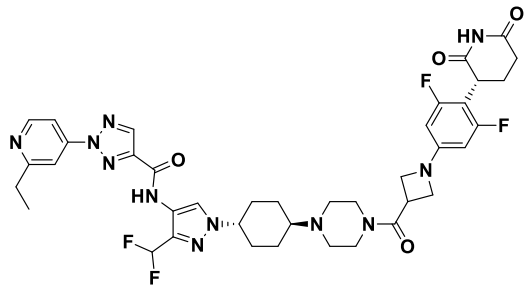
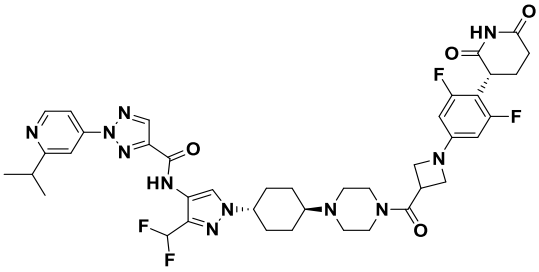
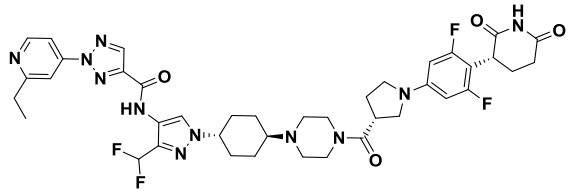
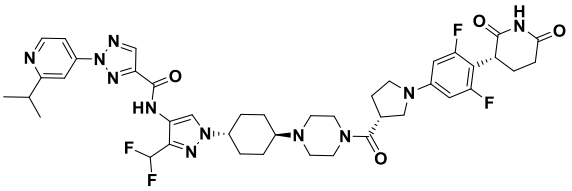
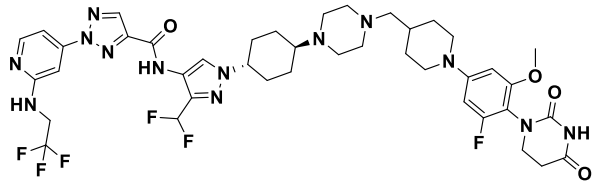
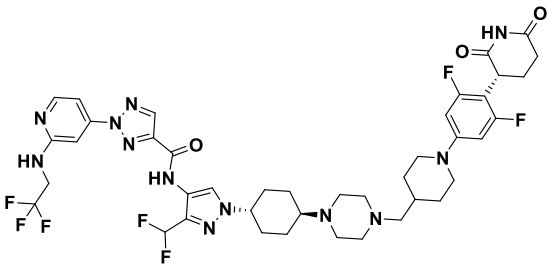
	
Compuesto 15	Compuesto 16
	
Compuesto 17	Compuesto 18
	
Compuesto 19	Compuesto 20
	

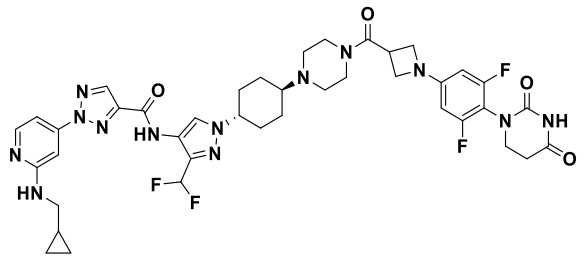
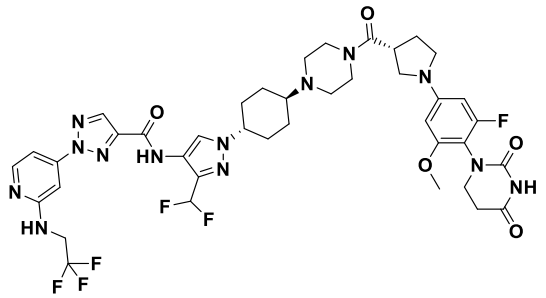
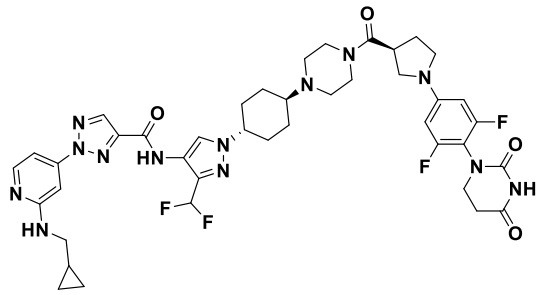
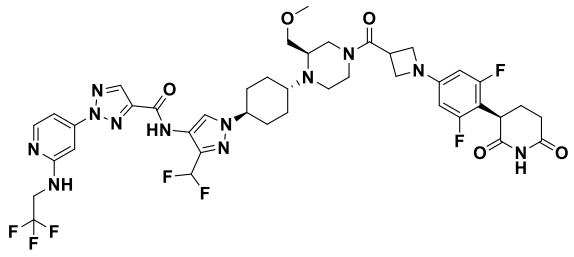
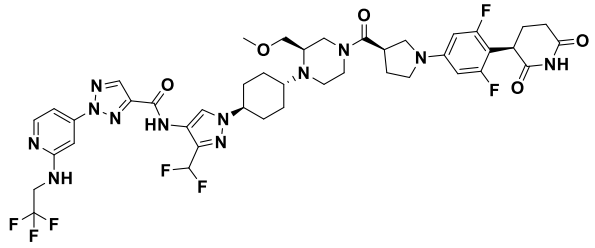
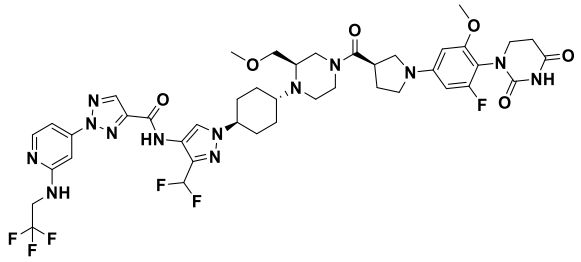
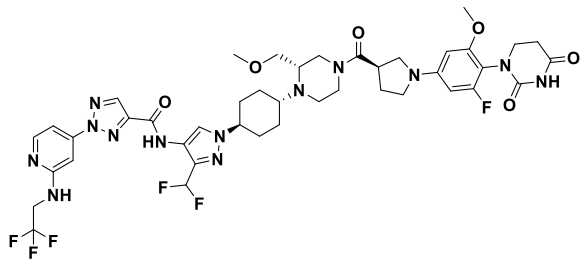
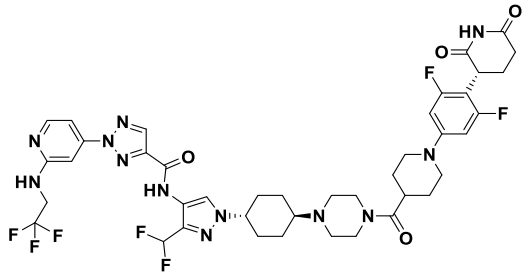
Compuesto 21	Compuesto 22
	
Compuesto 23	Compuesto 24
	
Compuesto 25	Compuesto 26
	
Compuesto 27	Compuesto 28
	

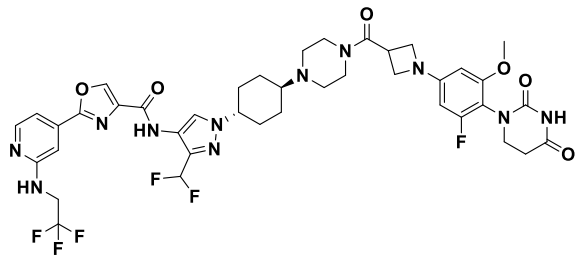
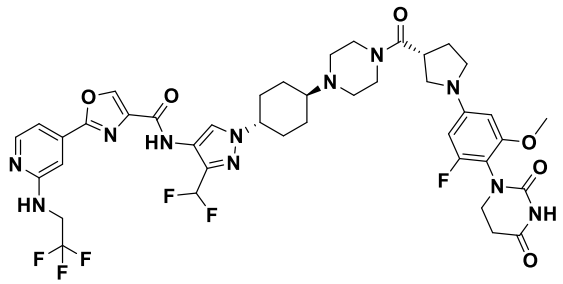
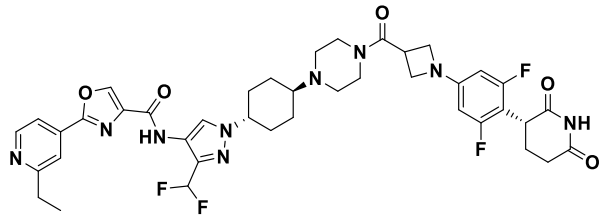
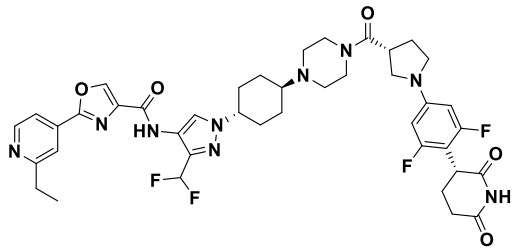
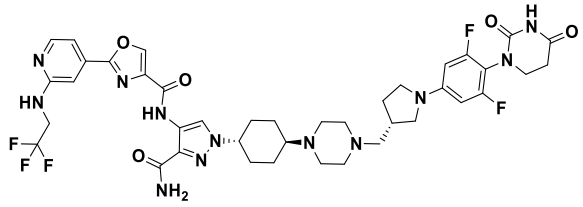
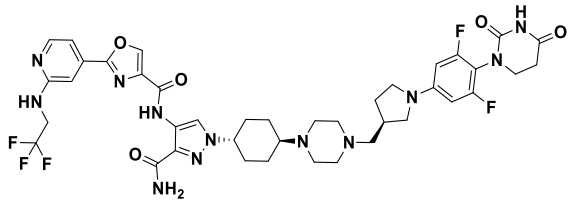
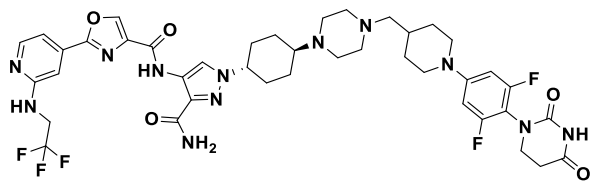
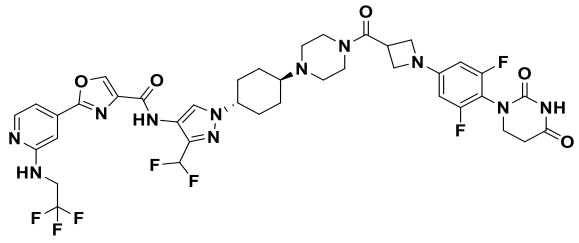
Compuesto 29	Compuesto 30
	
Compuesto 31	Compuesto 32
	
Compuesto 33	Compuesto 34
	
Compuesto 35	Compuesto 36

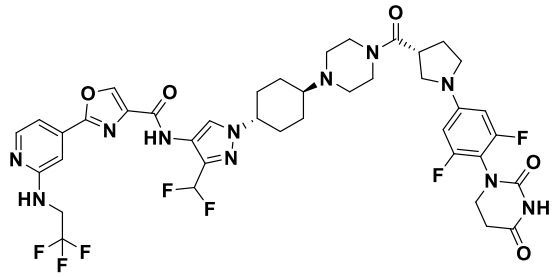
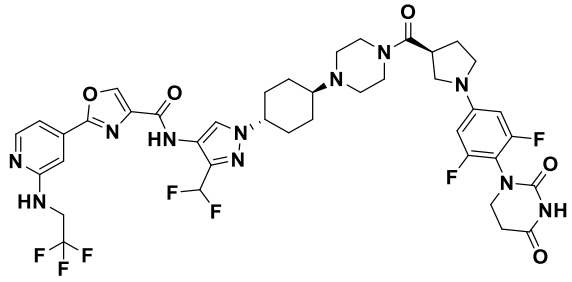
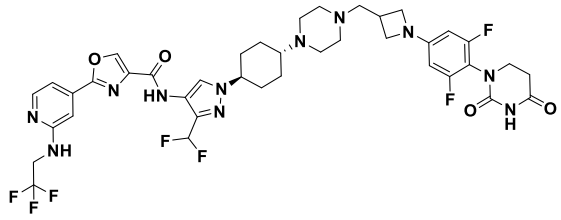
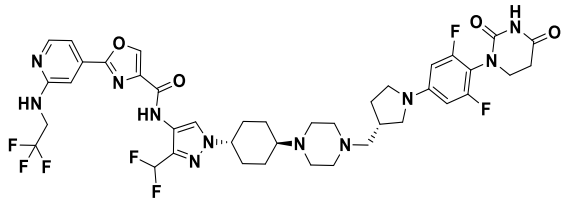
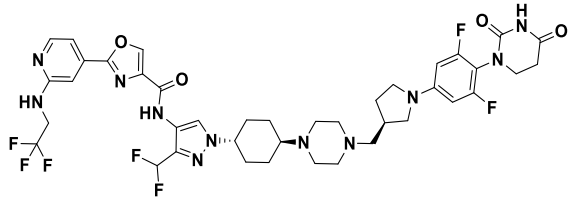
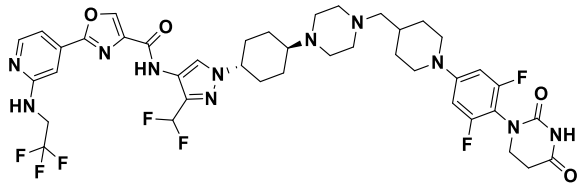
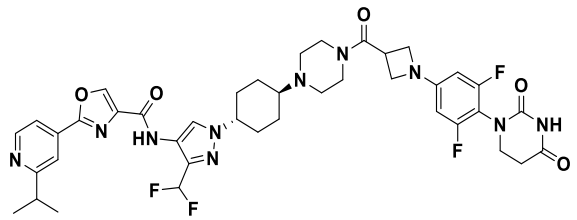
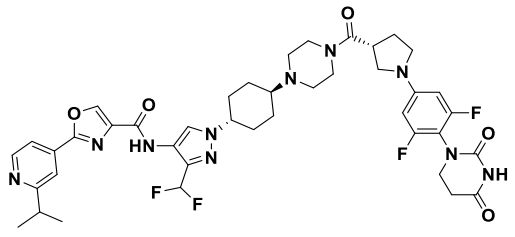
	
Compuesto 37	Compuesto 38
	
Compuesto 39	Compuesto 40
	
Compuesto 41	Compuesto 42
	
Compuesto 43	Compuesto 44

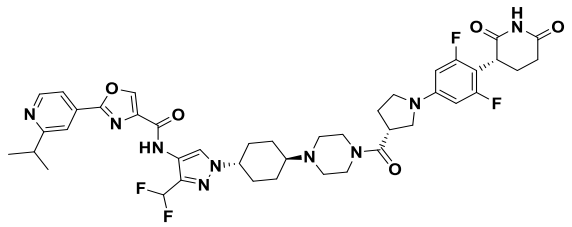
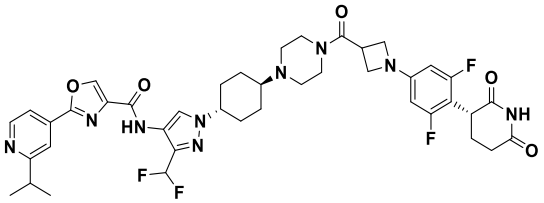
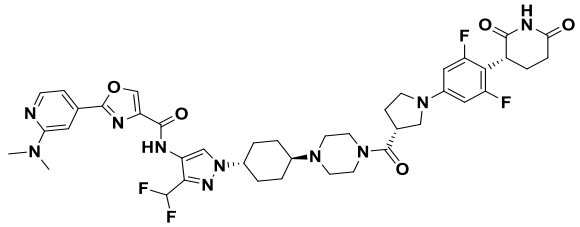
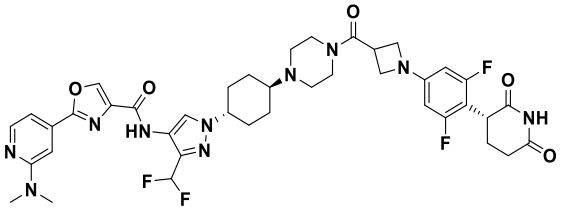
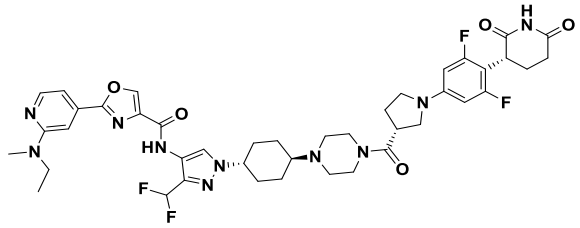
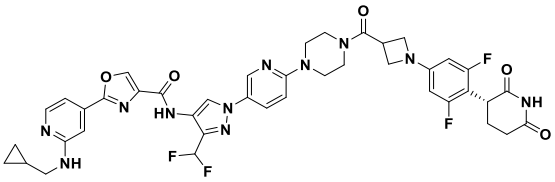
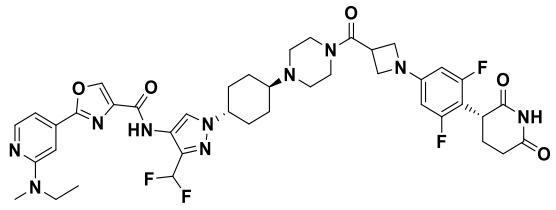
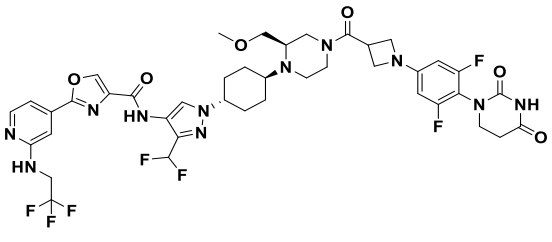
	
Compuesto 45	Compuesto 46
	
Compuesto 47	Compuesto 48
	
Compuesto 49	Compuesto 50
	
Compuesto 51	Compuesto 52

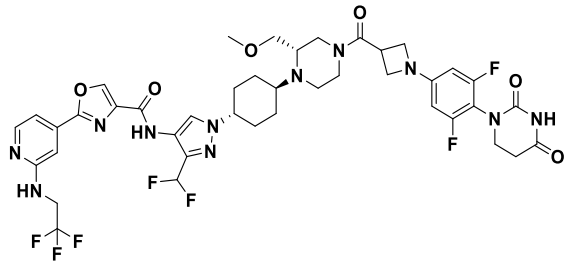
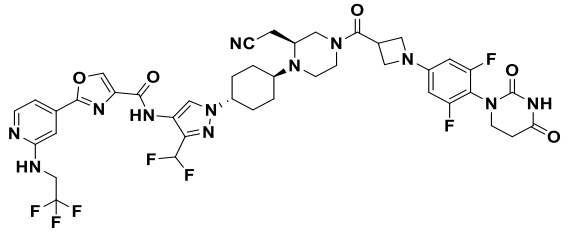
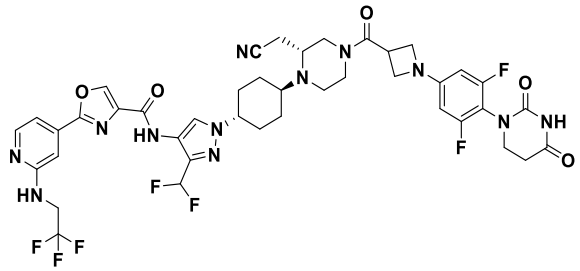
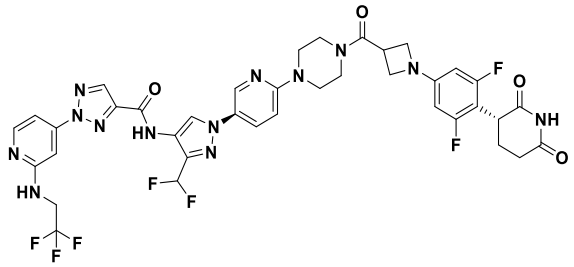
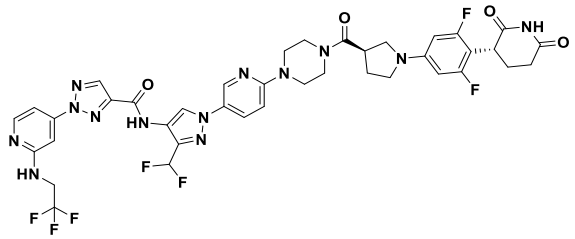
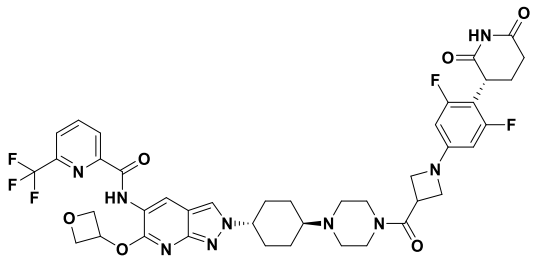
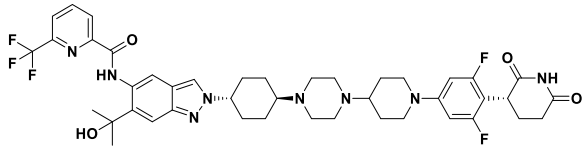
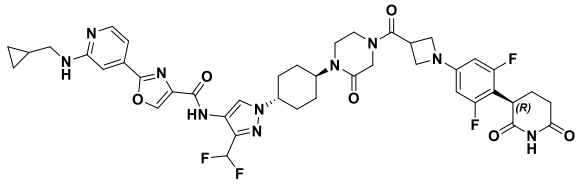
	
Compuesto 53	Compuesto 54
	
Compuesto 55	Compuesto 56
	
Compuesto 57	Compuesto 58
	
Compuesto 59	Compuesto 60

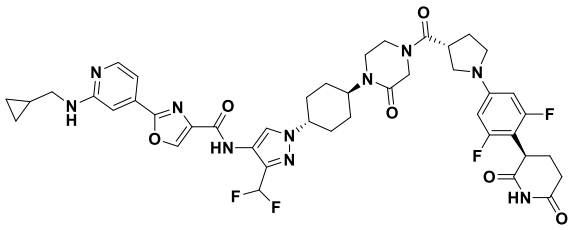
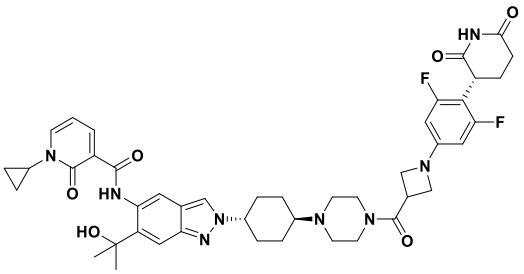
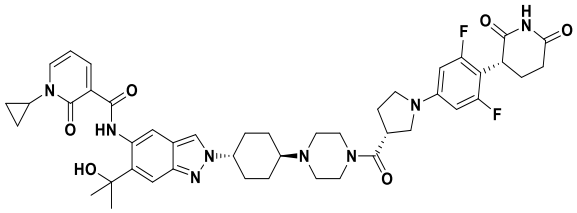
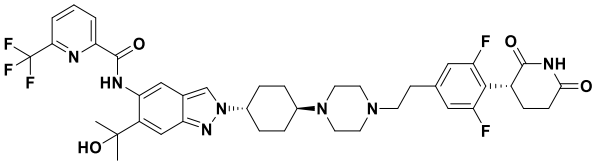
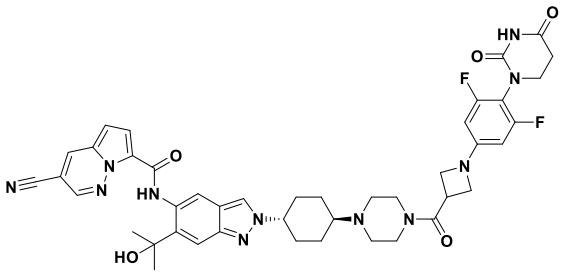
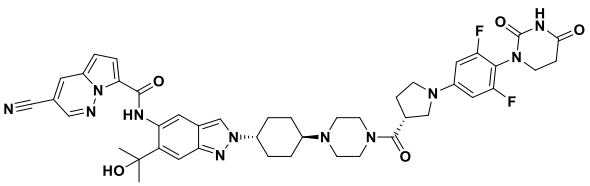
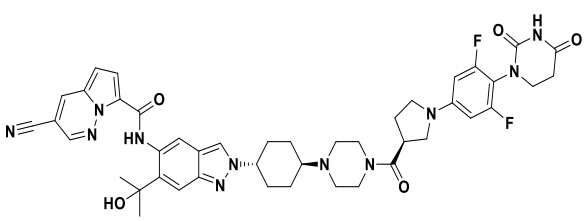
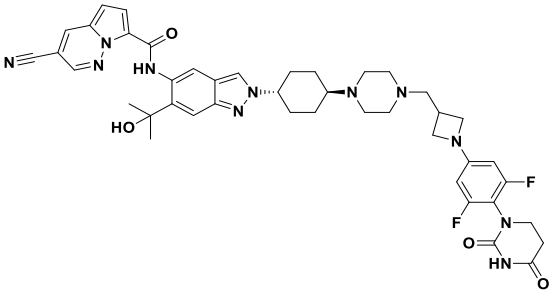
	
Compuesto 61	Compuesto 62
	
Compuesto 63	Compuesto 64
	
Compuesto 65	Compuesto 66
	
Compuesto 67	Compuesto 68

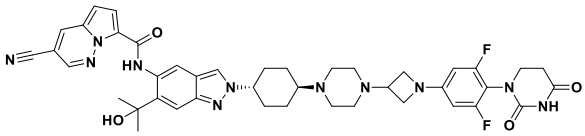
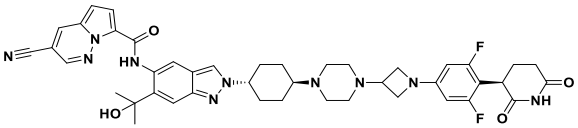
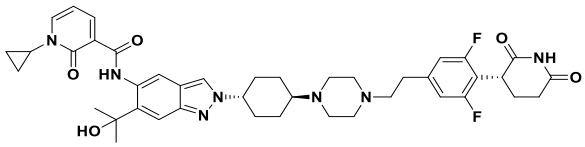
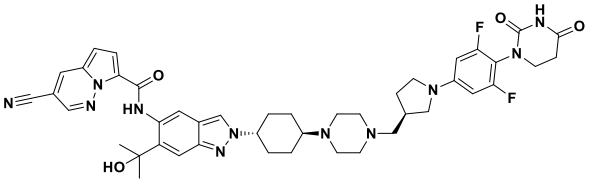
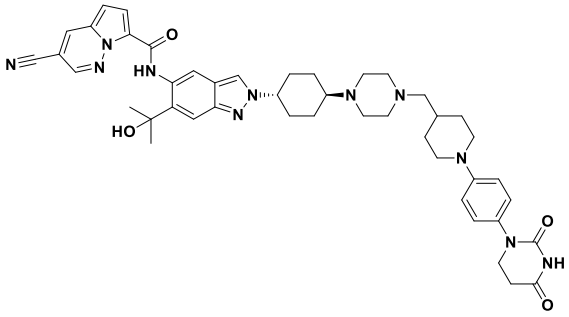
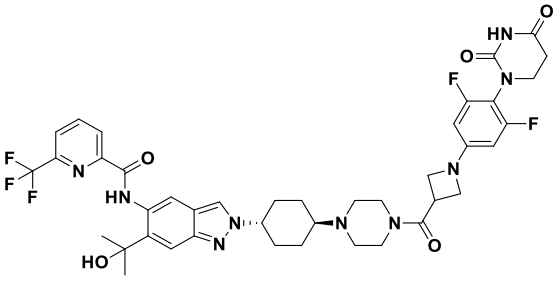
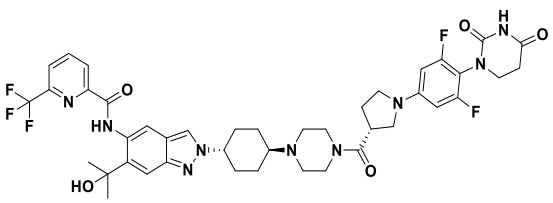
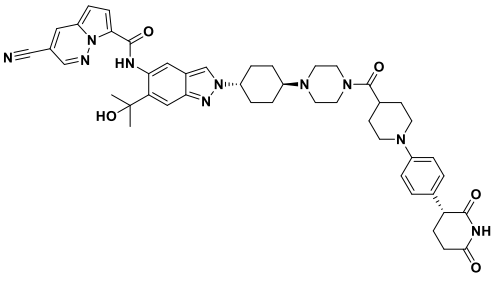
	
Compuesto 69	Compuesto 70
	
Compuesto 71	Compuesto 72
	
Compuesto 73	Compuesto 74
	
Compuesto 75	Compuesto 76

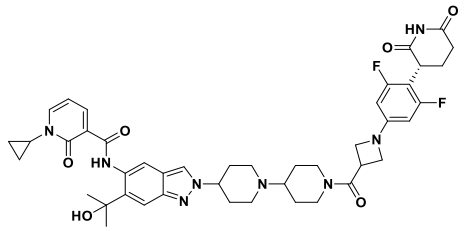
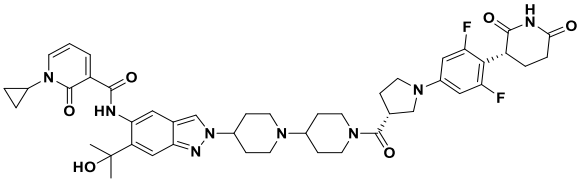
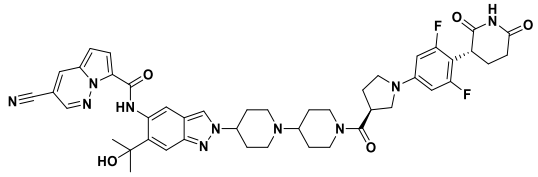
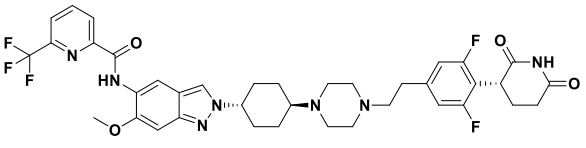
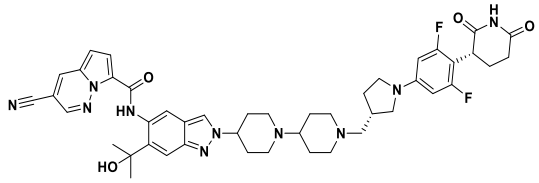
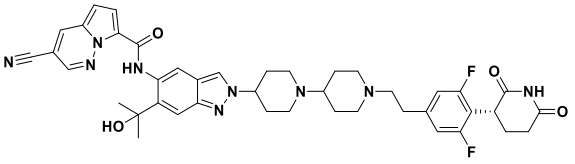
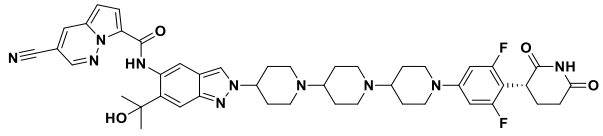
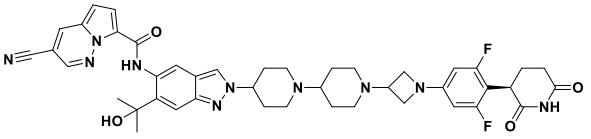
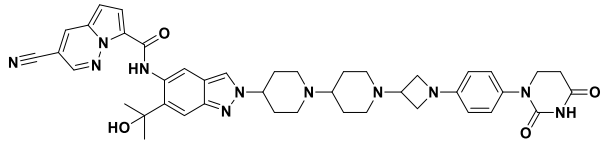
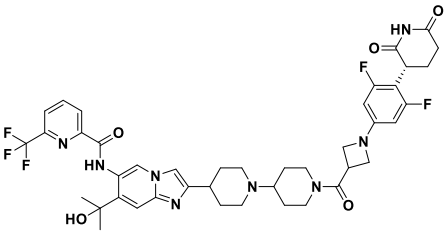
	
Compuesto 77	Compuesto 78
	
Compuesto 79	Compuesto 80
	
Compuesto 81	Compuesto 82
	
Compuesto 83	Compuesto 84

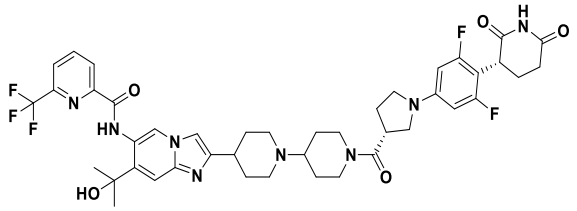
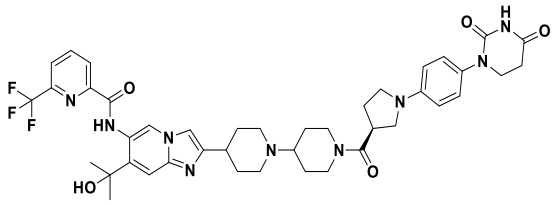
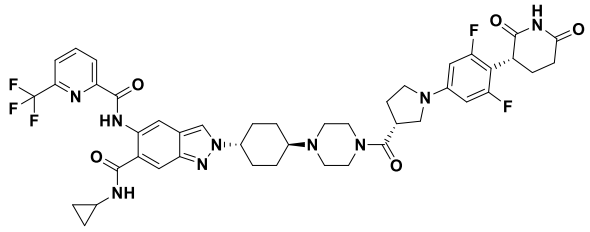
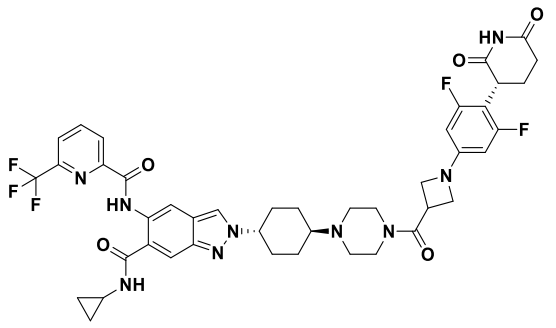
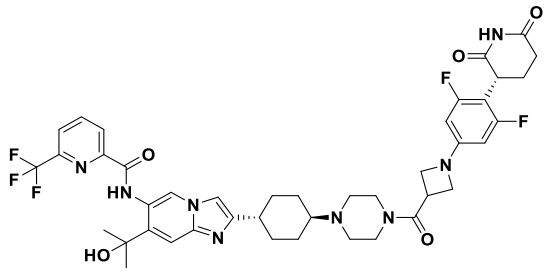
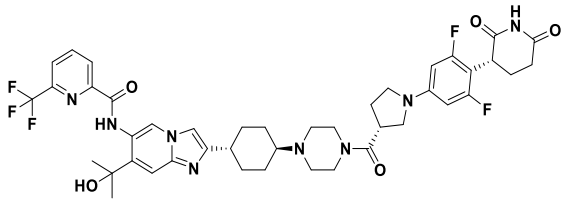
	
Compuesto 85	Compuesto 86
	
Compuesto 87	Compuesto 88
	
Compuesto 89	Compuesto 90
	
Compuesto 91	Compuesto 92

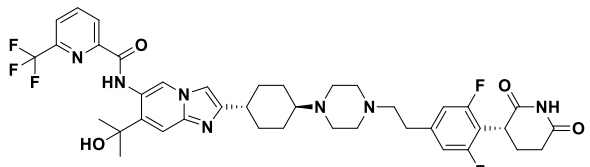
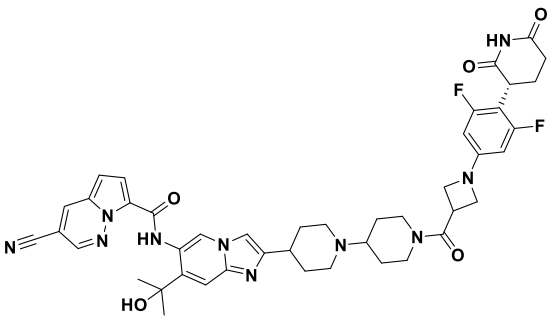
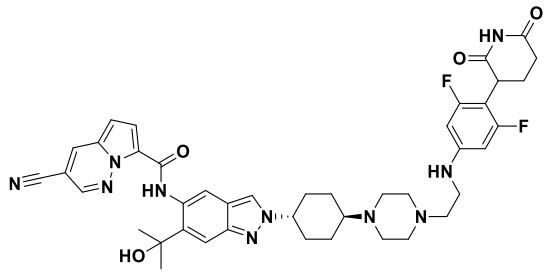
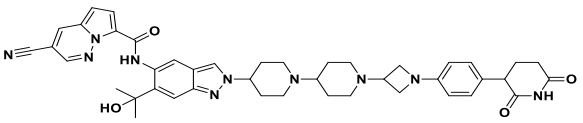
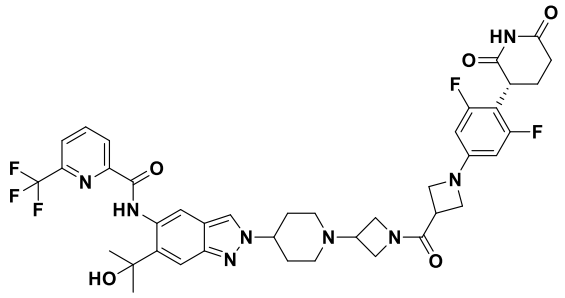
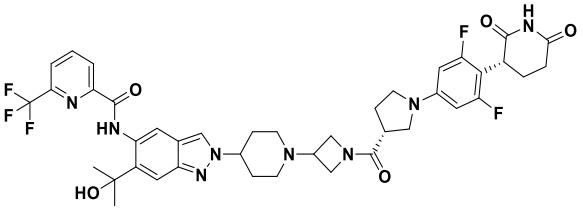
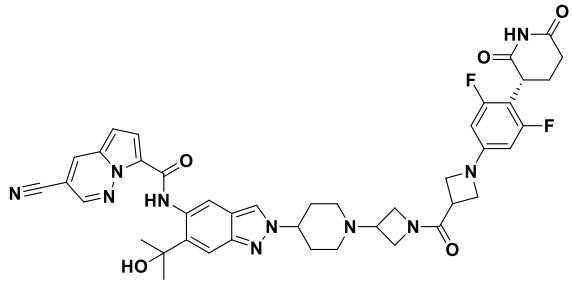
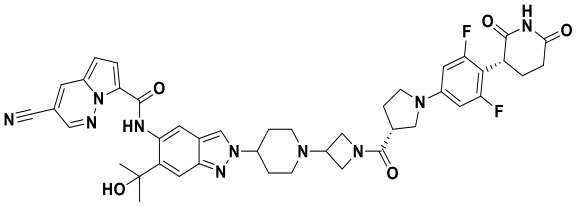
	
Compuesto 93	Compuesto 94
	
Compuesto 95	Compuesto 96
	
Compuesto 97	Compuesto 98
	
Compuesto 99	Compuesto 100

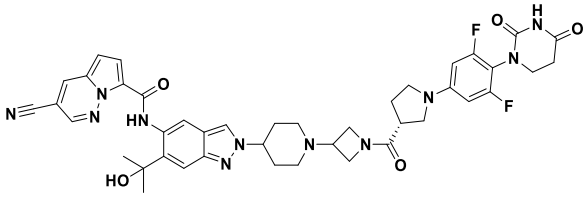
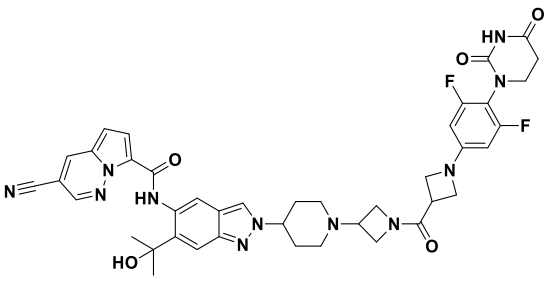
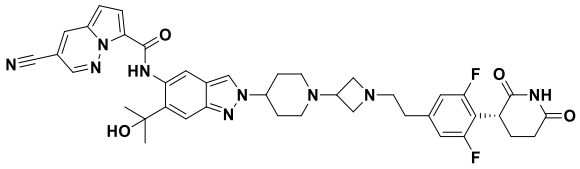
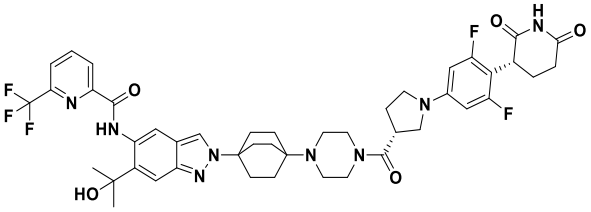
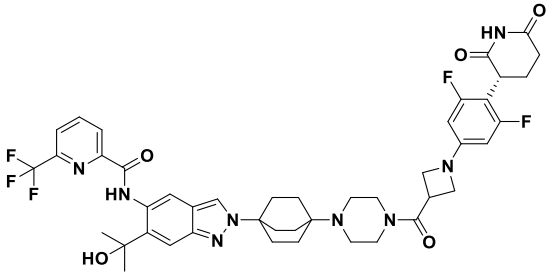
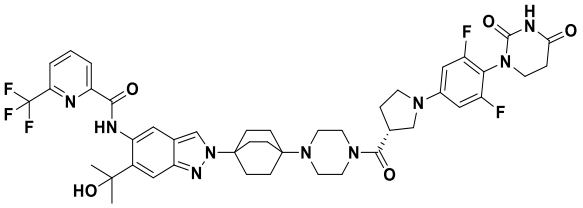
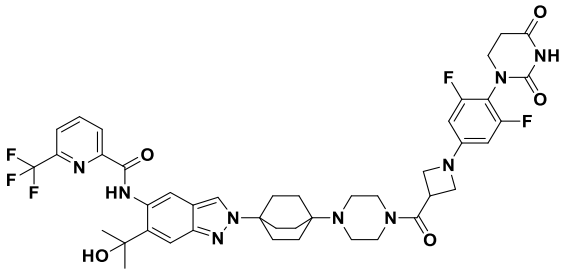
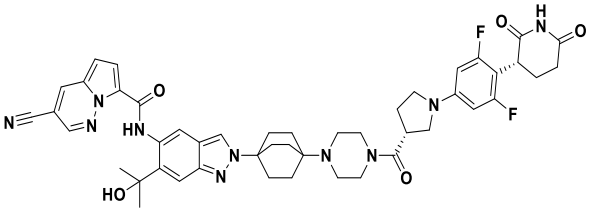
	
Compuesto 101	Compuesto 102
	
Compuesto 103	Compuesto 104
	
Compuesto 105	Compuesto 106
	

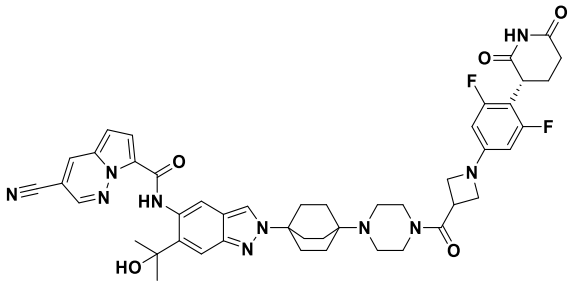
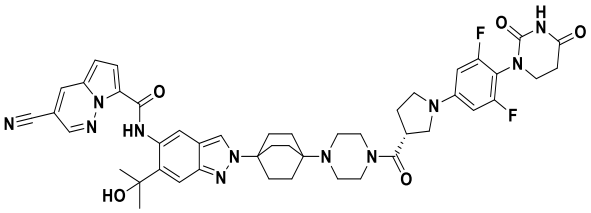
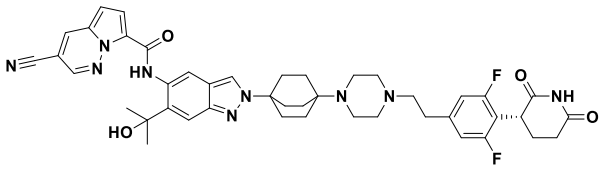
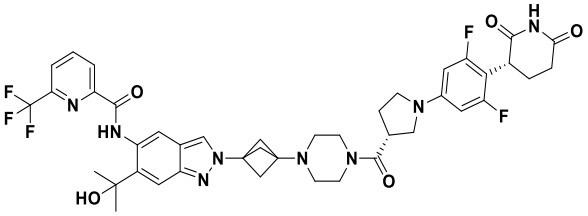
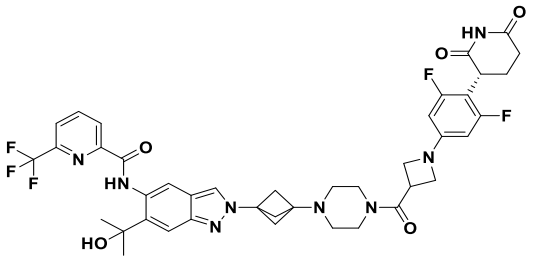
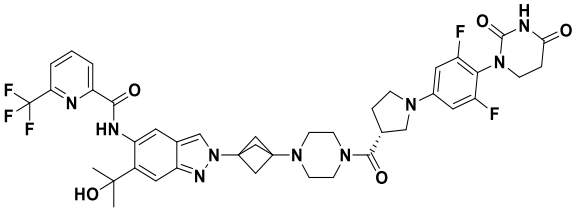
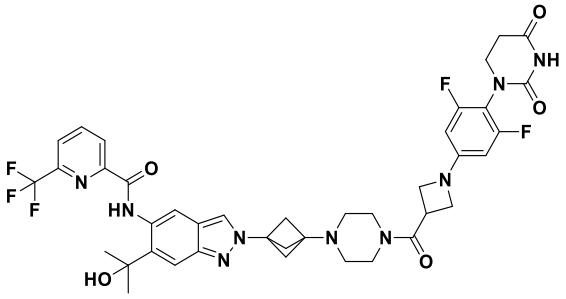
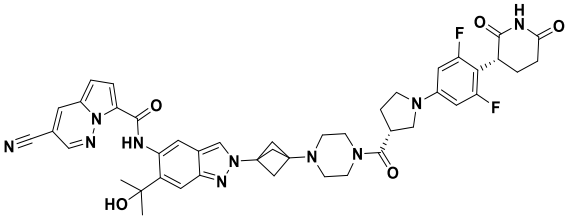
Compuesto 107	Compuesto 108
	
Compuesto 109	Compuesto 110
	
Compuesto 111	Compuesto 112
	
Compuesto 113	Compuesto 114
	

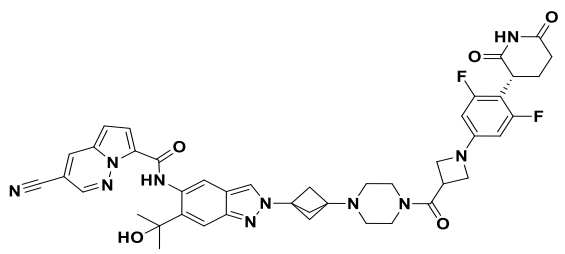
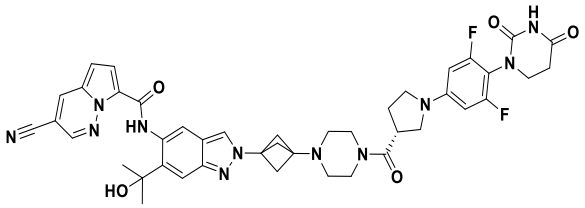
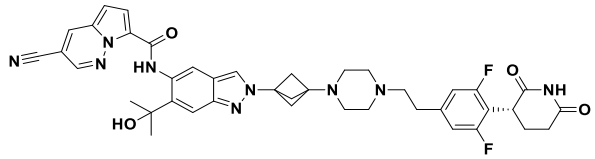
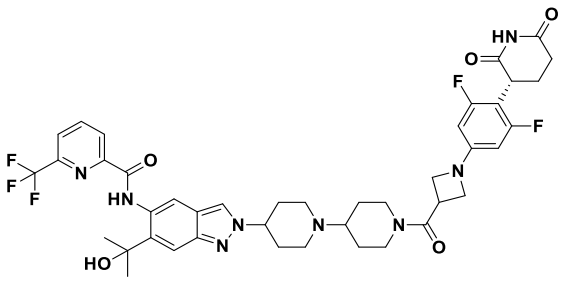
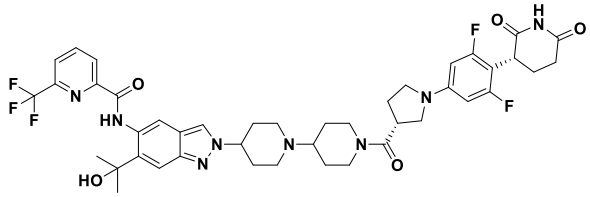
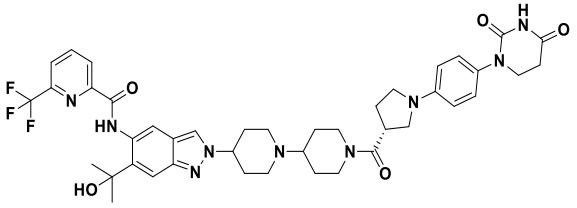
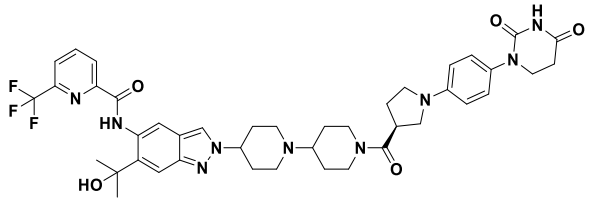
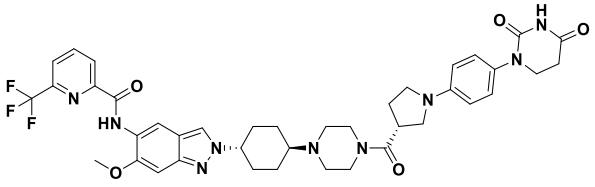
Compuesto 115	Compuesto 116
	
Compuesto 117	Compuesto 118
	
Compuesto 119	Compuesto 120
	
Compuesto 121	Compuesto 122
	
Compuesto 123	Compuesto 124
	

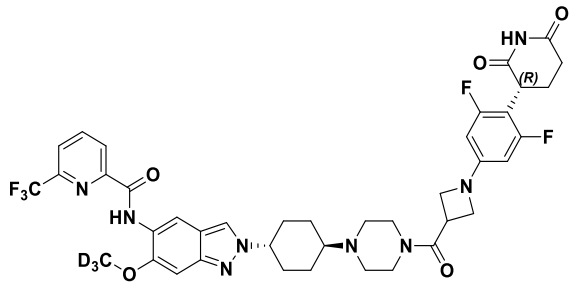
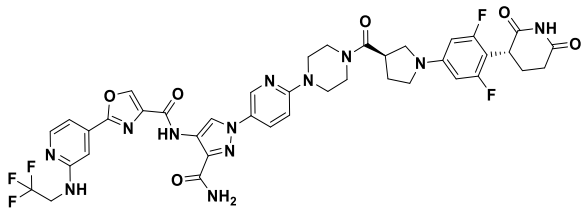
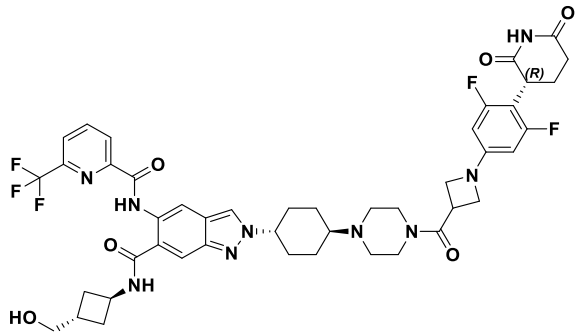
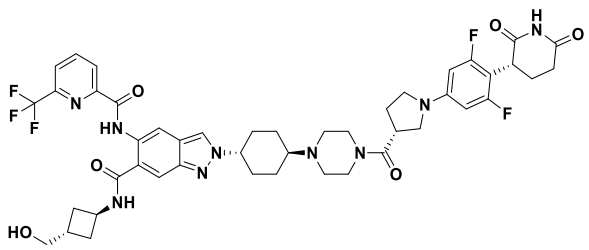
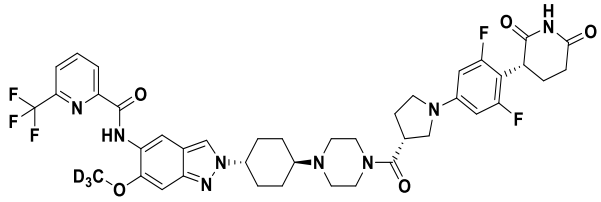
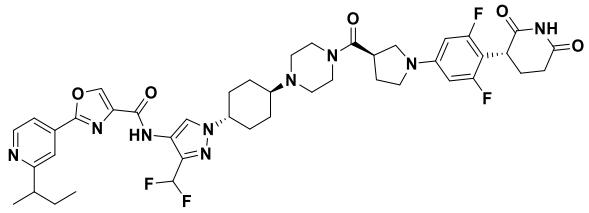
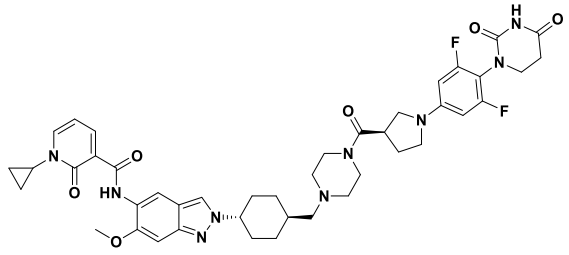
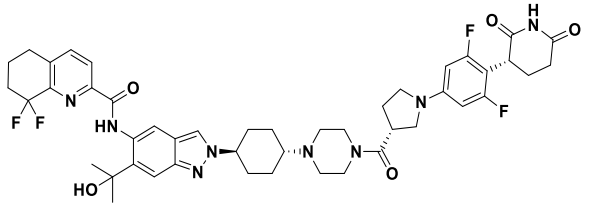
Compuesto 125	Compuesto 126
	
Compuesto 127	Compuesto 128
	
Compuesto 129	Compuesto 130
	
Compuesto 131	Compuesto 132

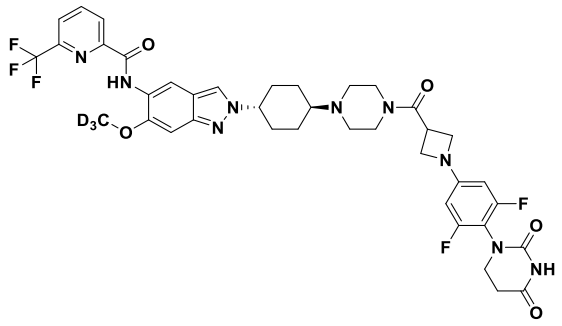
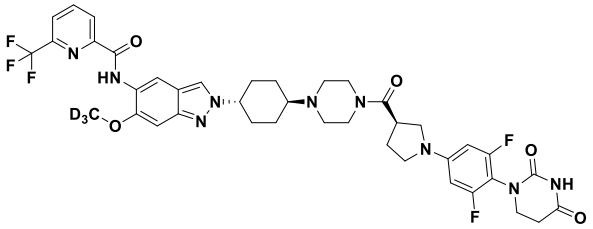
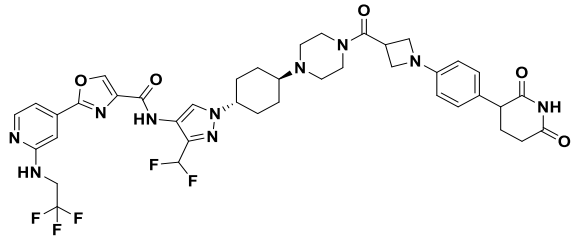
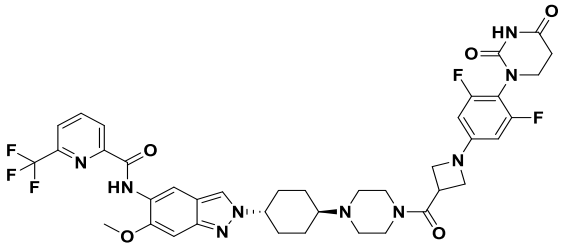
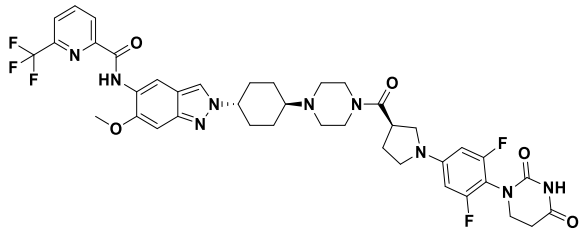
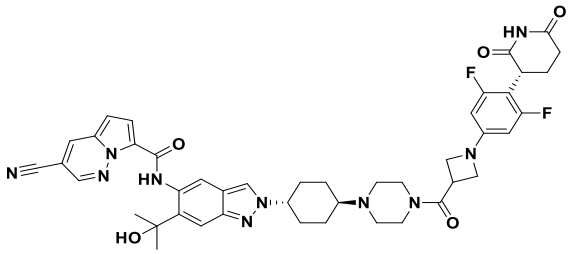
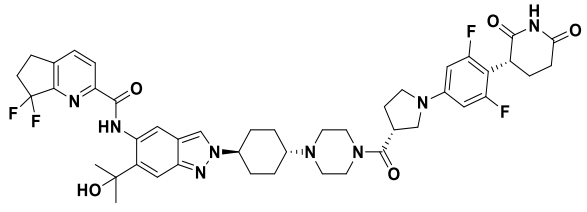
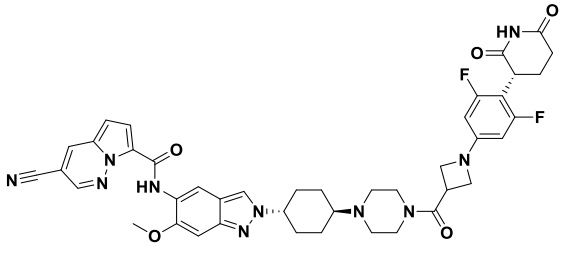
	
Compuesto 133	Compuesto 134
	
Compuesto 135	Compuesto 136
	
Compuesto 137	Compuesto 138
	
Compuesto 139	Compuesto 140

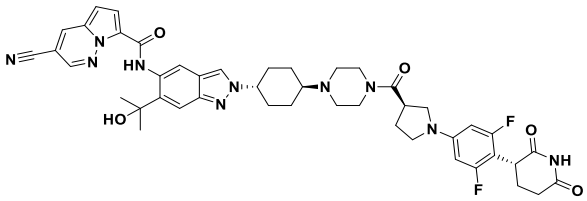
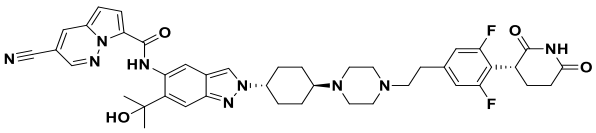
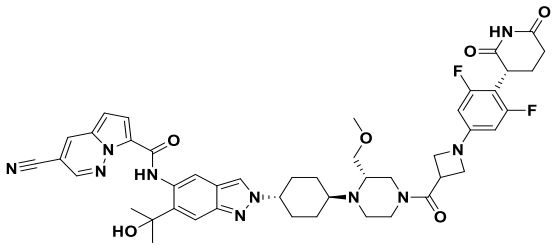
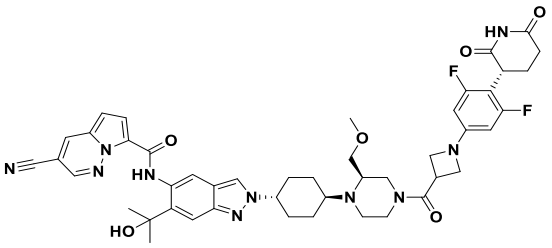
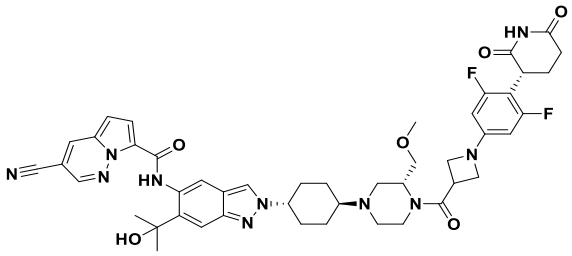
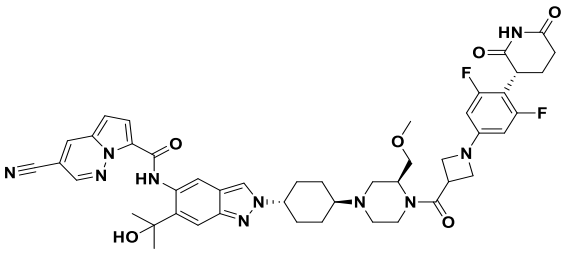
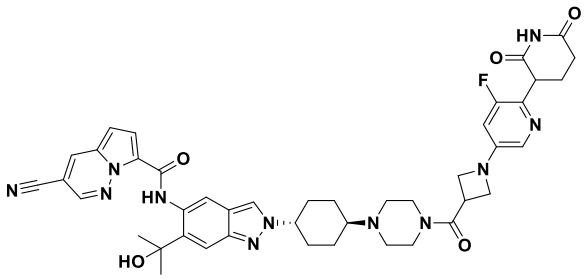
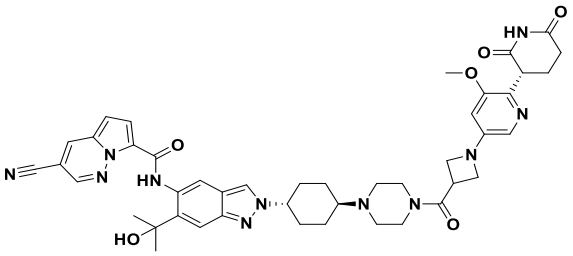
	
Compuesto 141	Compuesto 142
	
Compuesto 143	Compuesto 144
	
Compuesto 145	Compuesto 146
	
Compuesto 147	Compuesto 148

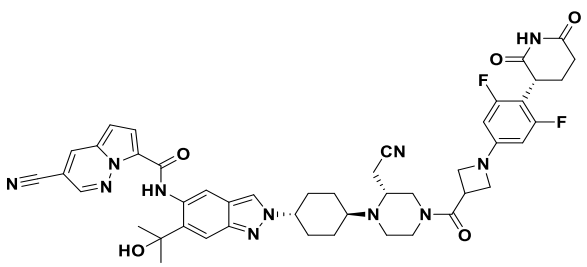
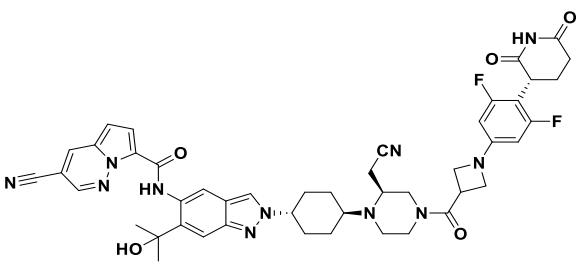
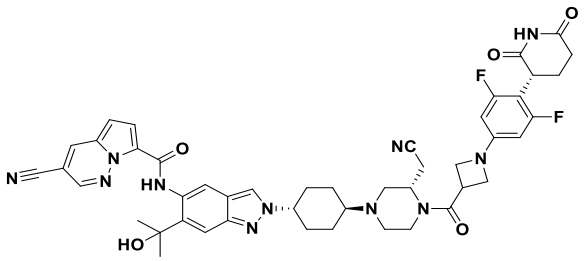
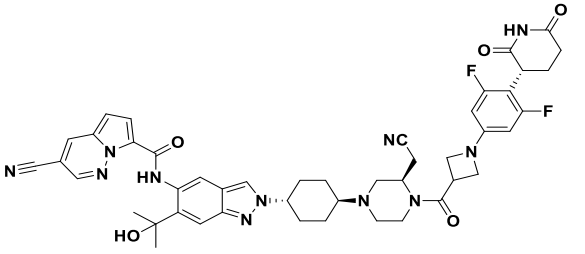
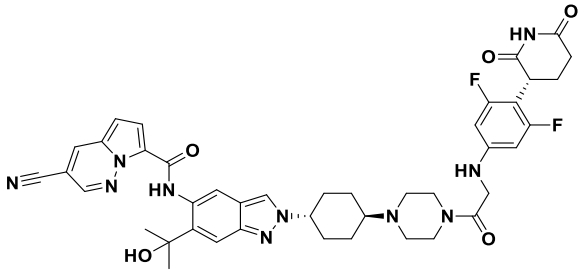
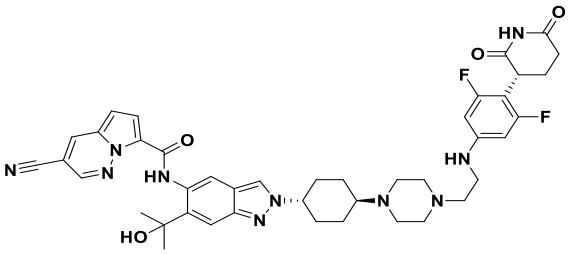
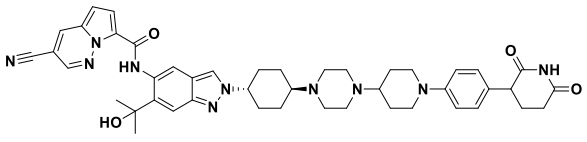
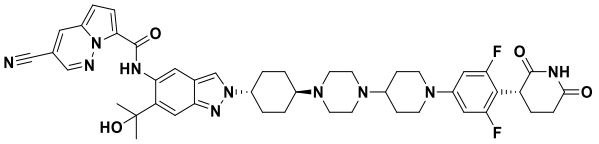
	
Compuesto 149	Compuesto 150
	
Compuesto 151	Compuesto 152
	
Compuesto 153	Compuesto 154
	
Compuesto 155	Compuesto 156

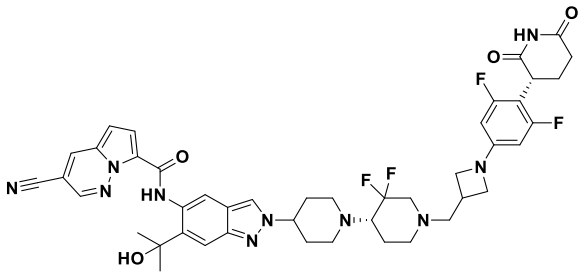
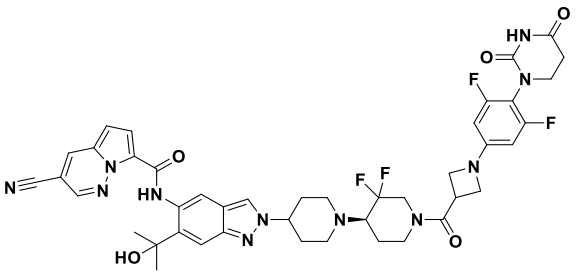
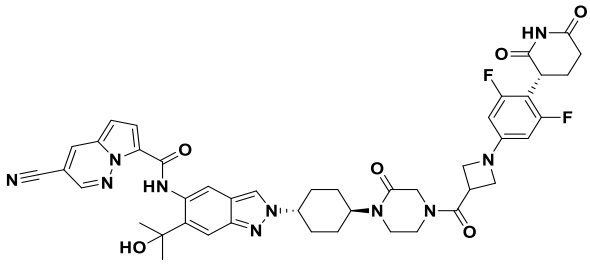
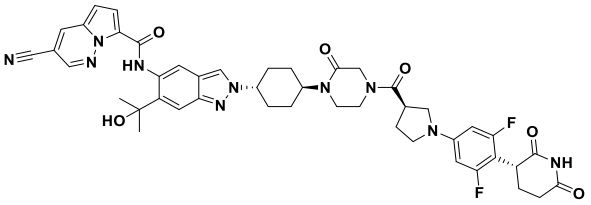
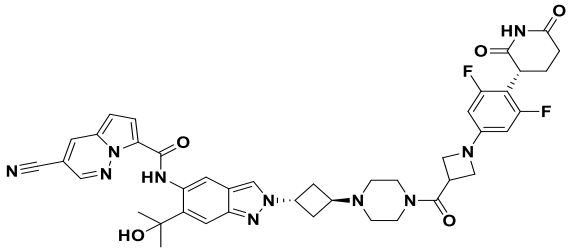
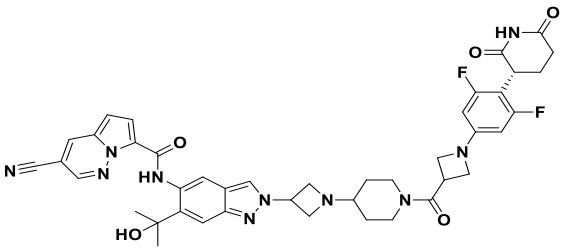
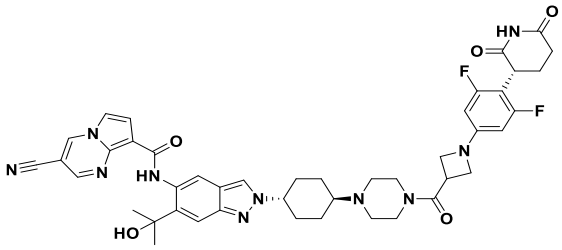
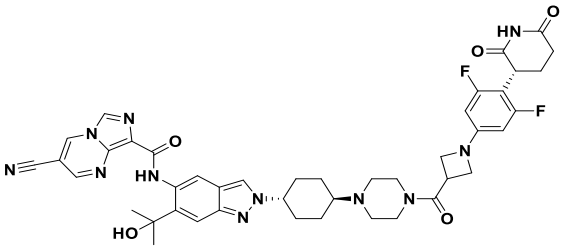
	
Compuesto 157	Compuesto 158
	
Compuesto 159	Compuesto 160
	
Compuesto 161	Compuesto 162
	
Compuesto 163	Compuesto 164

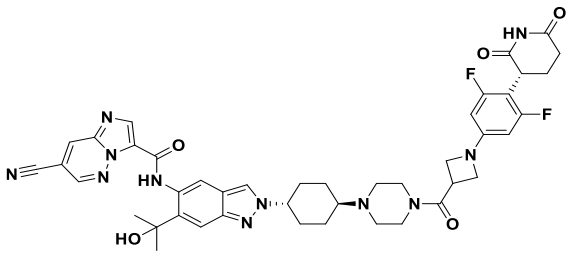
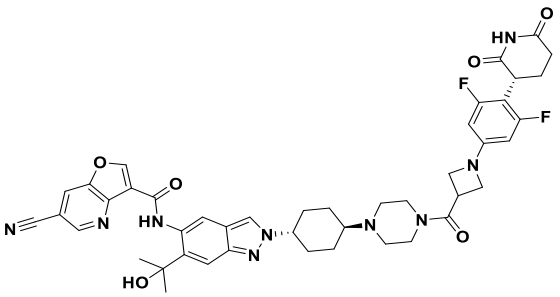
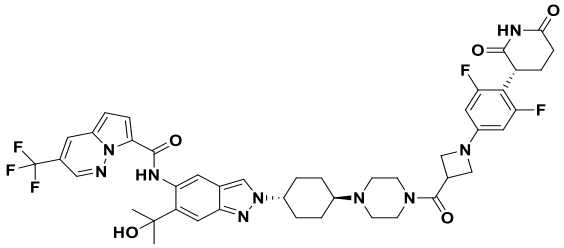
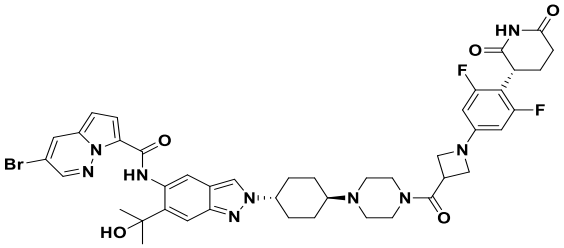
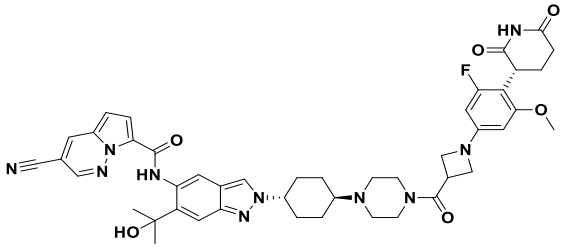
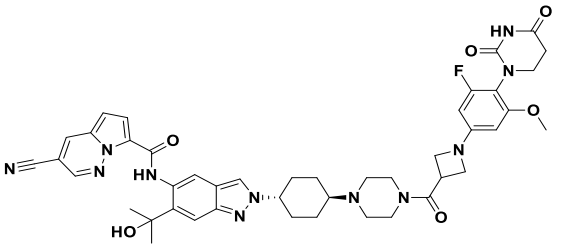
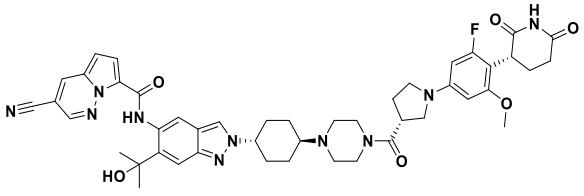
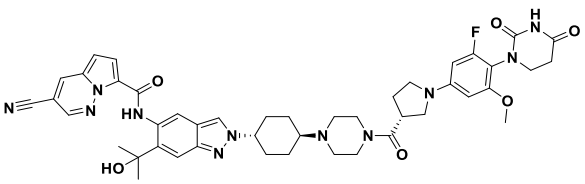
	
Compuesto 165	Compuesto 166
	
Compuesto 167	Compuesto 168
	
Compuesto 169	Compuesto 170
	
Compuesto 171	Compuesto 172

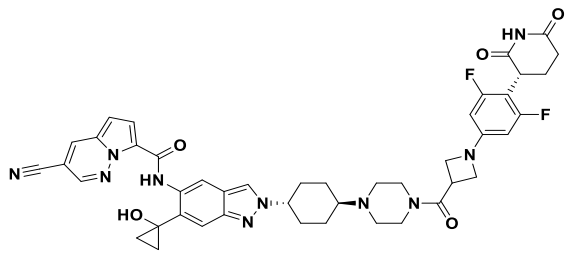
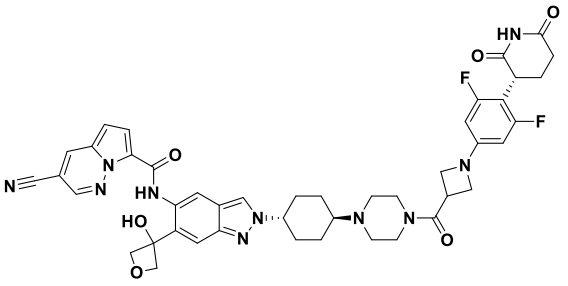
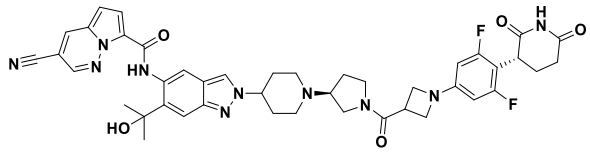
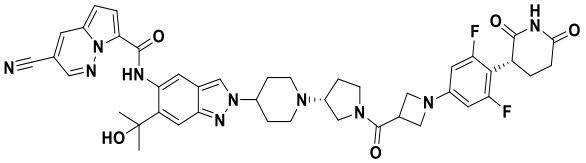
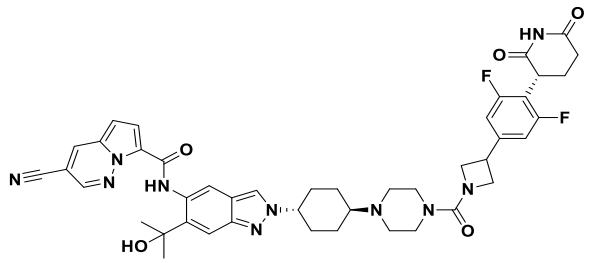
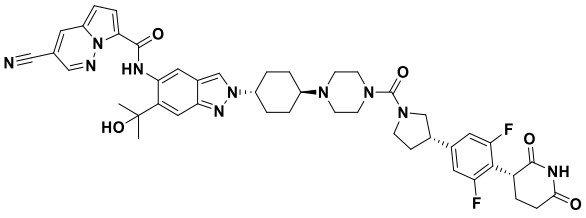
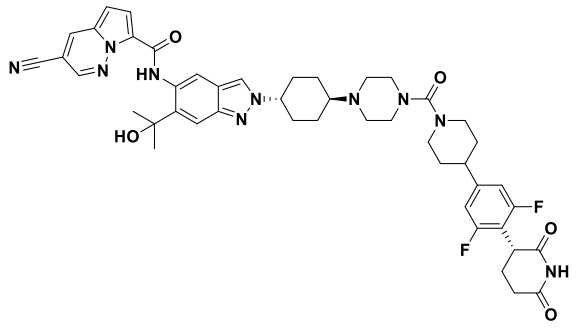
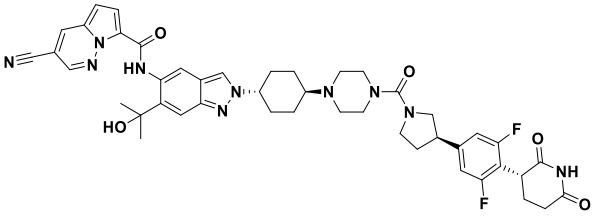
	
Compuesto 173	Compuesto 174
	
Compuesto 175	Compuesto 176
	
Compuesto 177	Compuesto 178
	
Compuesto 179	Compuesto 180

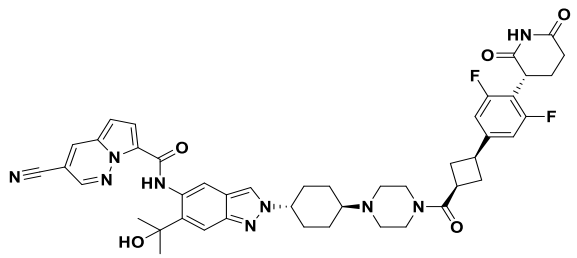
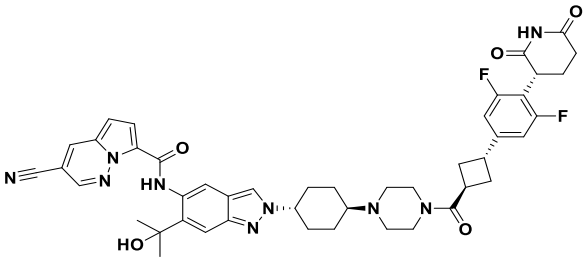
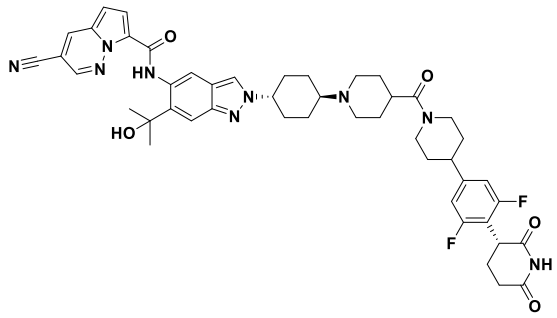
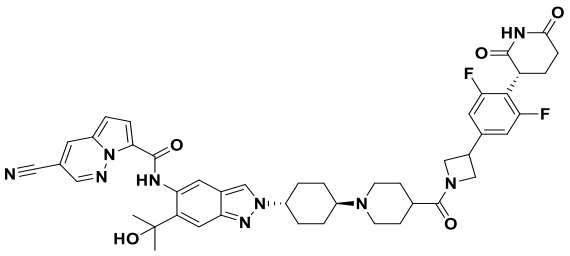
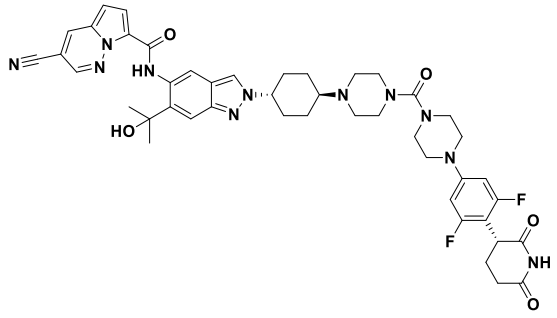
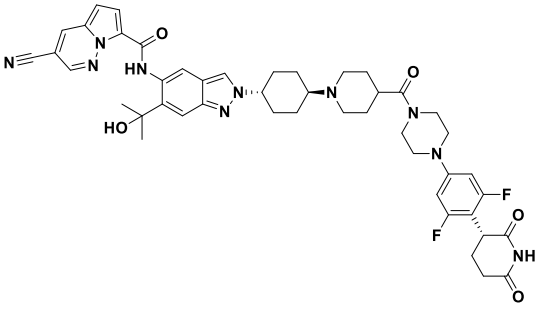
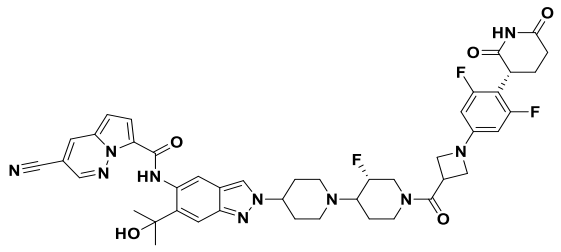
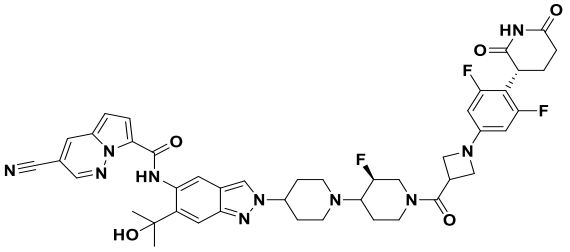
	
Compuesto 181	Compuesto 182
	
Compuesto 183	Compuesto 184
	
Compuesto 185	Compuesto 186
	
Compuesto 187	Compuesto 188

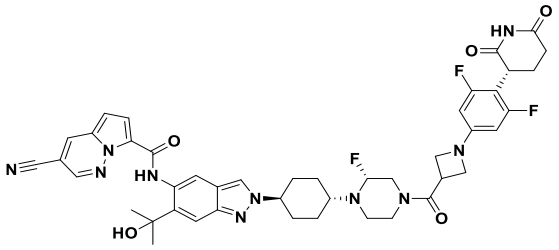
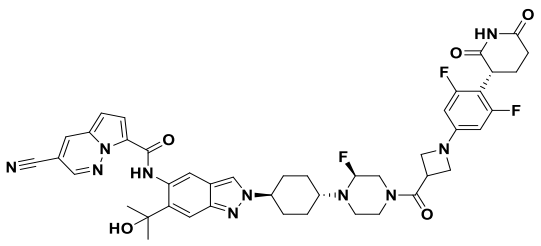
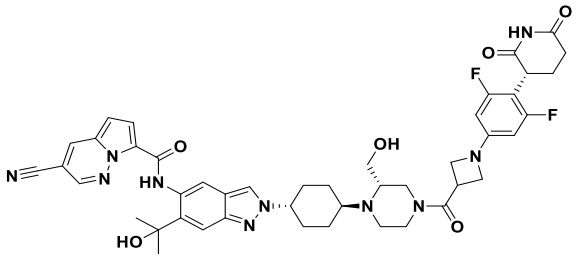
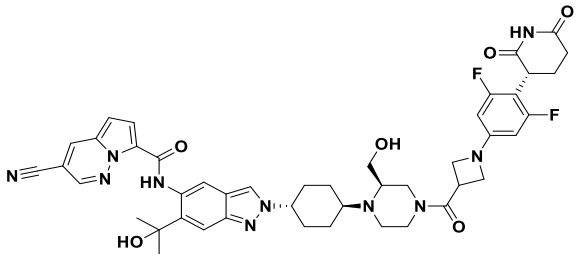
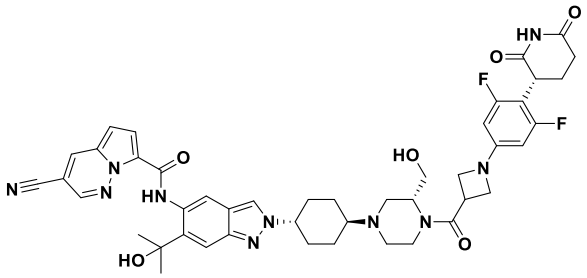
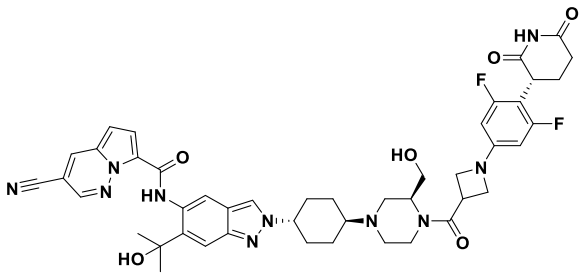
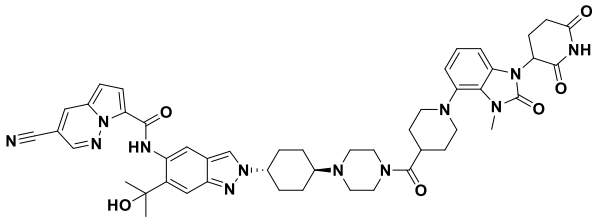
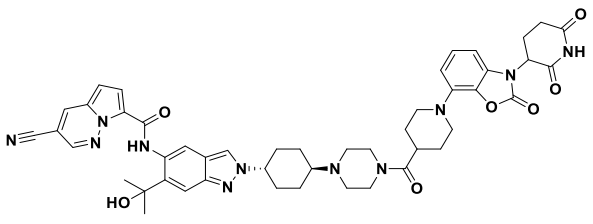
	
Compuesto 189	Compuesto 190
	
Compuesto 191	Compuesto 192
	
Compuesto 193	Compuesto 194
	
Compuesto 195	Compuesto 196

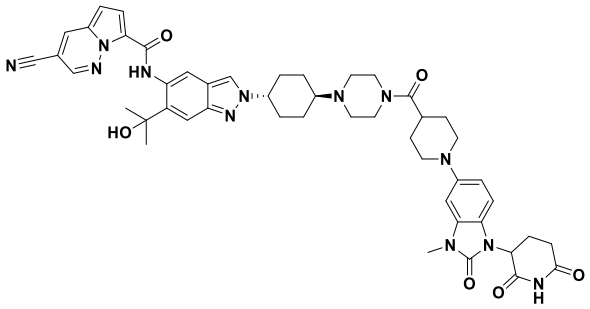
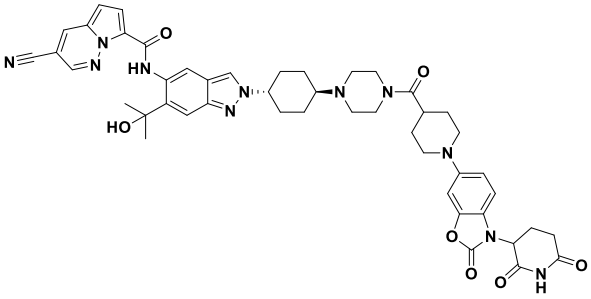
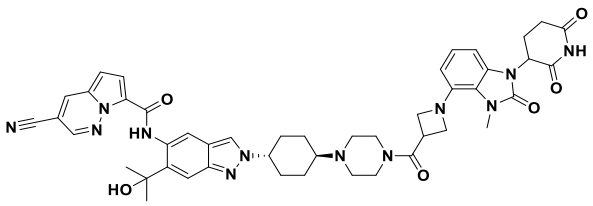
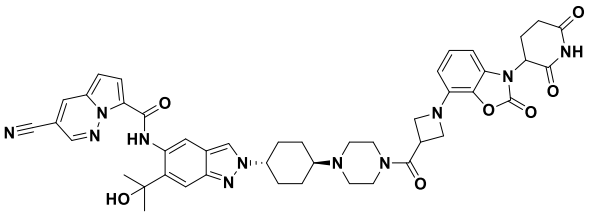
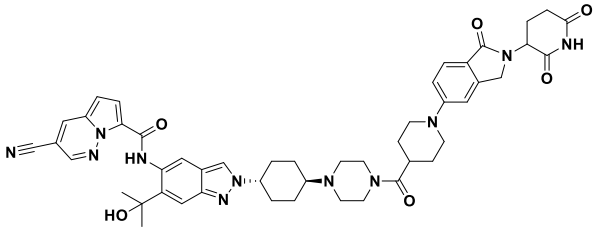
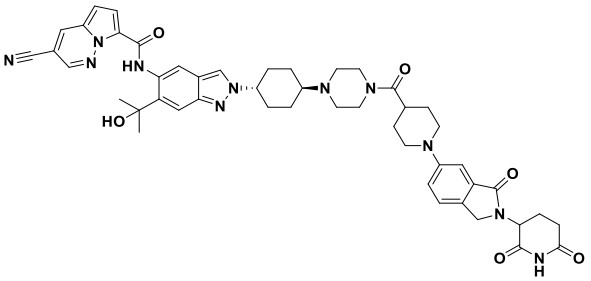
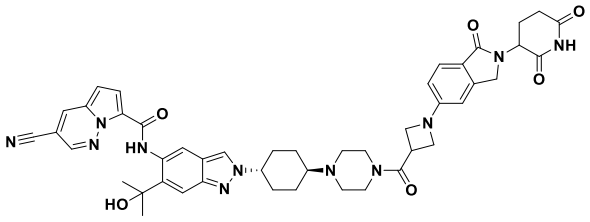
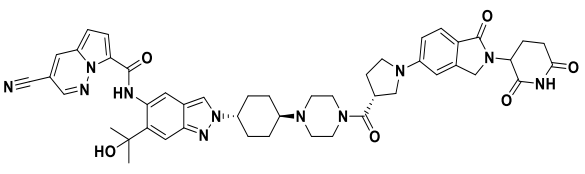
	
Compuesto 197	Compuesto 198
	
Compuesto 199	Compuesto 200
	
Compuesto 201	Compuesto 202
	
Compuesto 203	Compuesto 204

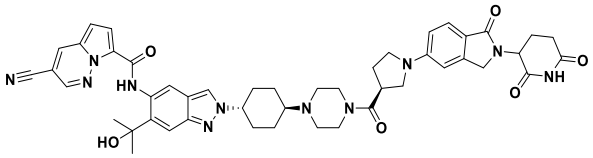
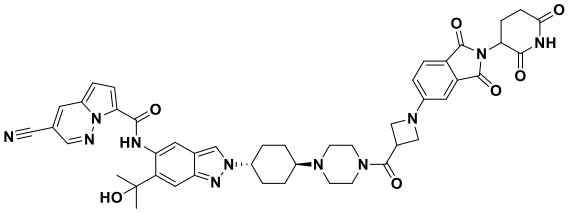
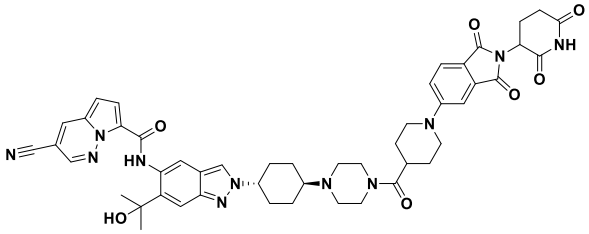
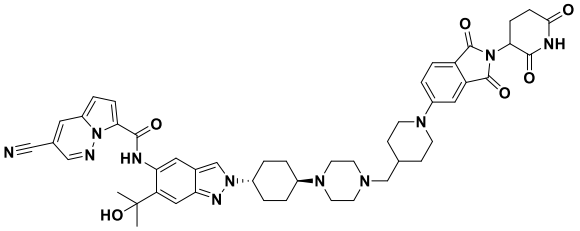
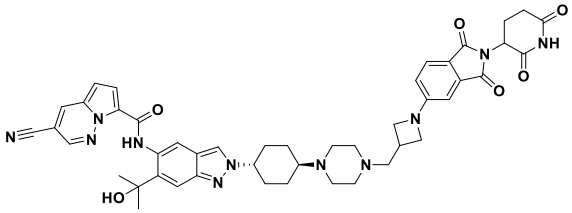
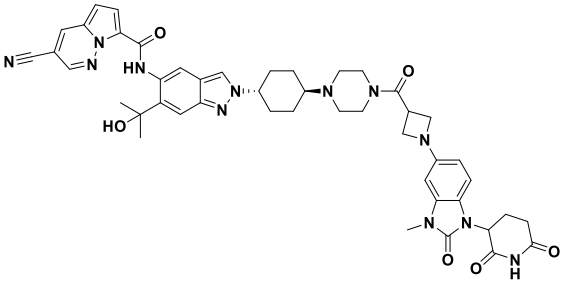
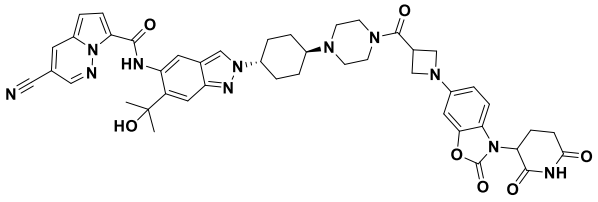
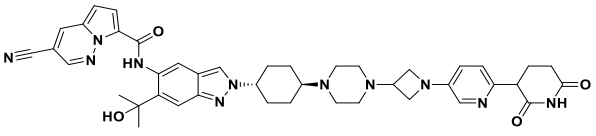
	
Compuesto 205	Compuesto 206
	
Compuesto 207	Compuesto 208
	
Compuesto 209	Compuesto 210
	
Compuesto 211	Compuesto 212

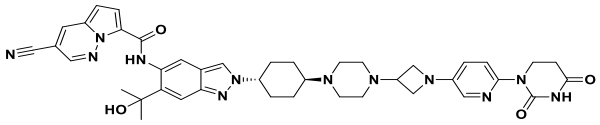
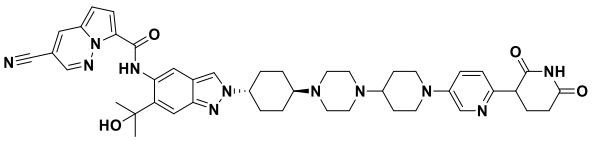
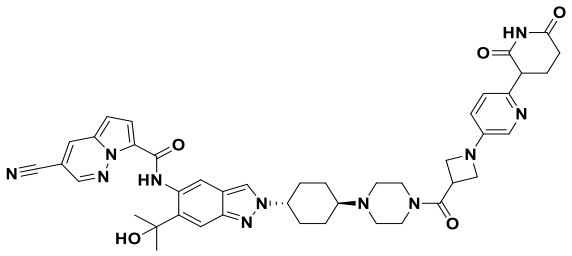
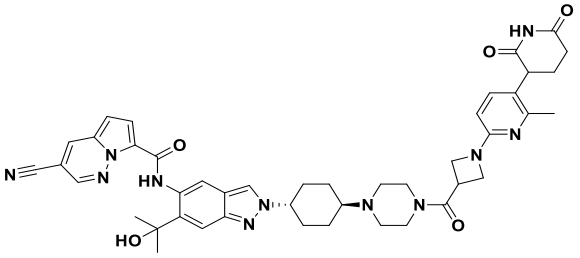
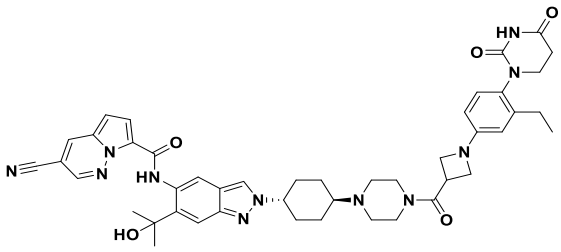
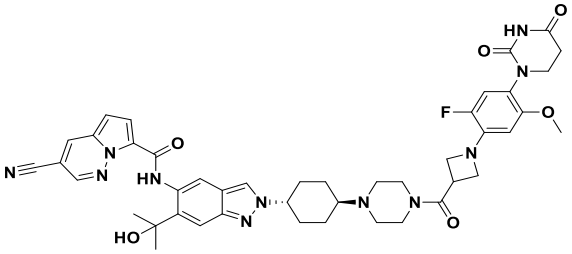
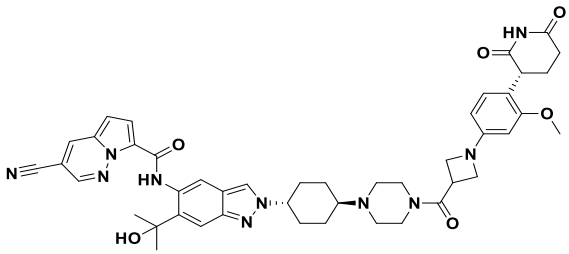
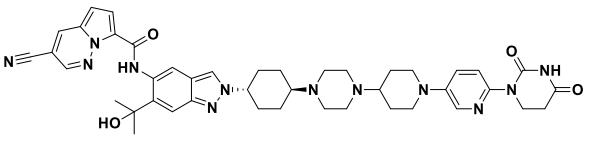
	
Compuesto 213	Compuesto 214
	
Compuesto 215	Compuesto 216
	
Compuesto 217	Compuesto 218
	
Compuesto 219	Compuesto 220

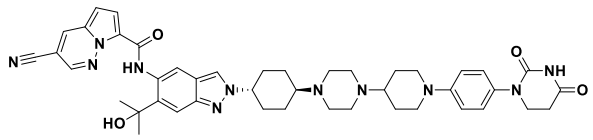
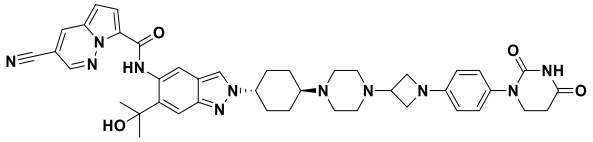
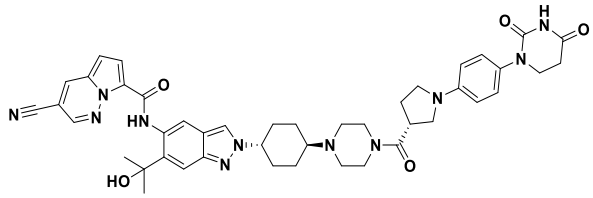
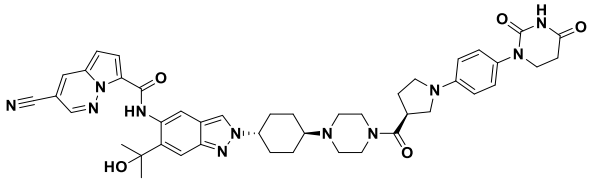
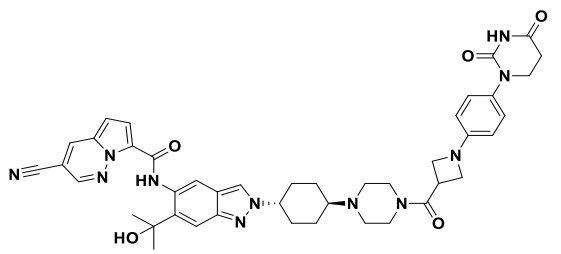
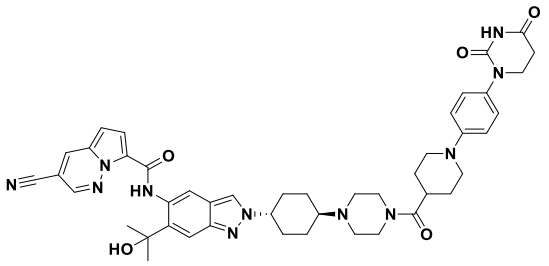
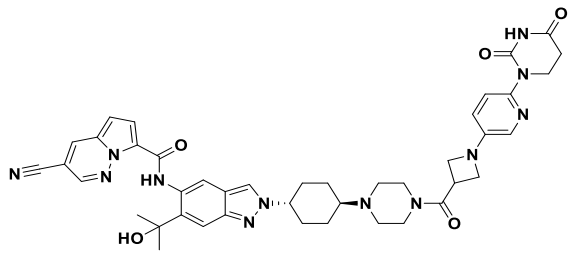
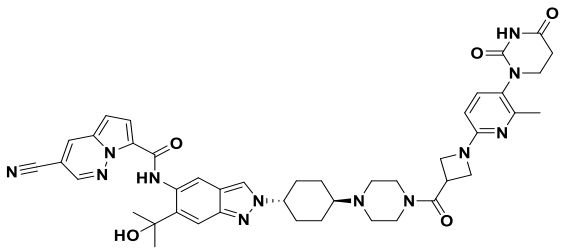
	
Compuesto 221	Compuesto 222
	
Compuesto 223	Compuesto 224
	
Compuesto 225	Compuesto 226
	
Compuesto 227	Compuesto 228

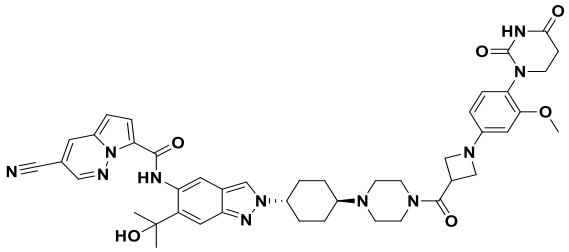
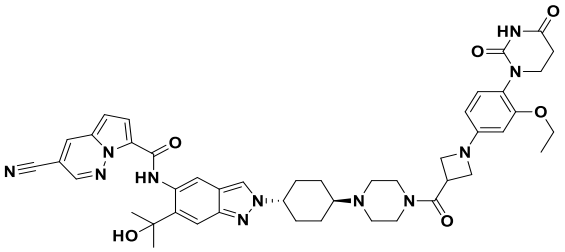
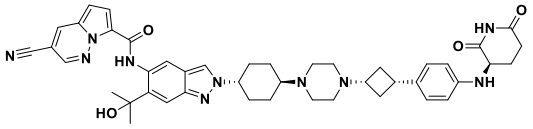
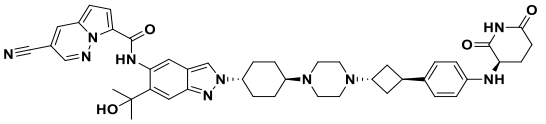
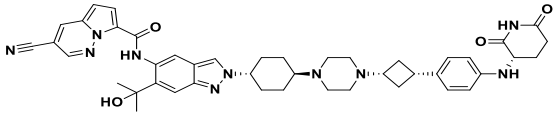
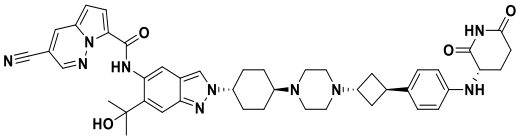
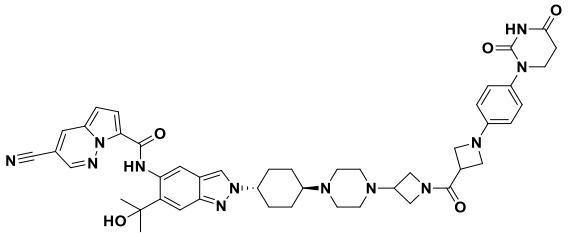
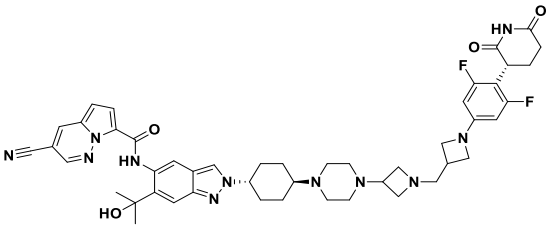
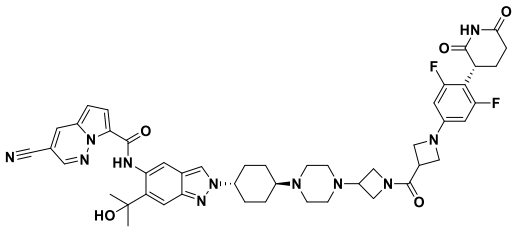
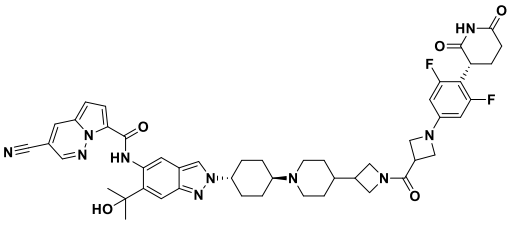
	
Compuesto 229	Compuesto 230
	
Compuesto 231	Compuesto 232
	
Compuesto 233	Compuesto 234
	
Compuesto 235	Compuesto 236

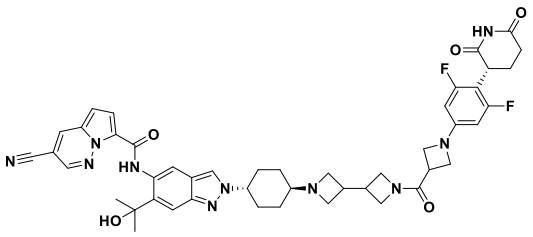
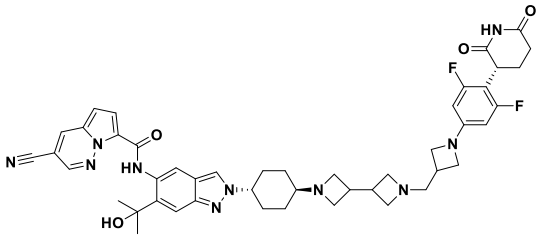
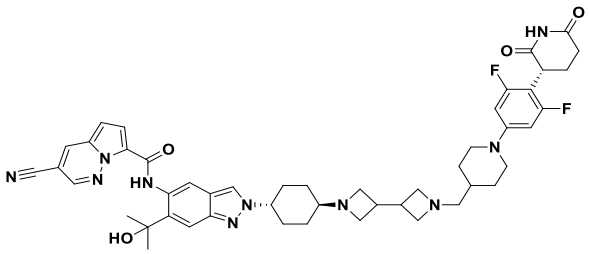
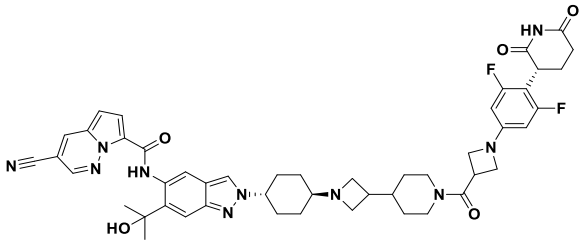
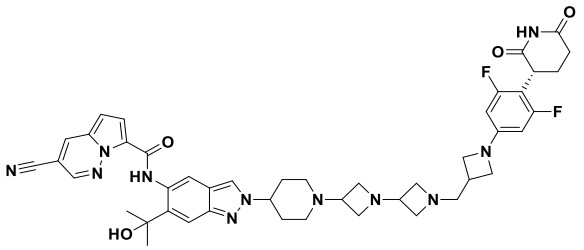
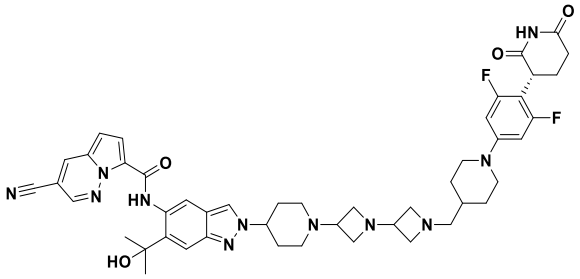
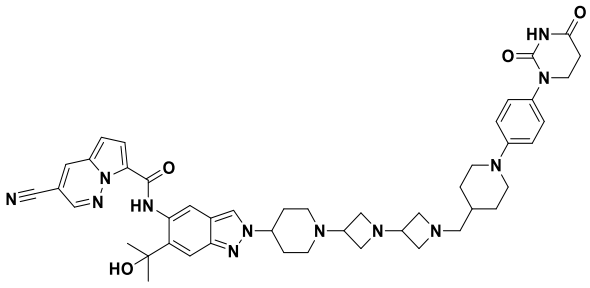
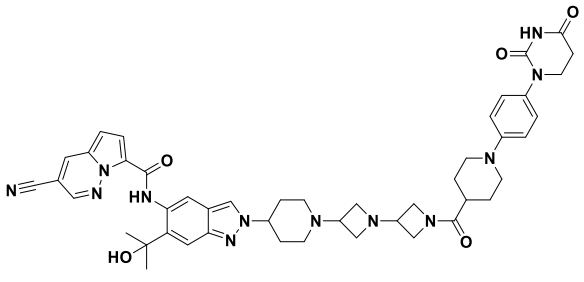
	
Compuesto 237	Compuesto 238
	
Compuesto 239	Compuesto 240
	
Compuesto 241	Compuesto 242
	
Compuesto 243	Compuesto 244

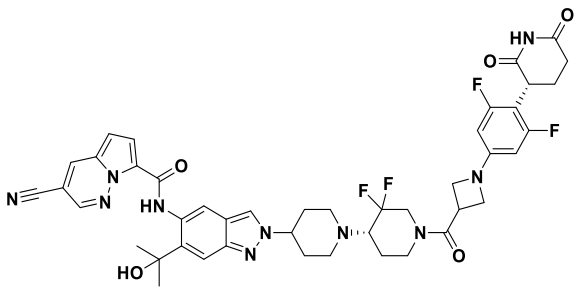
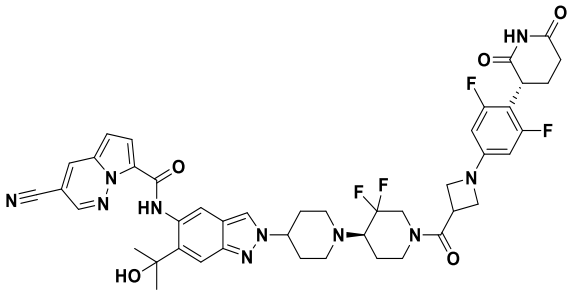
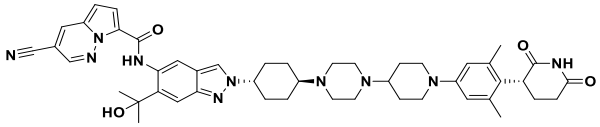
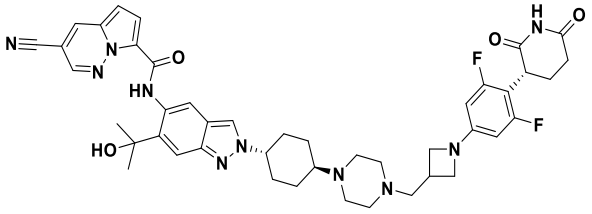
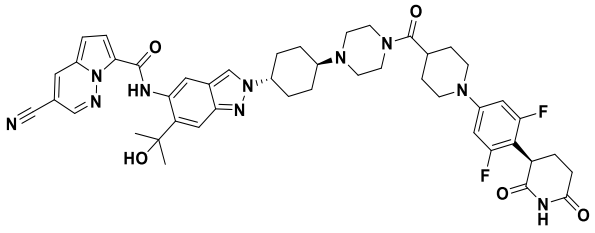
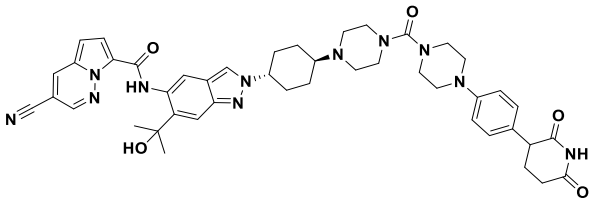
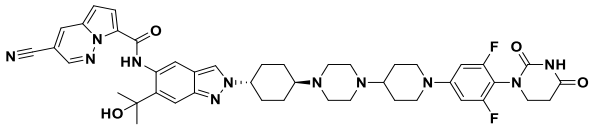
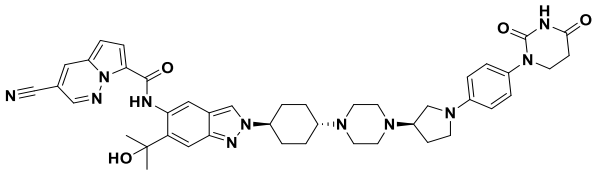
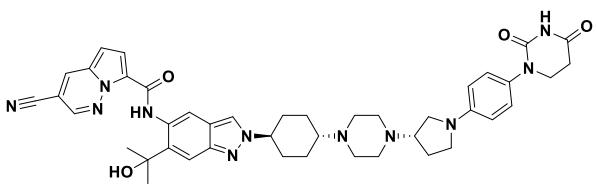
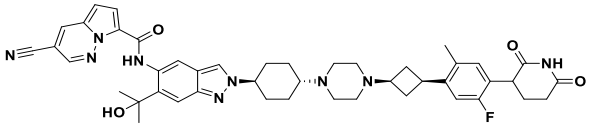
	
Compuesto 245	Compuesto 246
	
Compuesto 247	Compuesto 248
	
Compuesto 249	Compuesto 250
	
Compuesto 251	Compuesto 252

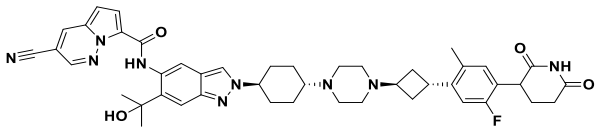
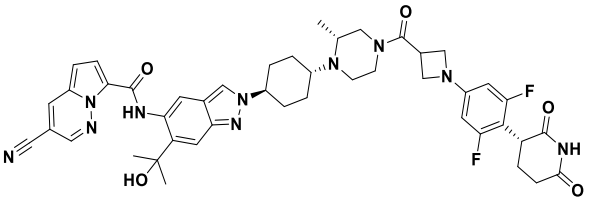
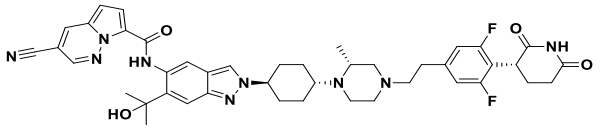
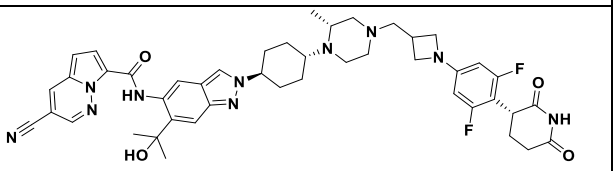
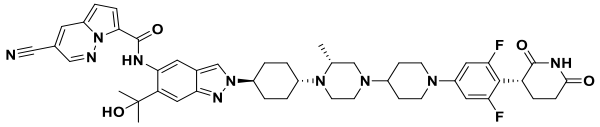
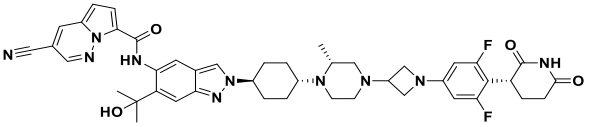
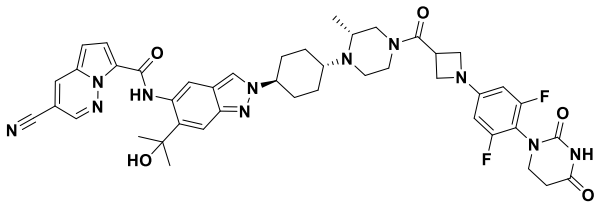
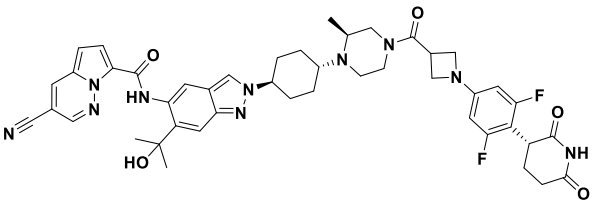
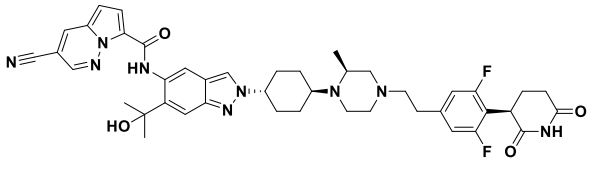
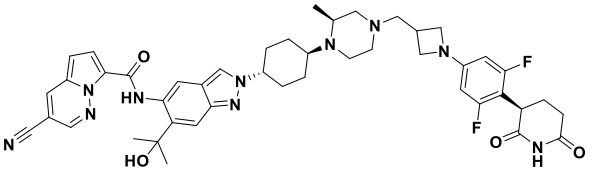
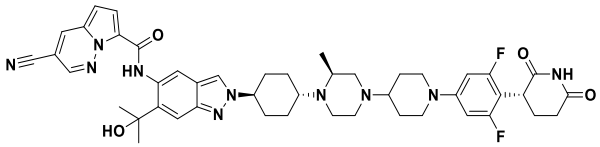
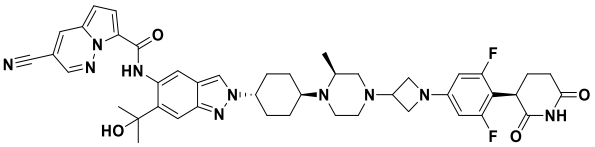
	
Compuesto 253	Compuesto 254
	
Compuesto 255	Compuesto 256
	
Compuesto 257	Compuesto 258
	
Compuesto 259	Compuesto 260

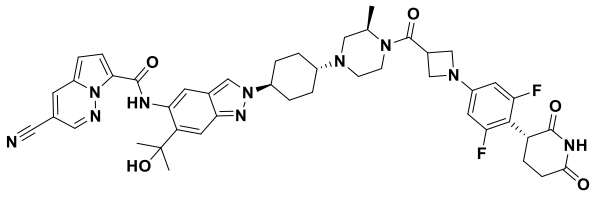
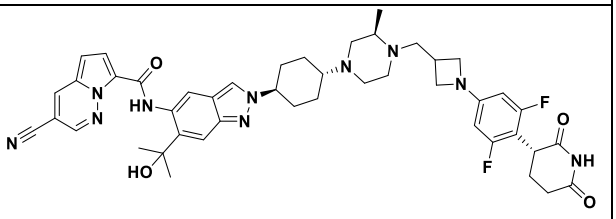
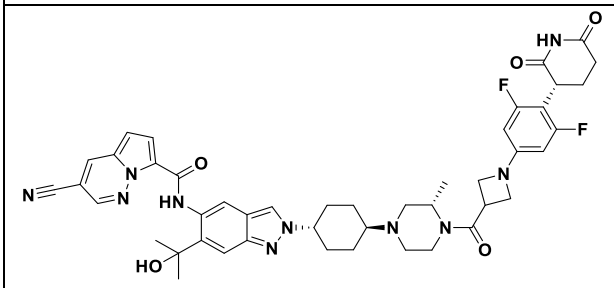
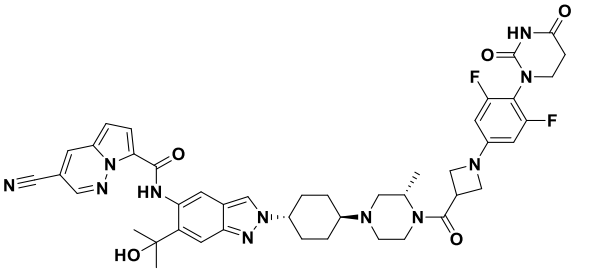
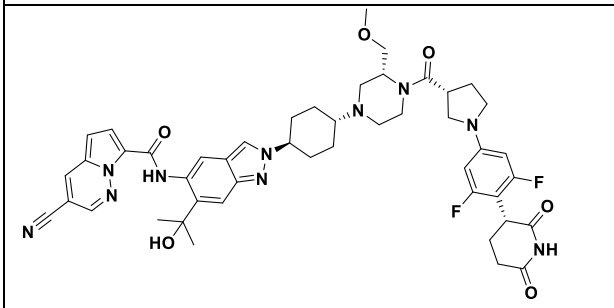
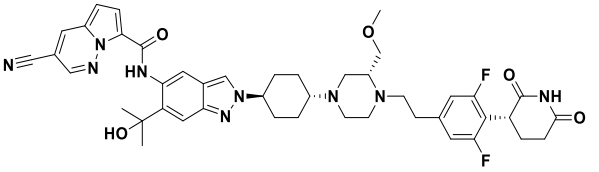
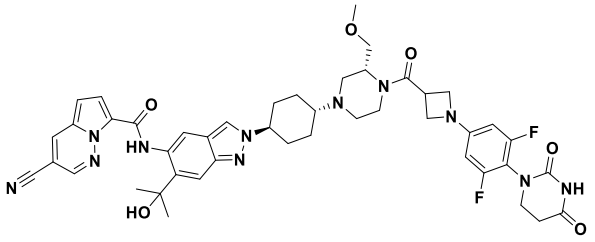
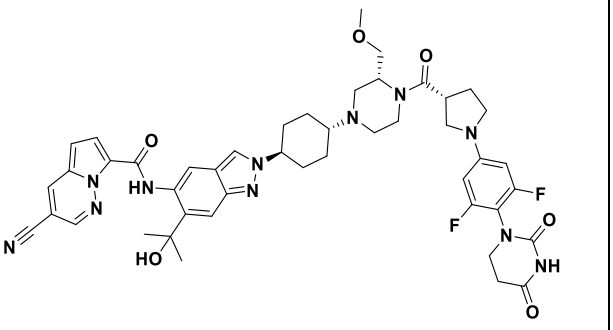
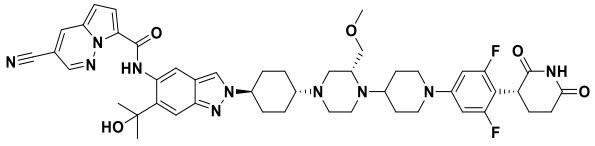
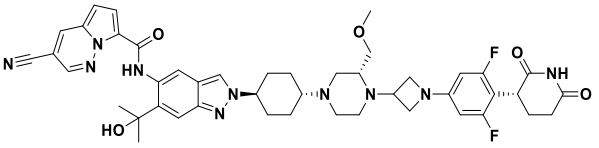
	
Compuesto 261	Compuesto 262
	
Compuesto 263	Compuesto 264
	
Compuesto 265	Compuesto 266
	
Compuesto 267	Compuesto 268

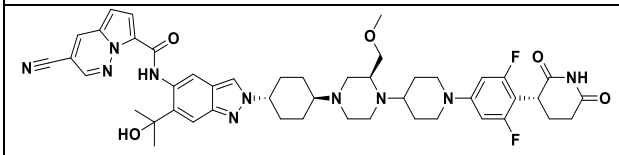
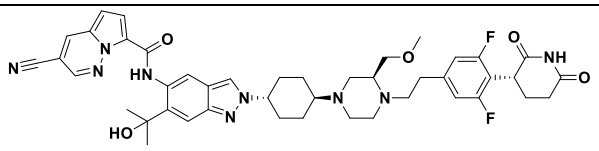
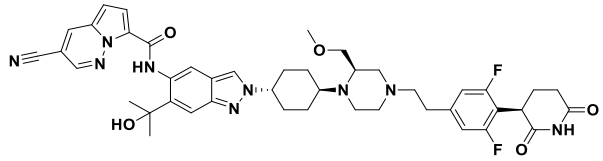
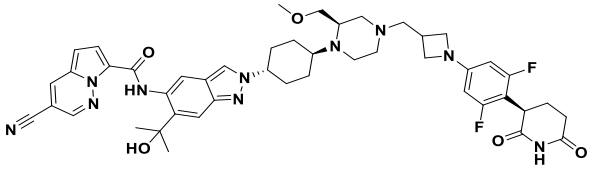
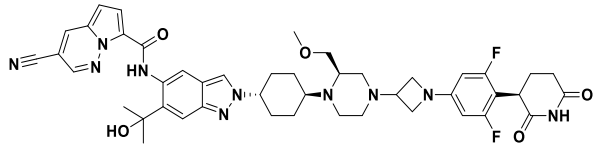
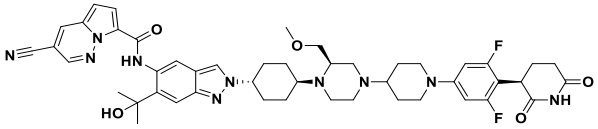
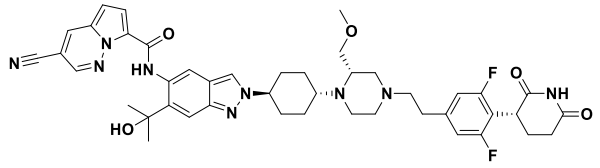
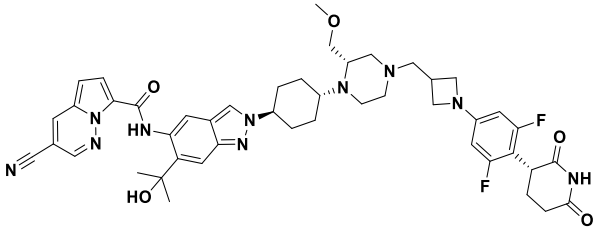
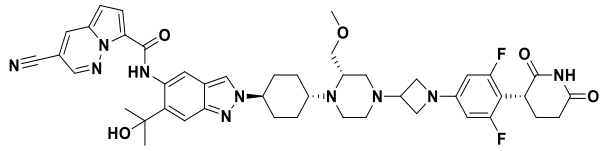
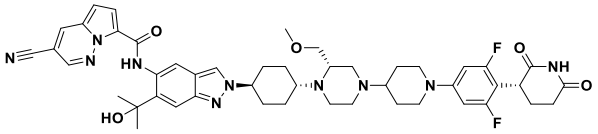
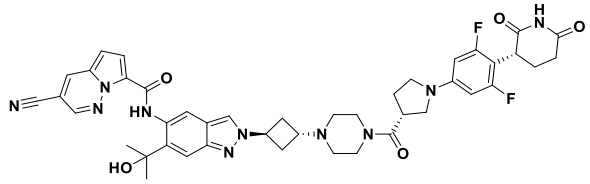
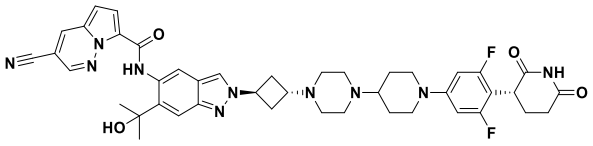
	
Compuesto 269	Compuesto 270
	
Compuesto 271	Compuesto 272
	
Compuesto 273	Compuesto 274
	
Compuesto 275	Compuesto 276
	
Compuesto 277	Compuesto 278

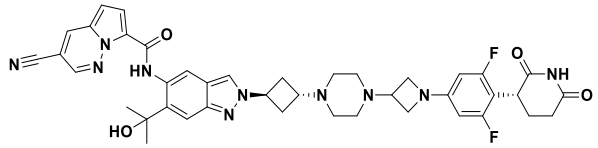
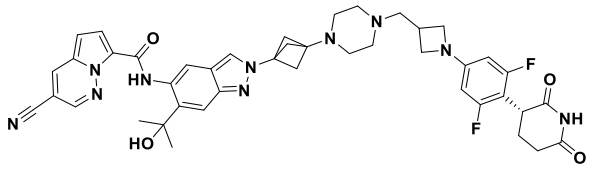
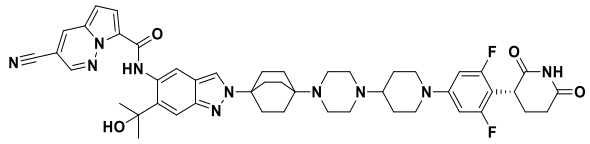
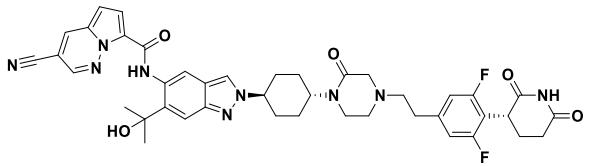
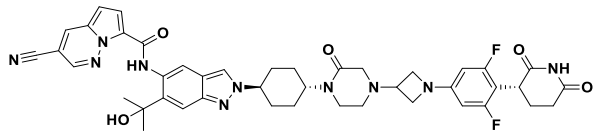
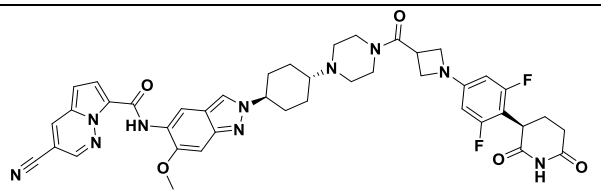
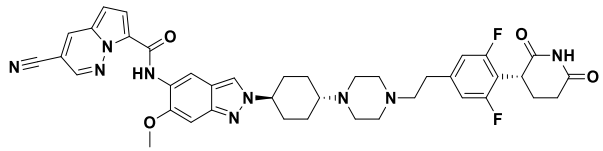
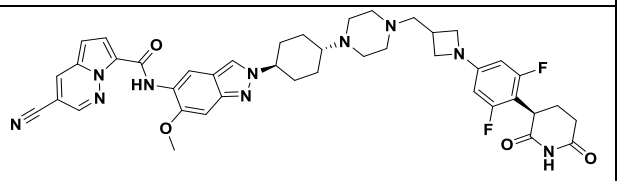
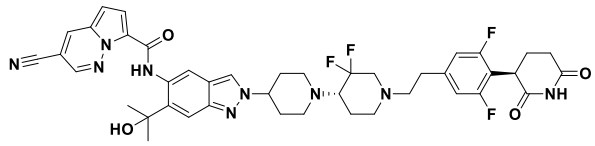
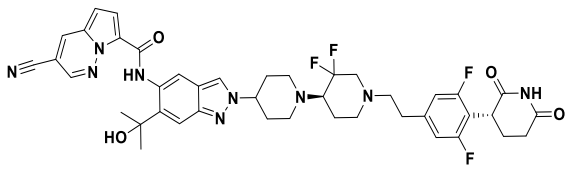
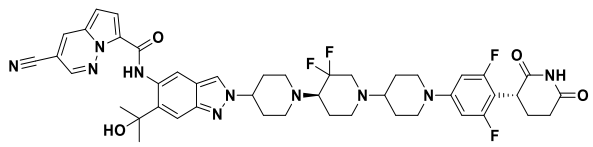
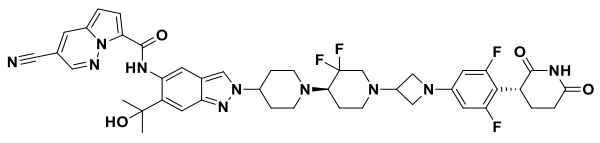
	
Compuesto 279	Compuesto 280
	
Compuesto 281	Compuesto 282
	
Compuesto 283	Compuesto 284
	
Compuesto 285	Compuesto 286

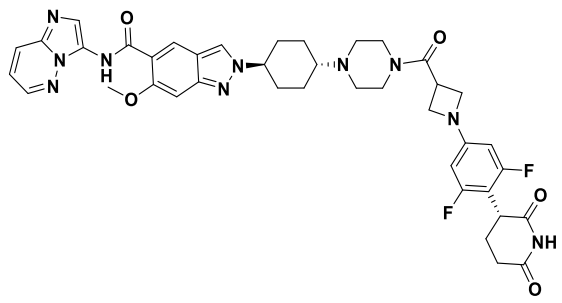
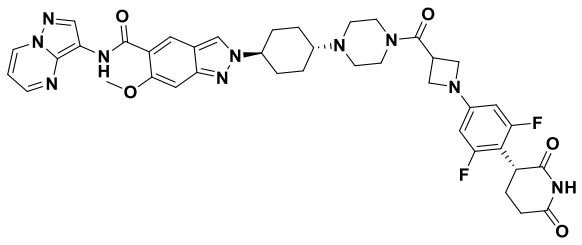
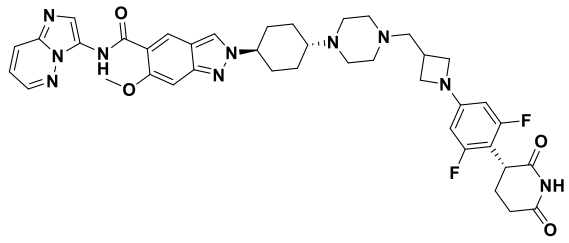
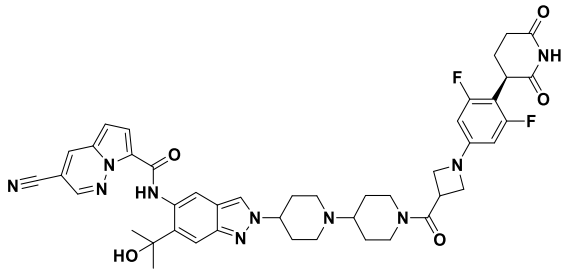
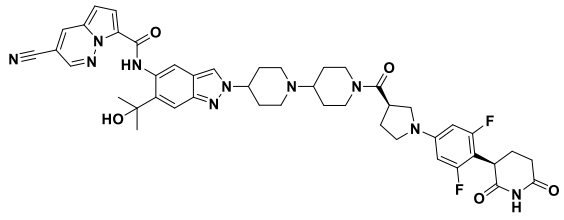
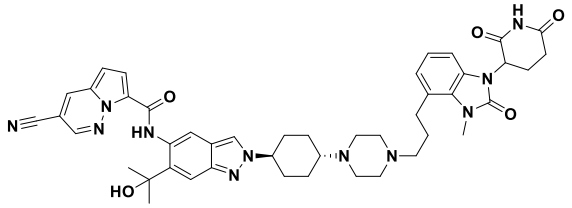
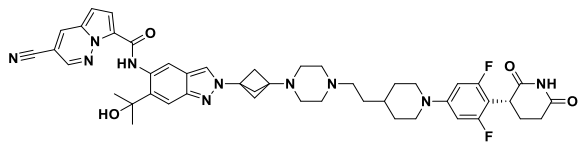
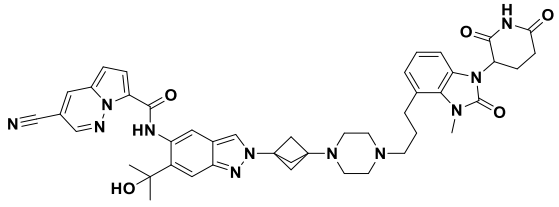
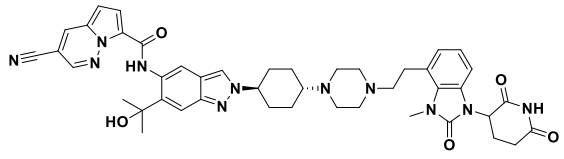
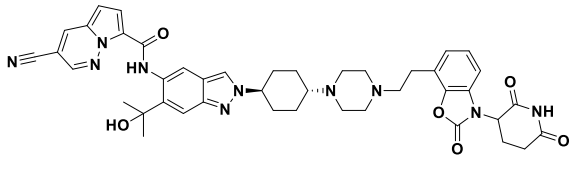
	
Compuesto 287	Compuesto 288
	
Compuesto 289	Compuesto 290
	
Compuesto 291	Compuesto 292
	
Compuesto 293	Compuesto 294
	

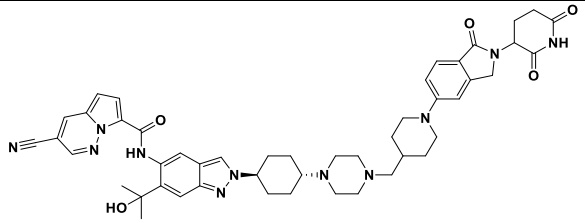
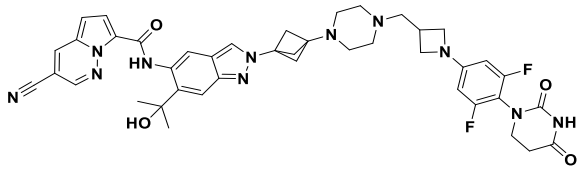
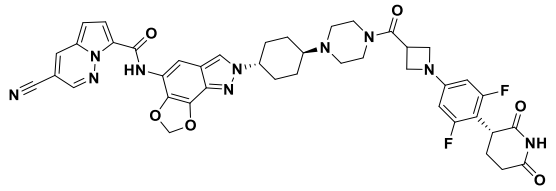
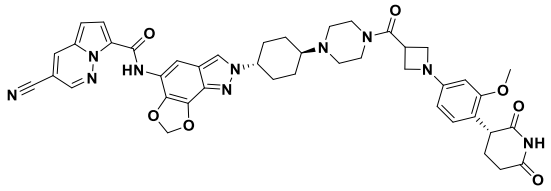
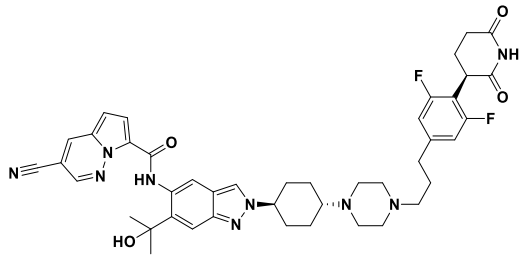
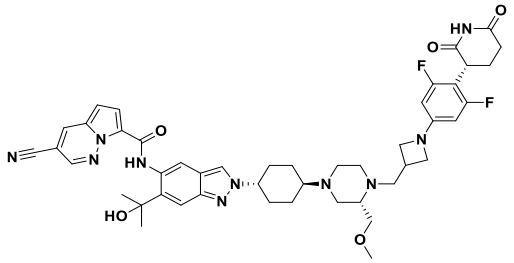
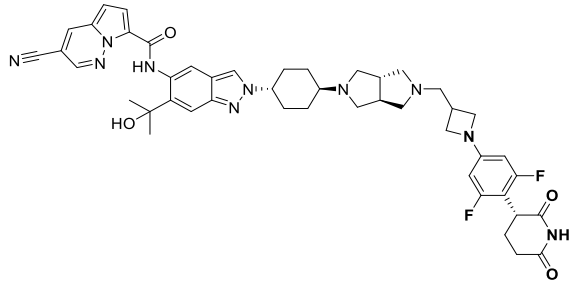
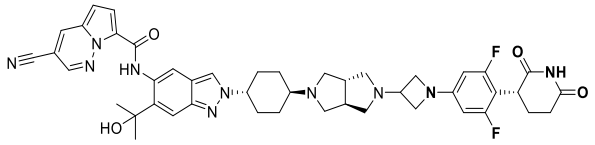
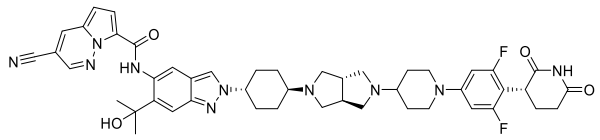
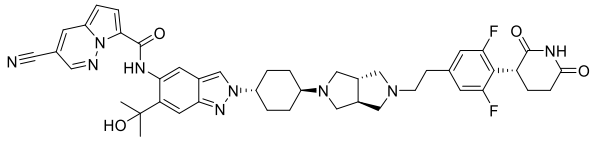
Compuesto 295	Compuesto 296
	
Compuesto 297	Compuesto 298
	
Compuesto 299	Compuesto 300
	
Compuesto 301	Compuesto 302
	
Compuesto 303	Compuesto 304
	
Compuesto 305	Compuesto 306
	

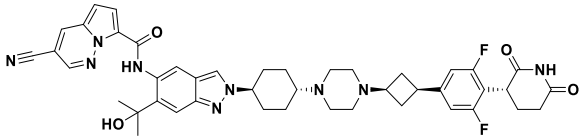
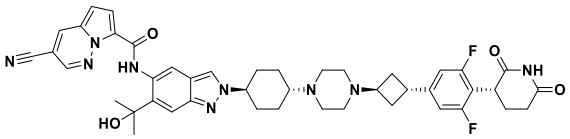
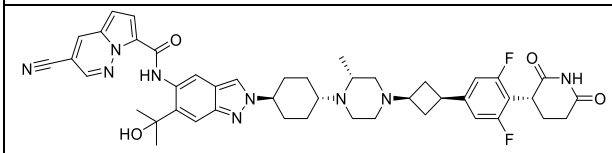
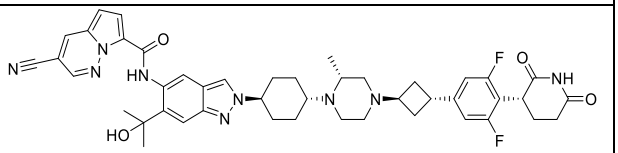
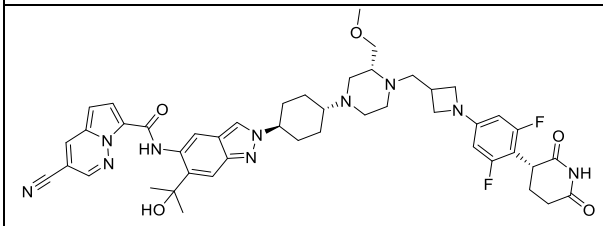
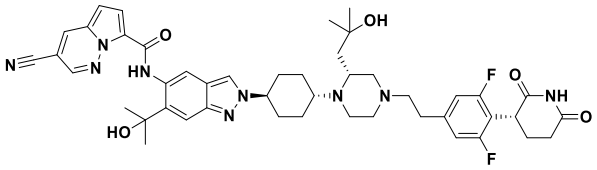
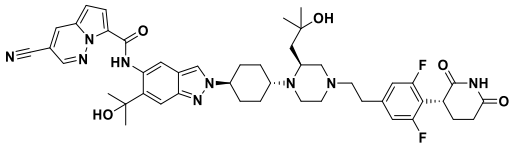
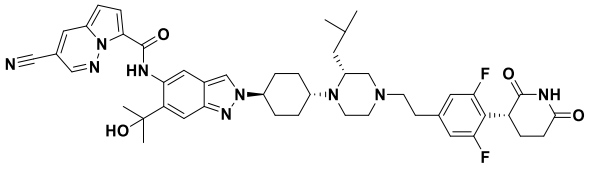
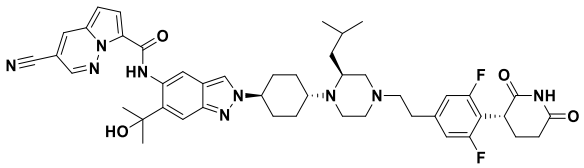
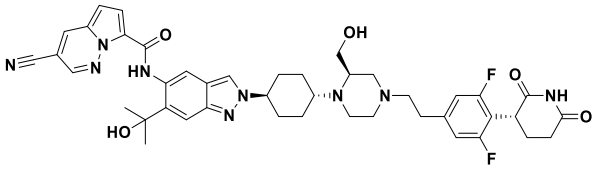
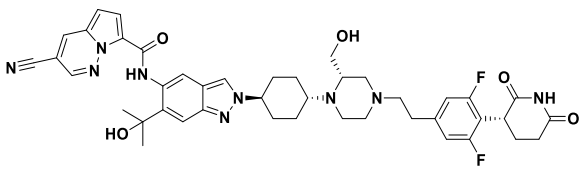
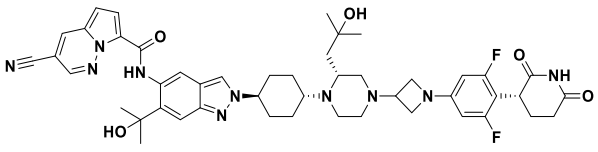
Compuesto 307	Compuesto 308
	
Compuesto 309	Compuesto 310
	
Compuesto 311	Compuesto 312
	
Compuesto 313	Compuesto 314
	
Compuesto 315	Compuesto 316
	

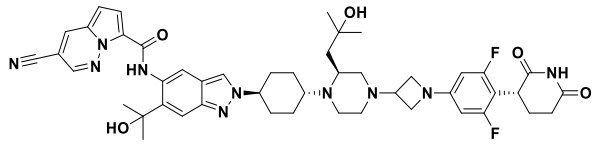
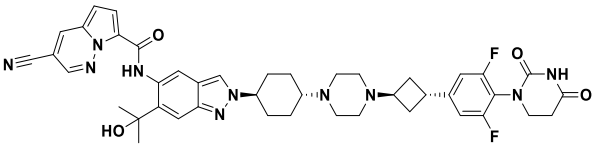
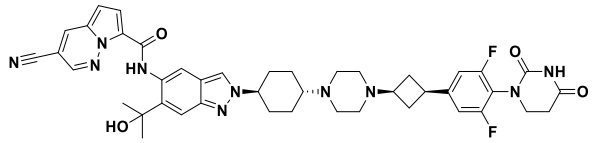
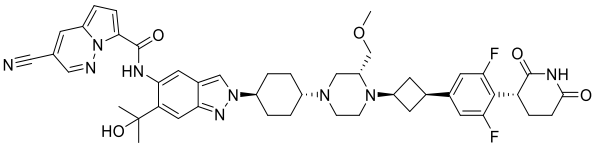
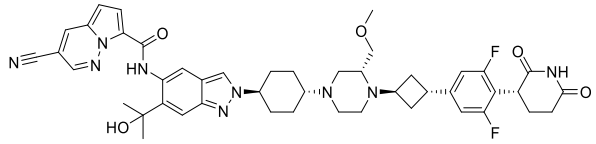
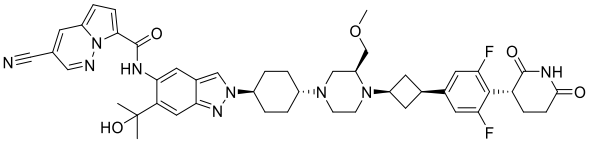
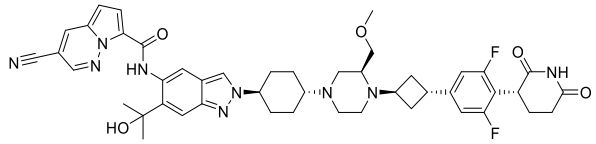
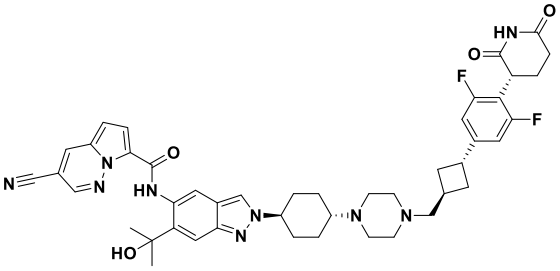
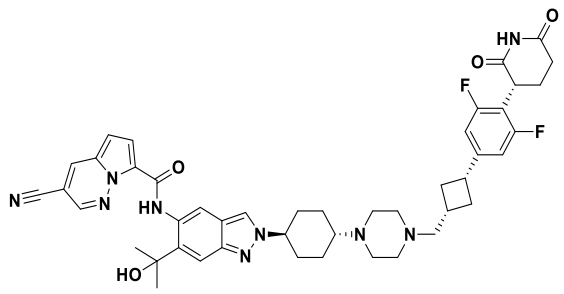
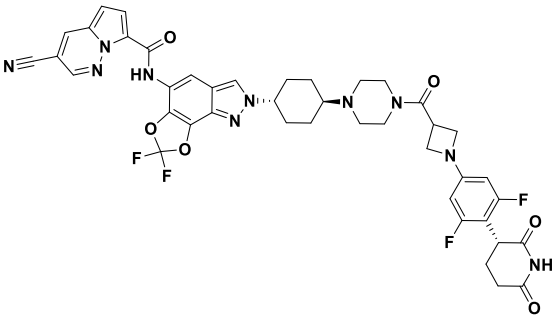
Compuesto 317	Compuesto 318
	
Compuesto 319	Compuesto 320
	
Compuesto 321	Compuesto 322
	
Compuesto 323	Compuesto 324
	
Compuesto 325	Compuesto 326
	
Compuesto 327	Compuesto 328
	

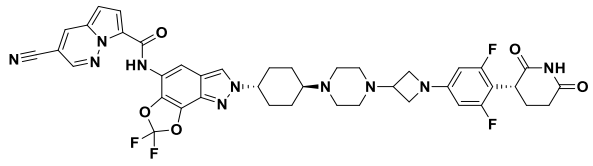
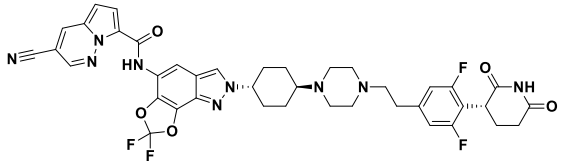
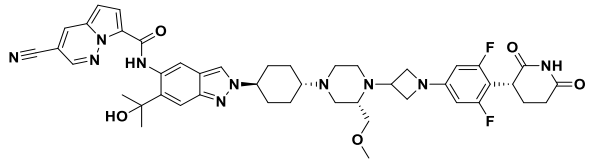
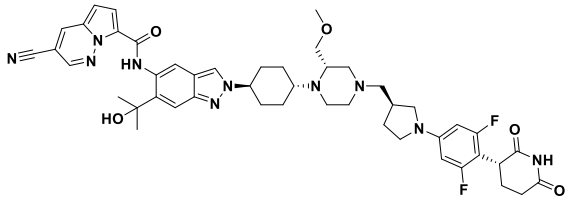
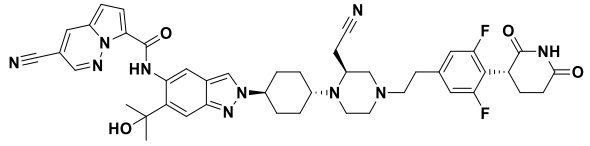
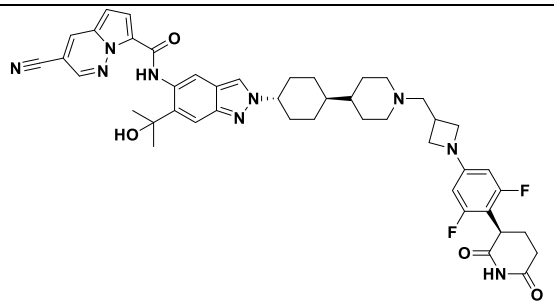
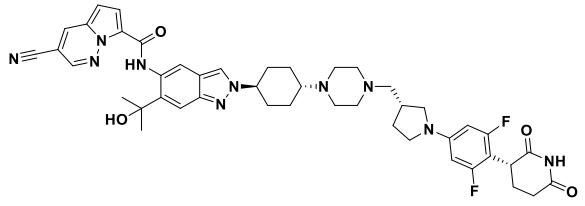
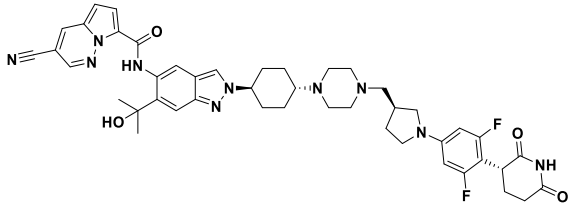
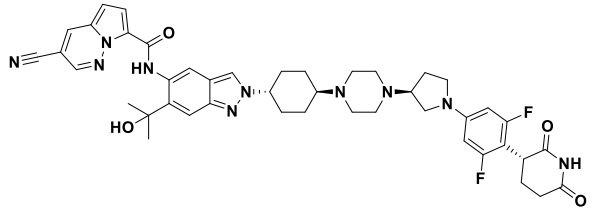
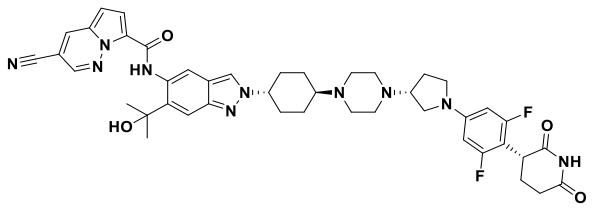
Compuesto 329	Compuesto 330
	
Compuesto 331	Compuesto 332
	
Compuesto 333	Compuesto 334
	
Compuesto 335	Compuesto 336
	
Compuesto 337	Compuesto 338
	
Compuesto 339	Compuesto 340
	

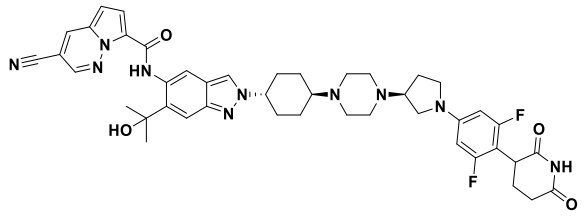
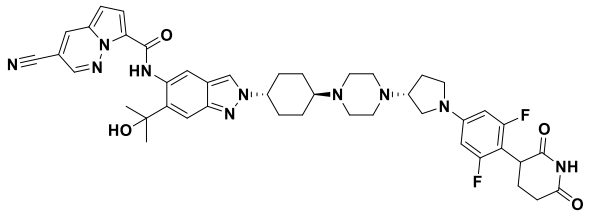
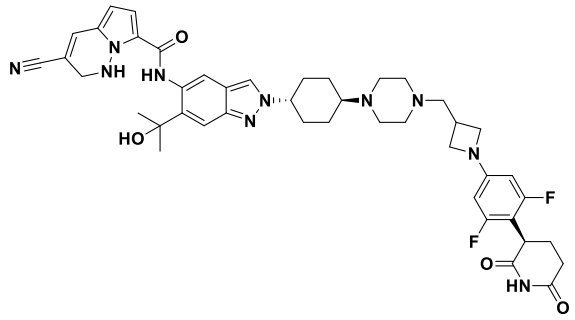
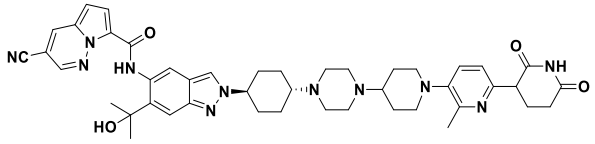
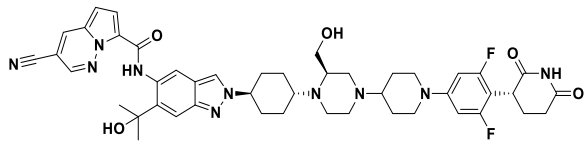
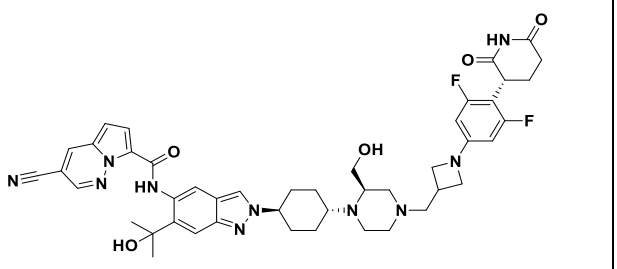
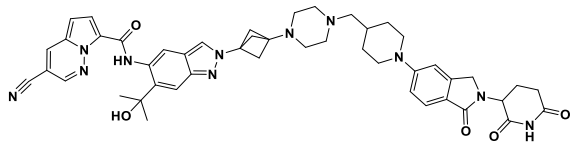
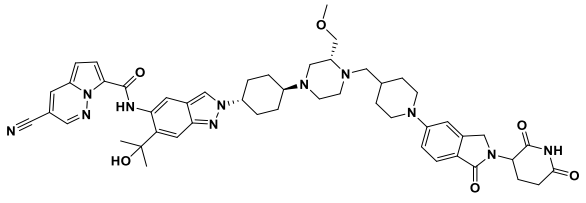
Compuesto 341	Compuesto 342
	
Compuesto 343	Compuesto 344
	
Compuesto 345	Compuesto 346
	
Compuesto 347	Compuesto 348
	
Compuesto 349	Compuesto 350
	

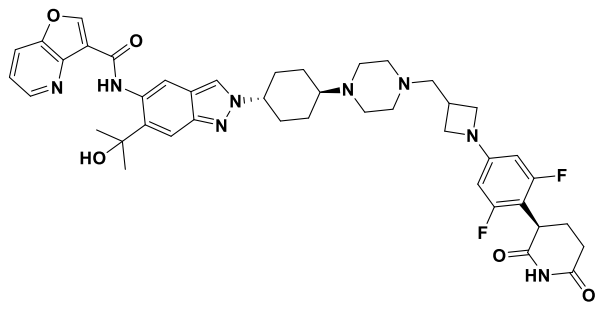
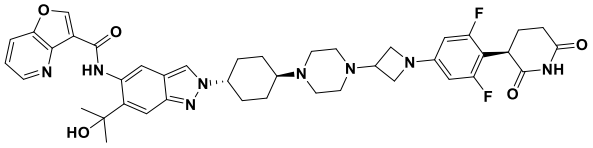
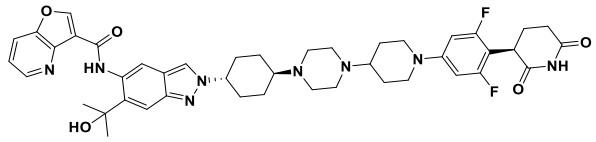
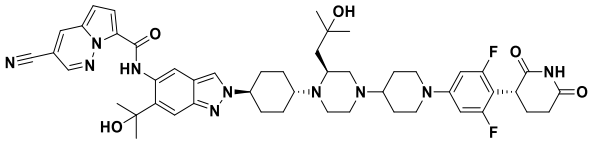
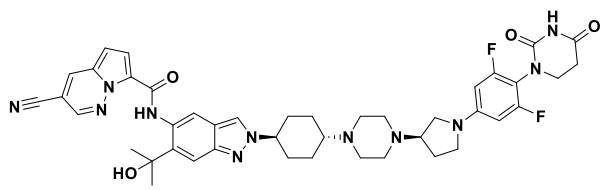
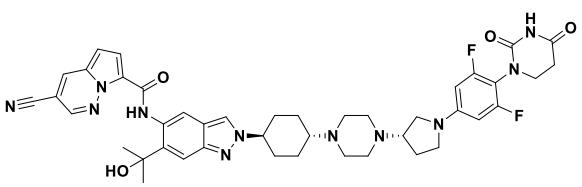
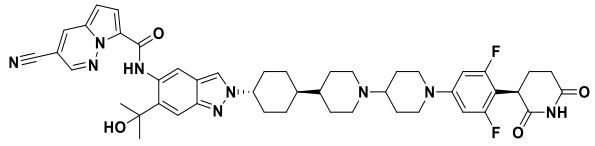
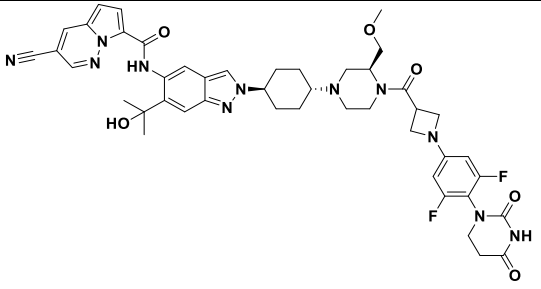
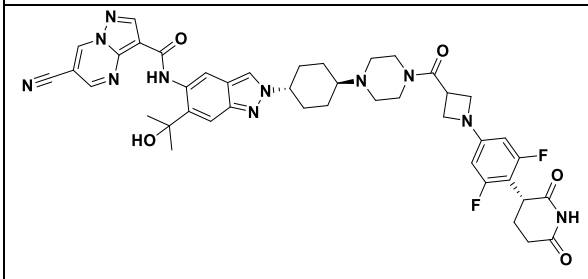
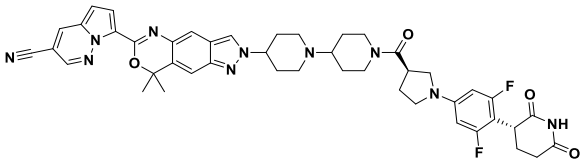
Compuesto 351	Compuesto 352
	
Compuesto 353	Compuesto 354
	
Compuesto 355	Compuesto 356
	
Compuesto 357	Compuesto 358
	
Compuesto 359	Compuesto 360
	

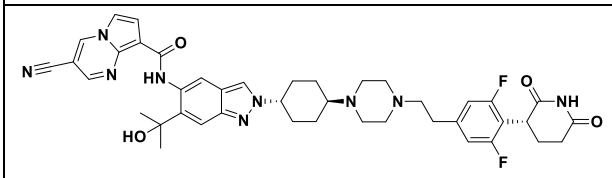
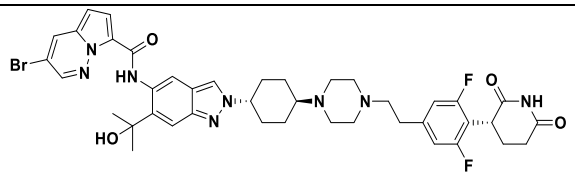
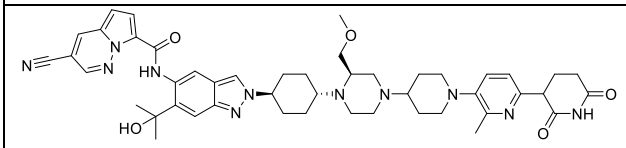
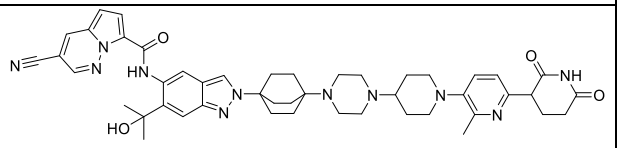
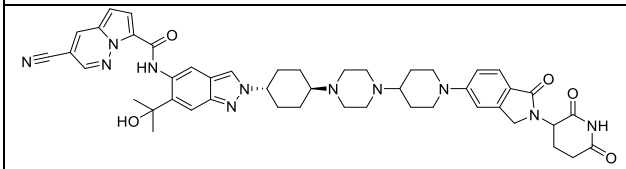
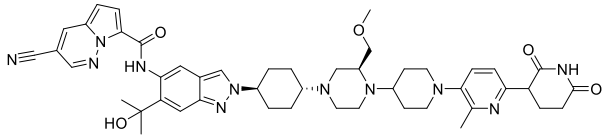
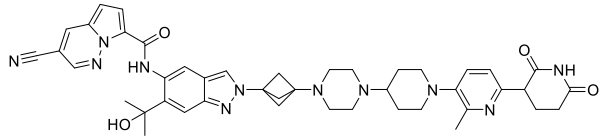
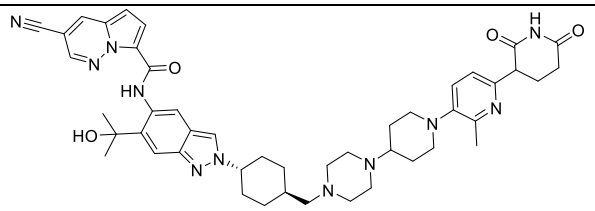
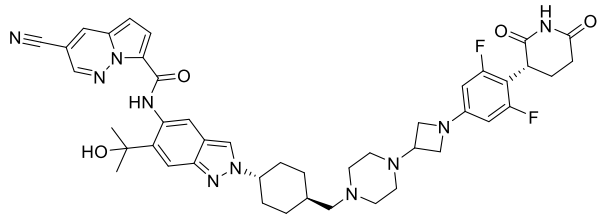
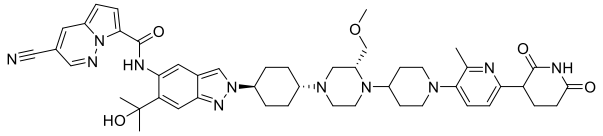
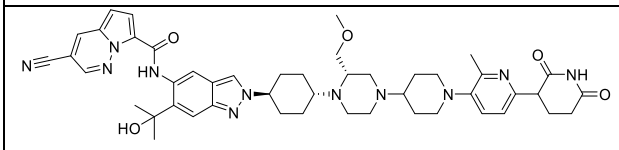
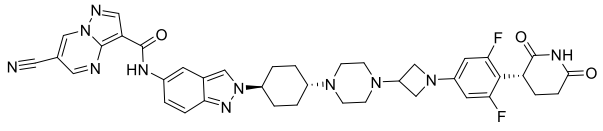
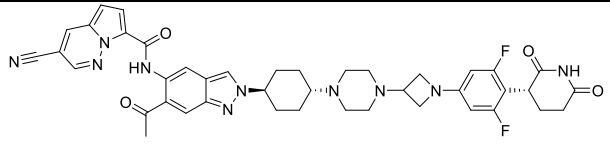
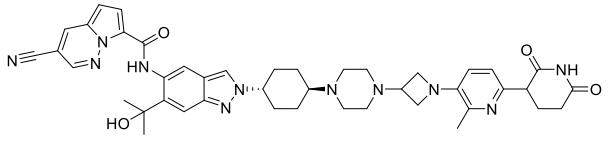
Compuesto 361	Compuesto 362
	
Compuesto 363	Compuesto 364
	
Compuesto 365	Compuesto 366
	
Compuesto 367	Compuesto 368
	
Compuesto 369	Compuesto 370
	
Compuesto 371	Compuesto 372
	

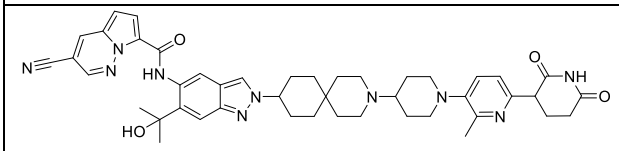
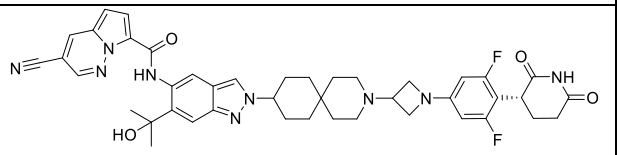
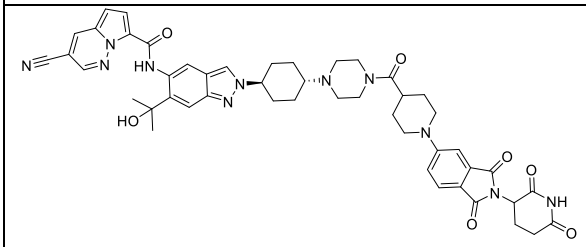
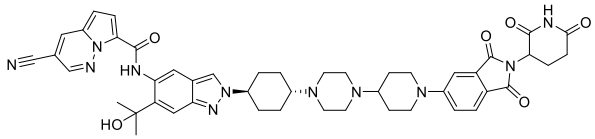
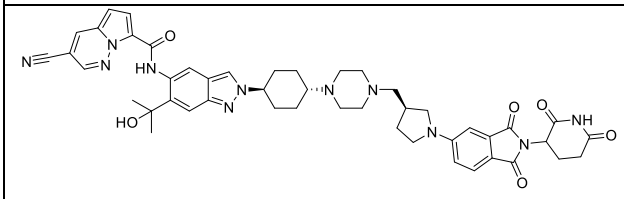
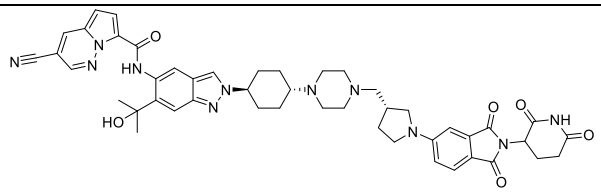
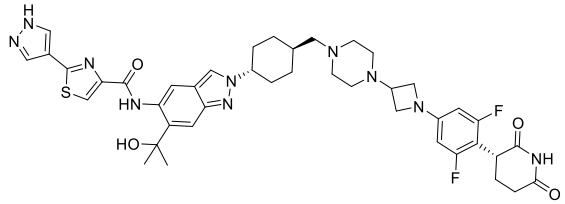
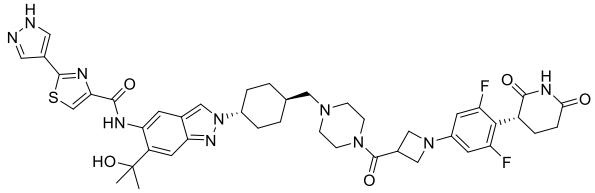
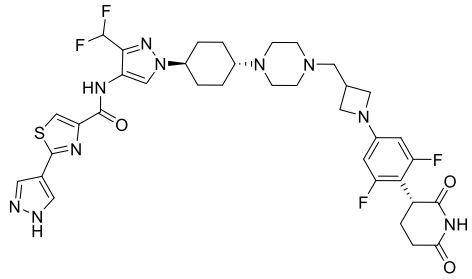
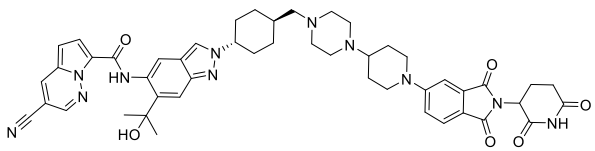
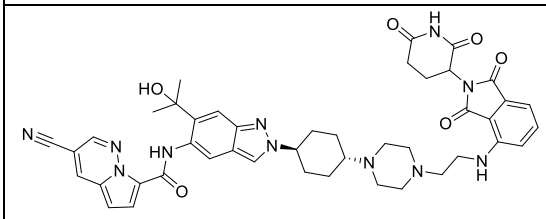
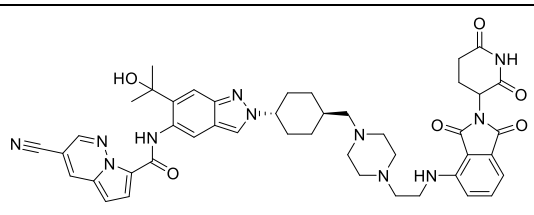
Compuesto 373	Compuesto 374
	
Compuesto 375	Compuesto 376
	
Compuesto 377	Compuesto 378
	
Compuesto 379	Compuesto 380
	
Compuesto 381	Compuesto 382
	

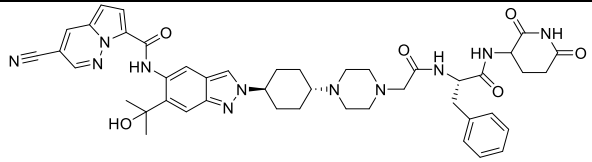
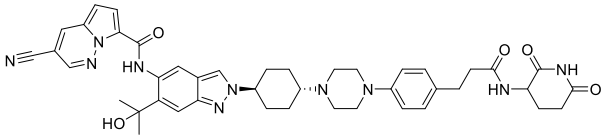
Compuesto 383	Compuesto 384
	
Compuesto 385	Compuesto 386
	
Compuesto 387	Compuesto 388
	
Compuesto 389	Compuesto 390
	
Compuesto 391	Compuesto 392
	

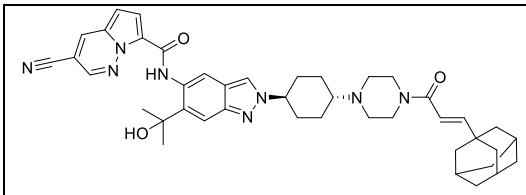
Compuesto 393	Compuesto 394
	
Compuesto 395	Compuesto 396
	
Compuesto 397	Compuesto 398
	
Compuesto 399	Compuesto 400
	

Compuesto 401	Compuesto 402
	
Compuesto 403	Compuesto 404
	
Compuesto 405	Compuesto 406
	
Compuesto 407	Compuesto 408
	
Compuesto 409	Compuesto 410
	

Compuesto 411	Compuesto 412
	
Compuesto 413	Compuesto 414
	
Compuesto 415	Compuesto 416
	
Compuesto 417	Compuesto 418
	
Compuesto 419	Compuesto 420
	
Compuesto 421	Compuesto 422
	
Compuesto 423	Compuesto 424
	

Compuesto 425	Compuesto 426
	
Compuesto 427	Compuesto 428
	
Compuesto 429	Compuesto 430
	
Compuesto 431	Compuesto 432
	
Compuesto 433	Compuesto 434
	
Compuesto 435	Compuesto 436
	

Compuesto 437	Compuesto 438
	
Compuesto 439	Compuesto 440

	
Compuesto 441.	

[0271] **Aspecto 47.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 a 45 o una sal, estereoisómero, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

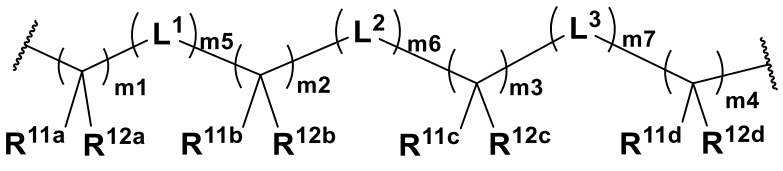
[0272] **Aspecto 48.** Un método para el tratamiento de una enfermedad que puede verse afectada por la modulación de IRAK4, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 a 45 o una sal, estereoisómero, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

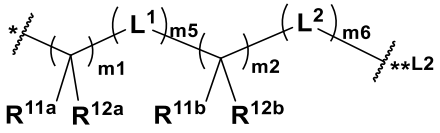
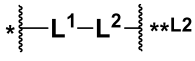
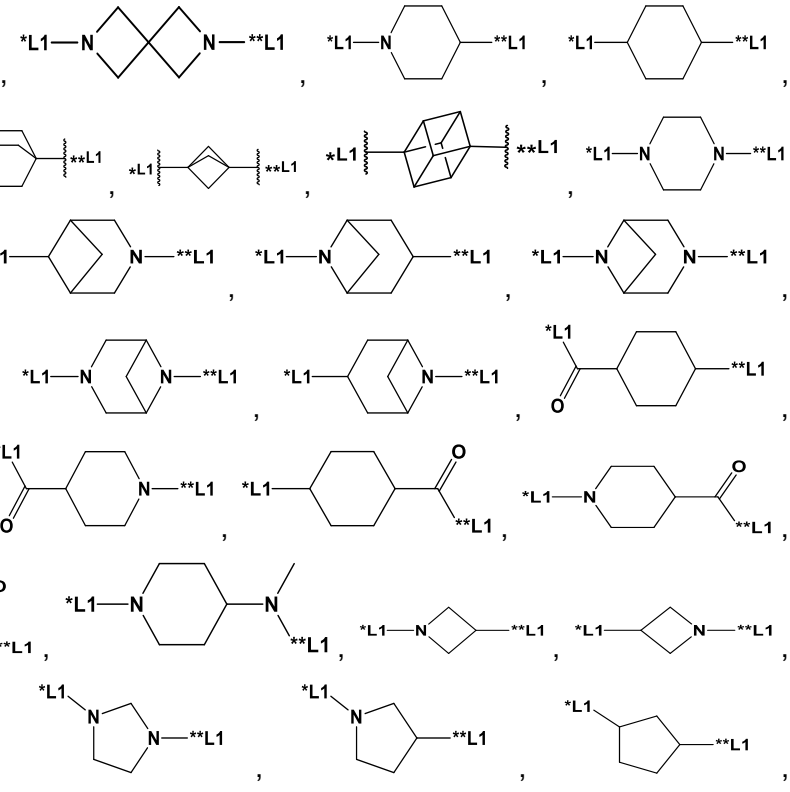
[0273] **Aspecto 49.** El método de acuerdo con el aspecto 47, en donde la enfermedad se selecciona a partir de enfermedad autoinmune y trastornos inflamatorios, de preferencia lupus sistémico, hidradenitis supurativa, artritis reumatoide, artritis, gota, esclerosis múltiple, psoriasis y cáncer, de preferencia leucemia mieloide aguda, cáncer, linfoma, mielodisplasia de las células B.

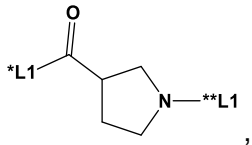
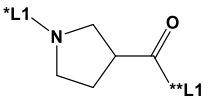
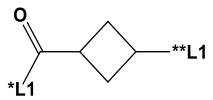
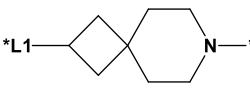
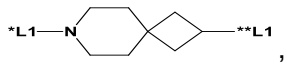
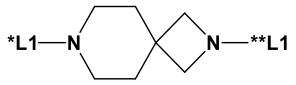
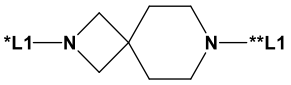
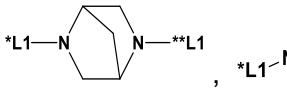
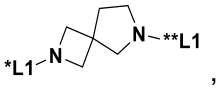
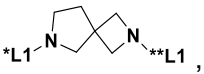
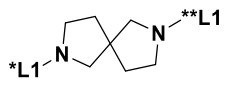
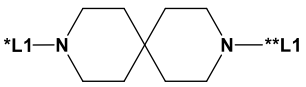
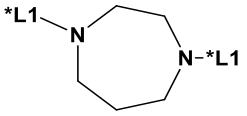
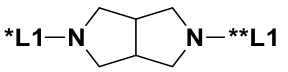
[0274] **Aspecto 50.** El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 a 45 o de una sal, estereoisómero, tautómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que pueda verse afectada por la modulación de IRAK4.

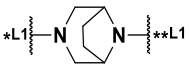
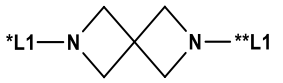
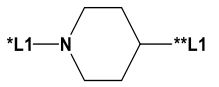
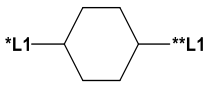
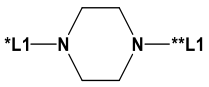
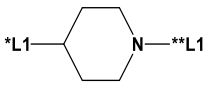
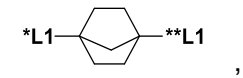
[0275] **Aspecto 51.** El uso de acuerdo con el aspecto 49, en donde la enfermedad es cáncer, de prefrerencia cáncer de páncreas, cáncer de mama, glioblastoma multiforme, cáncer de cabeza y cuello, o cáncer de pulmón no microcelular.

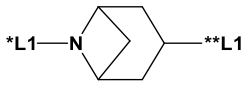
[0276] Los inventores de la presente invención encontraron de una forma sorprendente que la

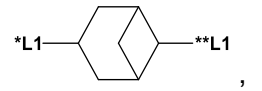
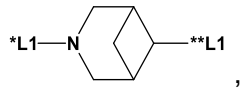
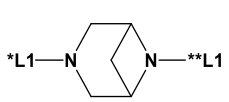
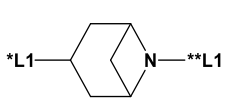
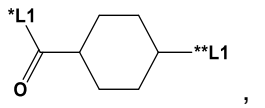
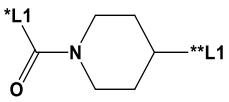
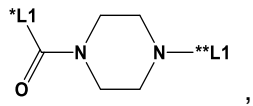
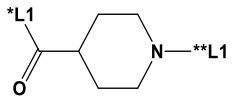
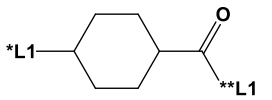
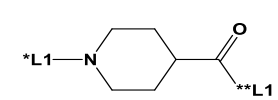
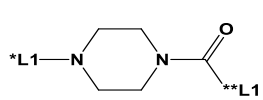
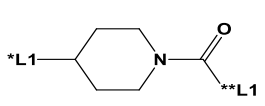
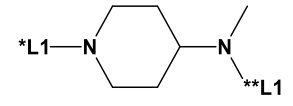
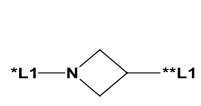
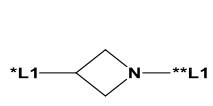
fracción  semejante a un enlazador, entre las fracciones enlazadoras de IRAK4 y las fracciones de ligando de ligasa E3, imparte una mayor actividad de degradación de otros compuestos, lo que indica que los compuestos podrían degradar la proteína blanco (en lo sucesivo, la proteína IRAK4) con una alta eficiencia. De una forma específica, los valores de DC_{50} de los compuestos que se dan a conocer en el presente documento son inferiores a 20 nm, preferiblemente inferiores a 10 nm, más preferiblemente inferiores a 5 nm, 3 nm, 2 nm o 1 nm; los valores de D_{max} son superiores al 60 por ciento, preferiblemente superiores al 70 por ciento u 80 por ciento.

[0277] En los enlazadores preferidos, m1, m2, m3 y m4 son cada uno de una forma independiente 0, 1 o 2; m5 y m7 son cada uno de una forma independiente 0 o 1; y m6 es 0, 1 o 2; preferiblemente m1 y m2 son 0; m3 y m4 son cada uno de una forma independiente 0, 1 o 2; m5 y m7 son cada uno de una forma independiente 1; y m6 es 1 o 2. Más preferiblemente, la fracción  es  o ; en donde L^1 se selecciona a partir de -O-, -N(R^a)-, 


o ; en donde cada uno de dichos

,








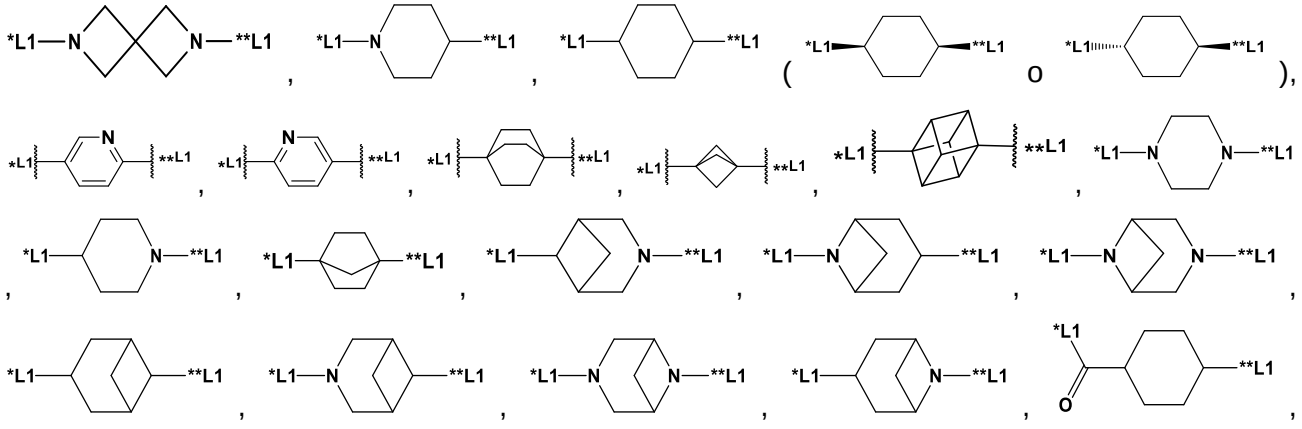
















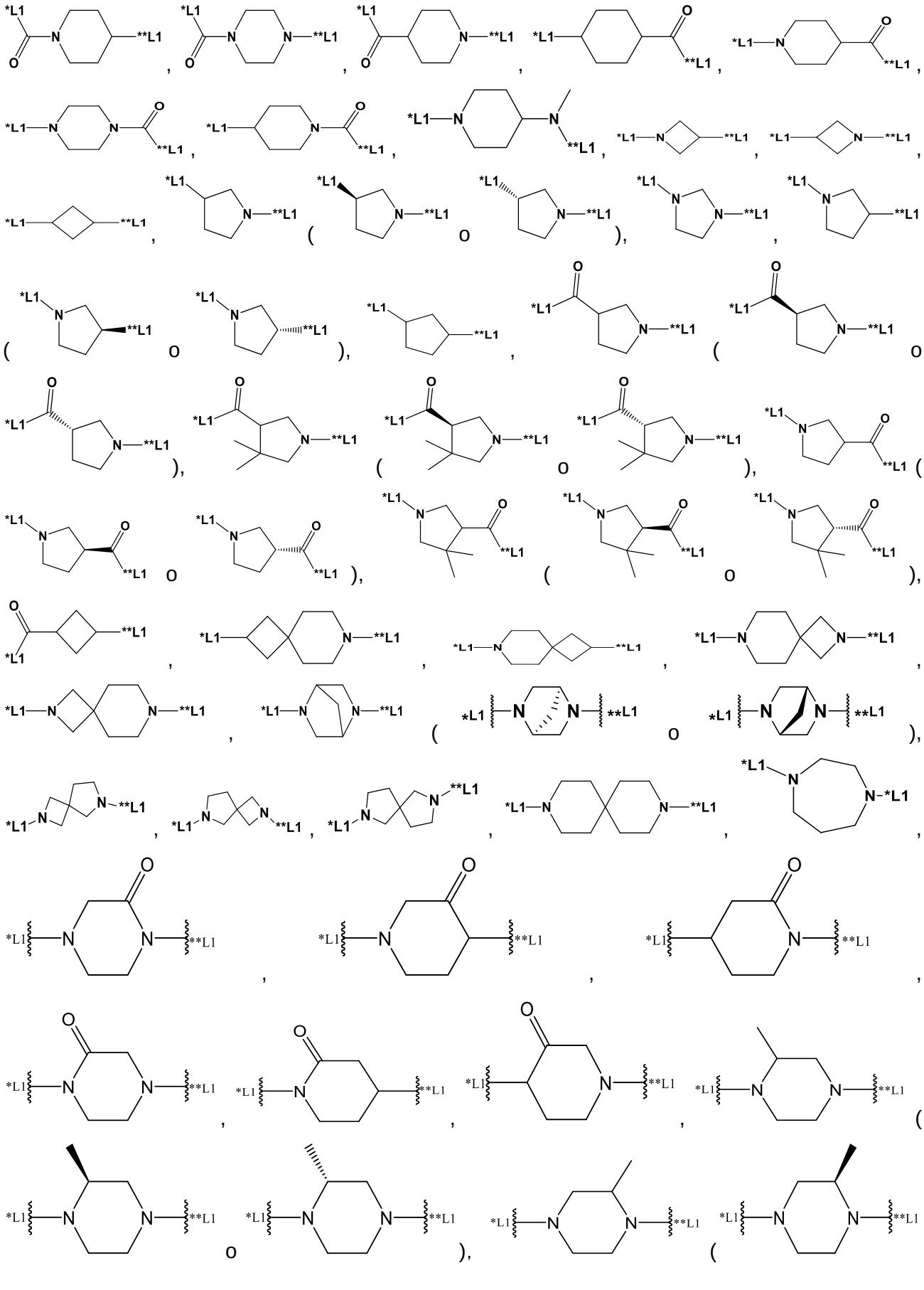
y se sustituye de una forma opcional con por lo menos un R^{L1c};

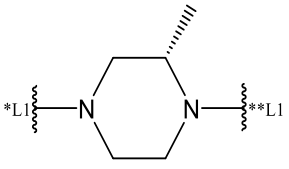
[0278] cada uno de dichos R^{L1c} es de una forma independiente oxo (=O), F, Cl, Br, I, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo,

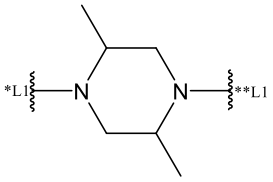
pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros; cada uno de dichos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 12 miembros se sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{Lca},R^{Lca} es de una forma independiente oxo (=O), F, Cl, Br, I, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros; odos R^{L1c} junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, dicho anillo comprende 0, 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de F, Cl, Br, I, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo;

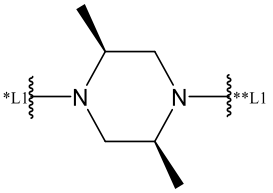
[0279] R^a se selecciona a partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, cada uno de dichos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno, hidroxilo, -F, -Cl, -Br, -I, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros; preferiblemente, L^1 se selecciona a partir de -O-, -N(CH_3)-,

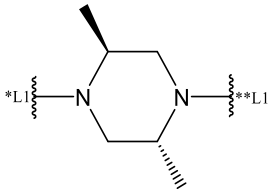


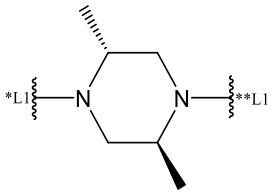


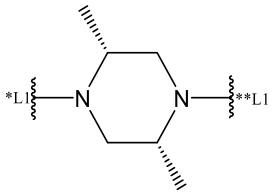

*L1
N
N
**L1

o), 
*L1
N
N
**L1

(
*L1
N
N
**L1

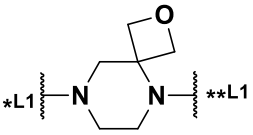
, 
*L1
N
N
**L1

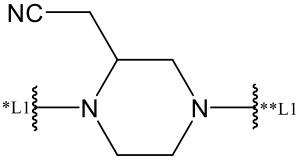
, 
*L1
N
N
**L1

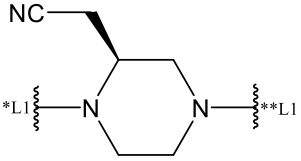

*L1
N
N
**L1

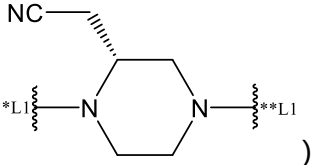
o), 
*L1
N
N
**L1

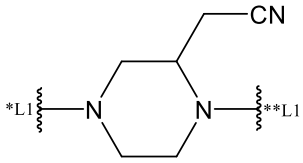
, 
*L1
N
N
**L1

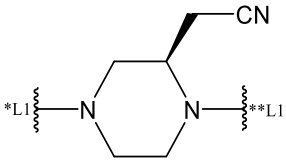
, 
O
*L1
N
N
**L1

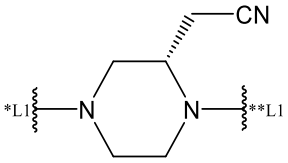
, 
NC
*L1
N
N
**L1

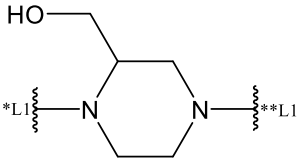
(
NC
*L1
N
N
**L1

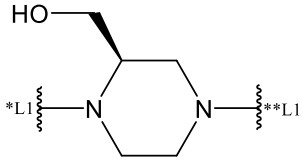
o 
NC
*L1
N
N
**L1

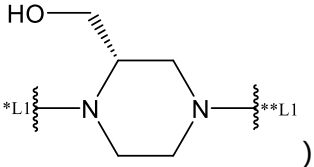
), 
CN
*L1
N
N
**L1

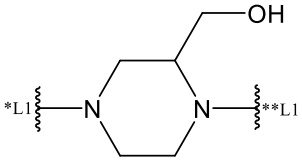
(
CN
*L1
N
N
**L1

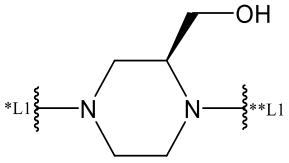
o 
CN
*L1
N
N
**L1

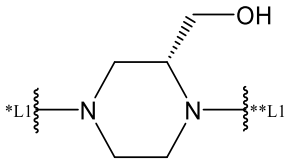
), 
HO
*L1
N
N
**L1

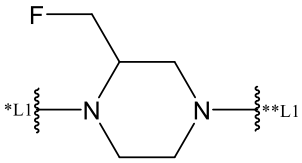
(
HO
*L1
N
N
**L1

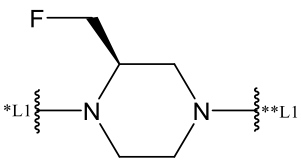
o 
HO
*L1
N
N
**L1

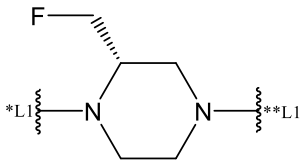
), 
OH
*L1
N
N
**L1

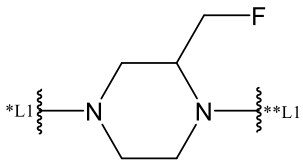
(
OH
*L1
N
N
**L1

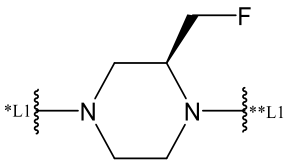
o 
OH
*L1
N
N
**L1

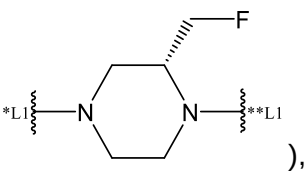
), 
F
*L1
N
N
**L1

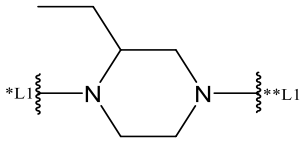
(
F
*L1
N
N
**L1

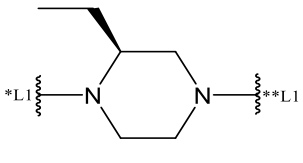
o 
F
*L1
N
N
**L1

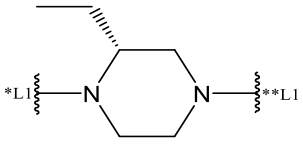
), 
F
*L1
N
N
**L1

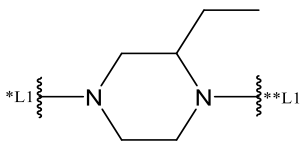
(
F
*L1
N
N
**L1

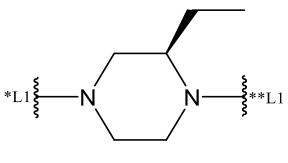
o 
F
*L1
N
N
**L1

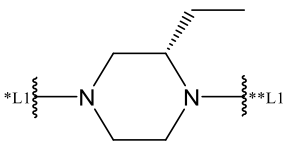
), 
*L1
N
N
**L1

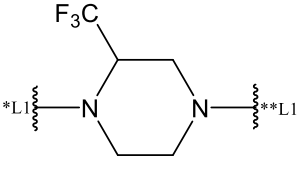
(
*L1
N
N
**L1

o 
*L1
N
N
**L1

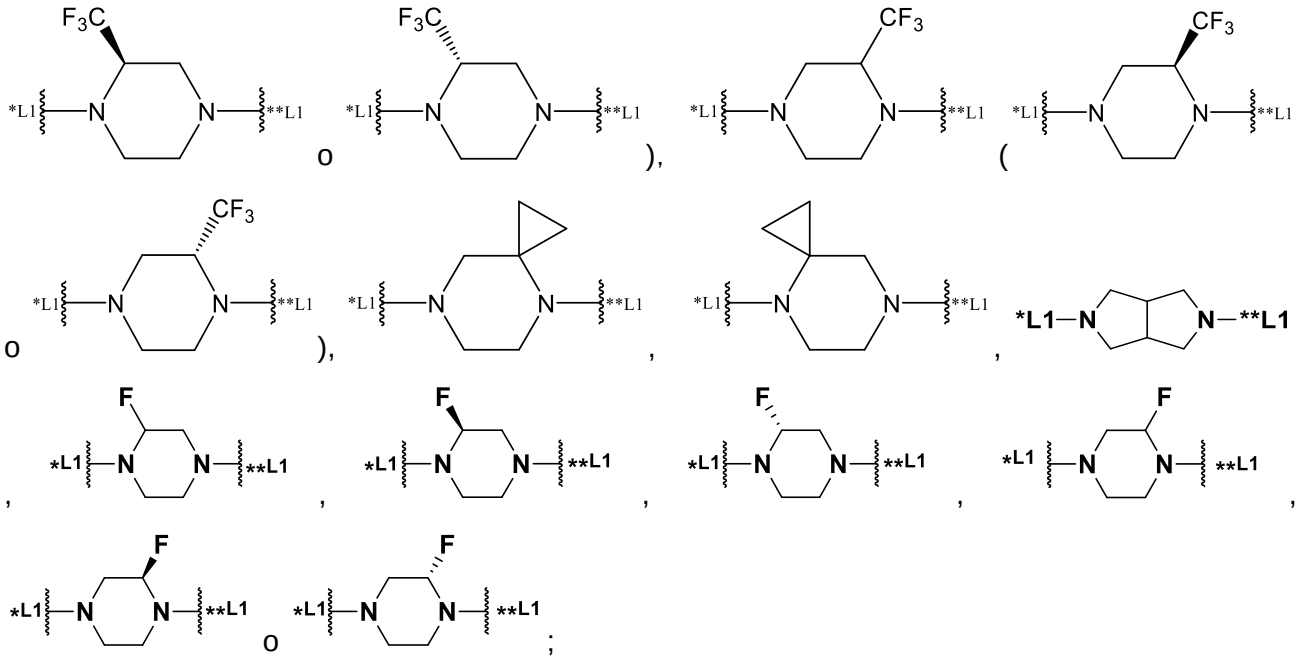
) , 
*L1
N
N
**L1

(
*L1
N
N
**L1

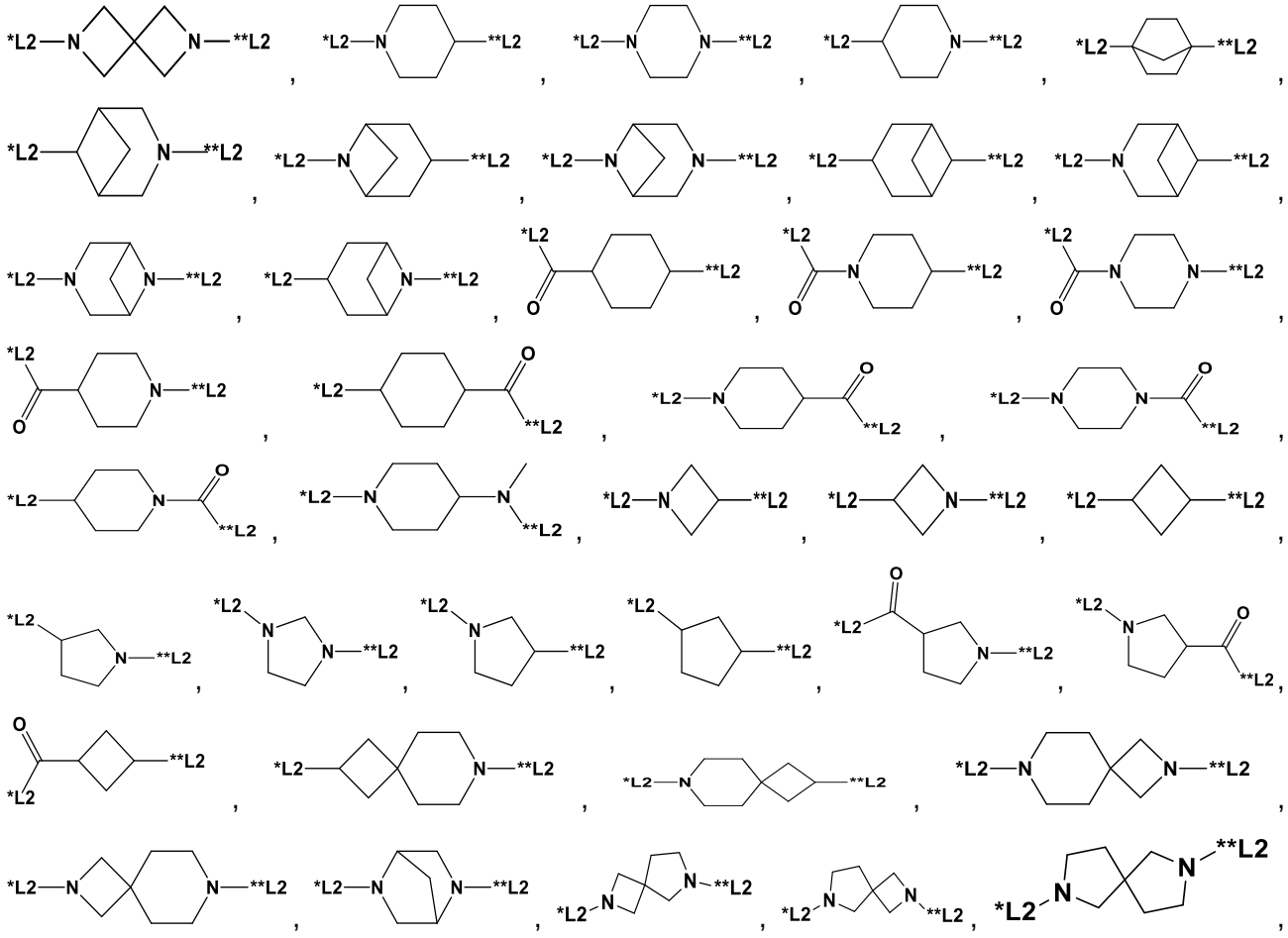
o 
*L1
N
N
**L1

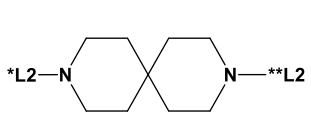
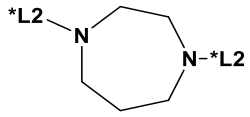
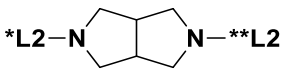
), 
F3C
*L1
N
N
**L1

(

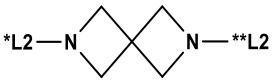
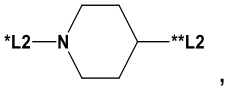
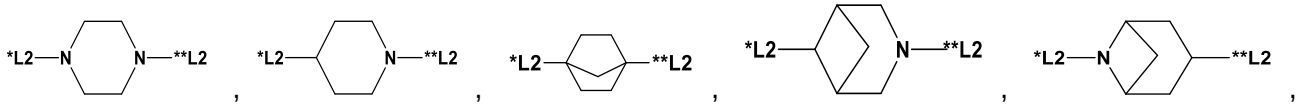


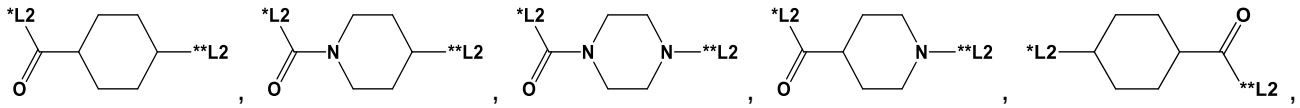
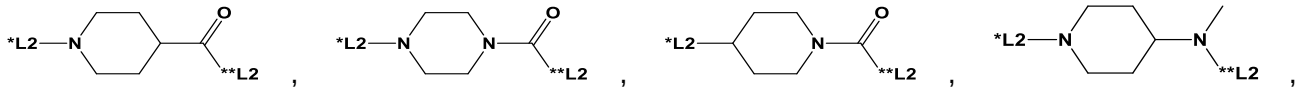
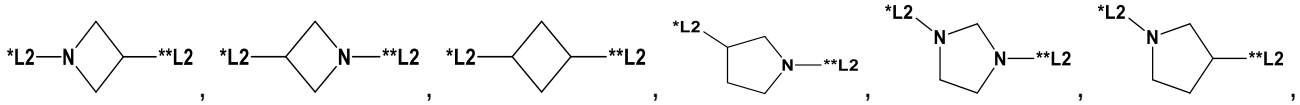
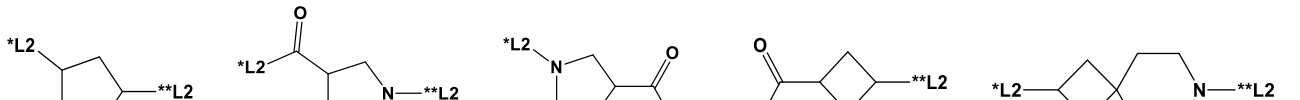
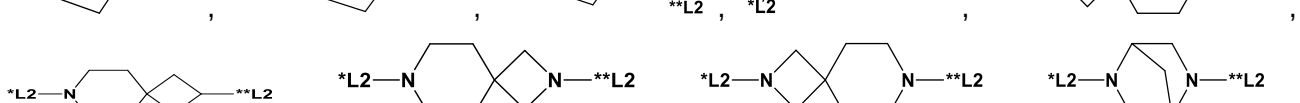
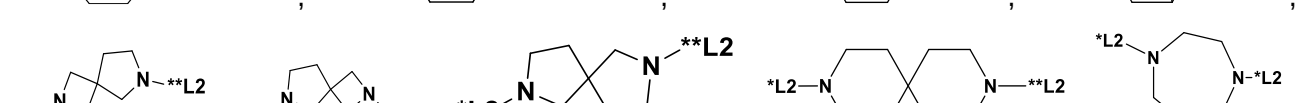
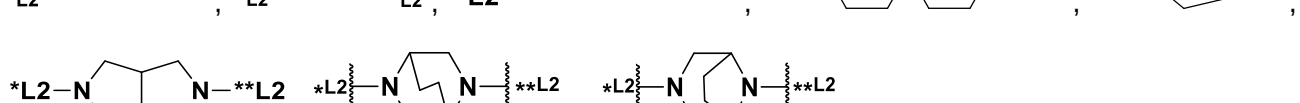
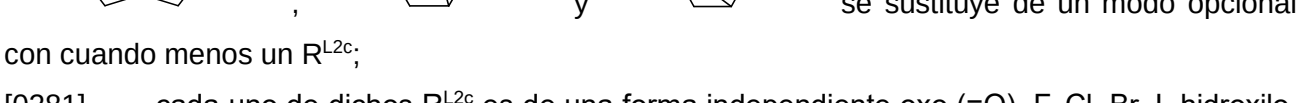
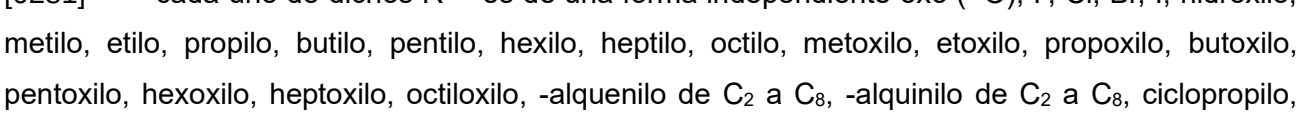
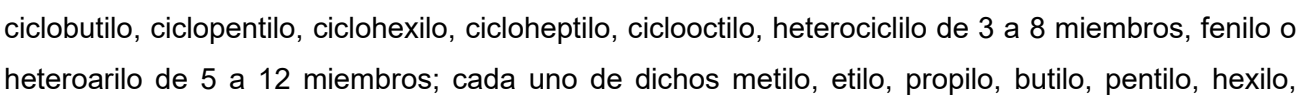
[0280] en donde L^2 se selecciona a partir de -O-, -N(R^a)-,



o

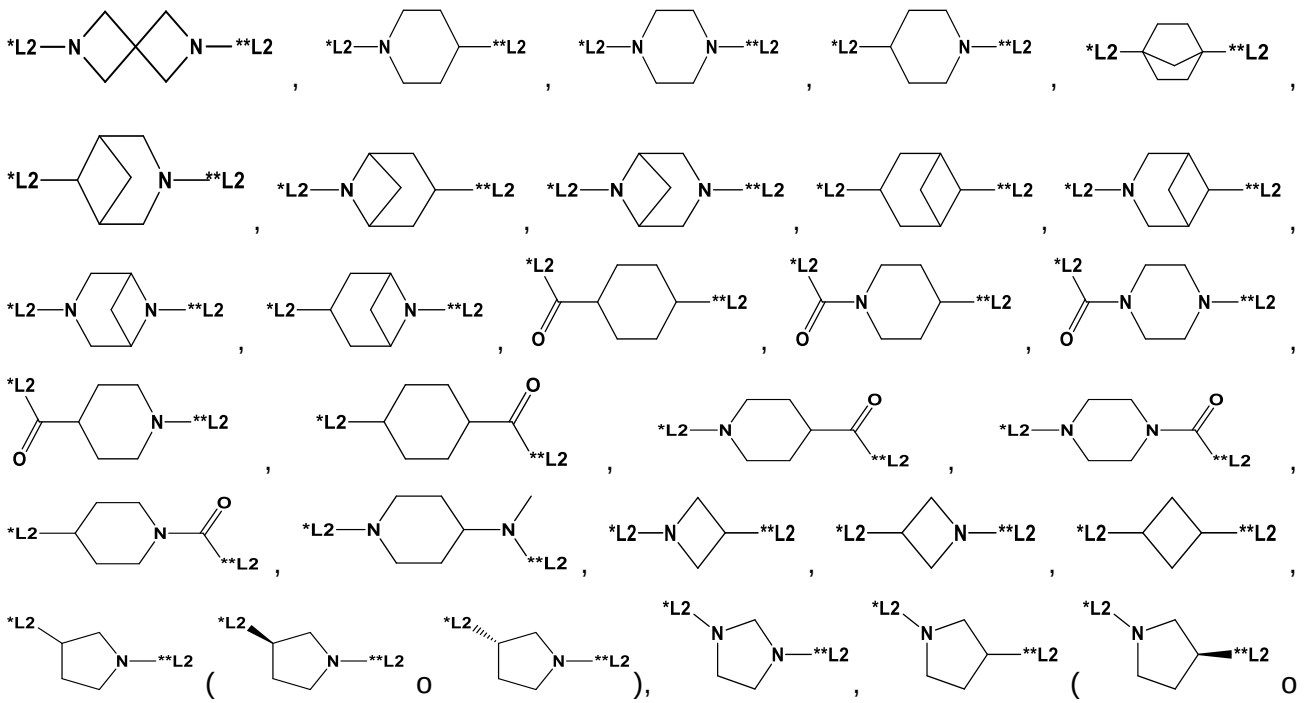
; en donde cada uno de dichos


,


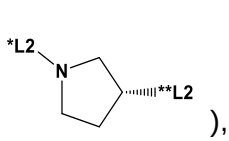
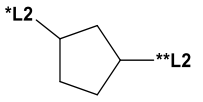
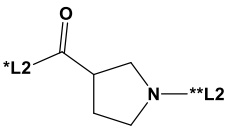
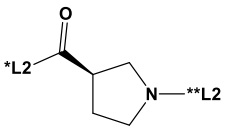
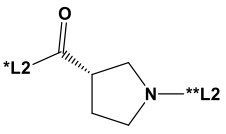










y se sustituye de un modo opcional con cuando menos un R^{L2c};

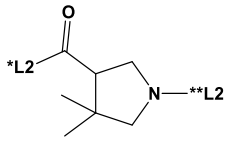
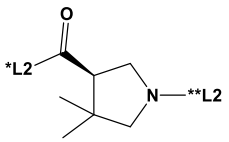
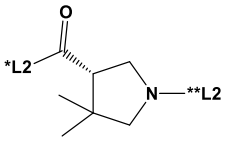
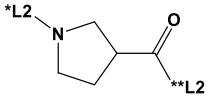
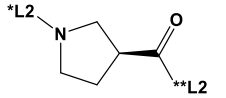
[0281] cada uno de dichos R^{L2c} es de una forma independiente oxo (=O), F, Cl, Br, I, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros; cada uno de dichos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo y heteroarilo de 5 a 12 miembros se

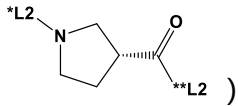
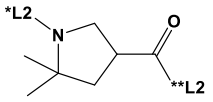
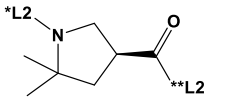
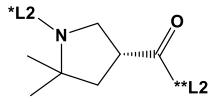
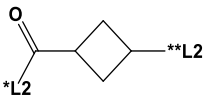
sustituye de un modo opcional con por lo menos un R^{Lca},R^{Lca} es de una forma independiente oxo (=O), F, Cl, Br, I, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros; o dos R^{L2c} junto con los átomos de carbono con los que están unidos, forman un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, dicho anillo comprende 0, 1, 2 o 3 heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, oxígeno o azufre; dicho anillo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de F, Cl, Br, I, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, u octilo;

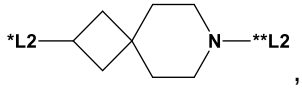
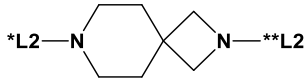
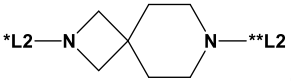
[0282] R^a se selecciona a partir de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, cada uno de dichos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo se sustituye de un modo opcional con por lo menos un sustituyente de halógeno, hidroxilo, -F, -Cl, -Br, -I, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, octiloxilo, -alquenilo de C_2 a C_8, -alquinilo de C_2 a C_8, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, heterociclilo de 3 a 8 miembros, fenilo o heteroarilo de 5 a 12 miembros; preferiblemente L^2 se selecciona a partir de -O-, -N(CH_3)-,



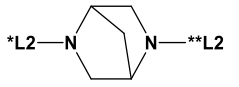
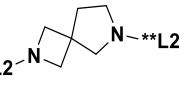
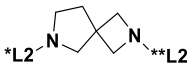

),  ,  , ( o ),

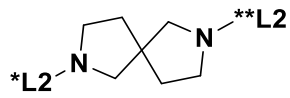
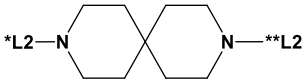
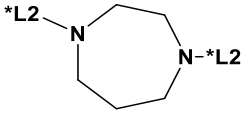
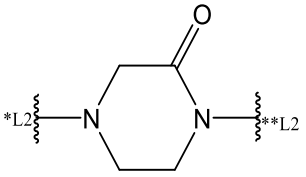
 , ( o ),  , ( o

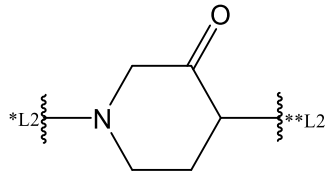
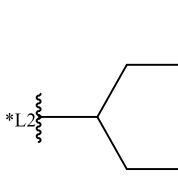
),  , ( o ),  ,

 ,  ,  ,  ,

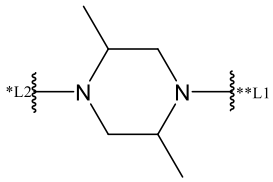
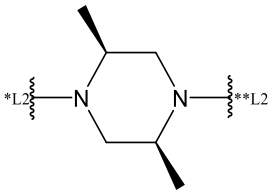
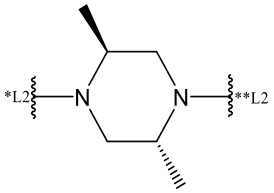
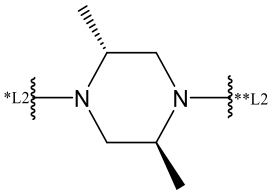
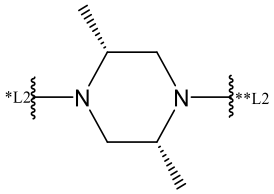
5

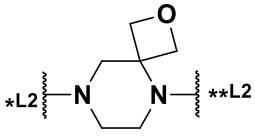
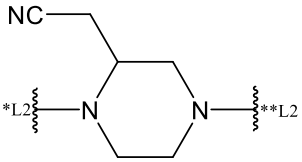
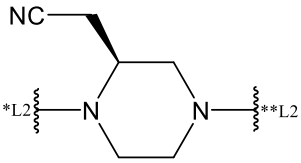
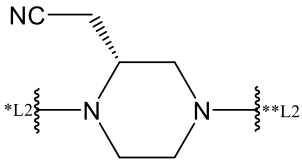
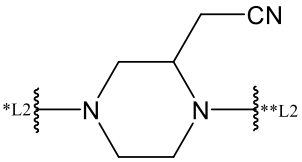
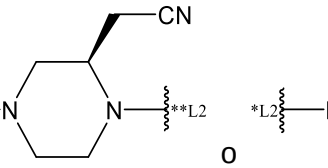
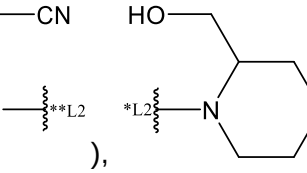
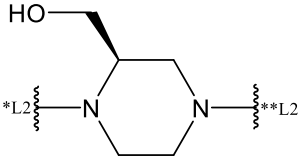
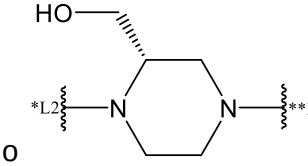
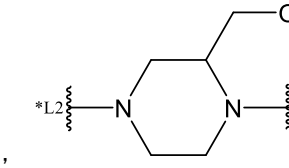
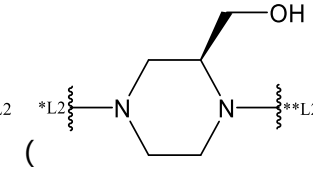
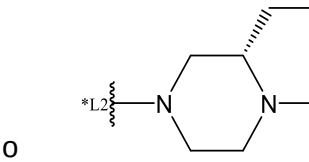
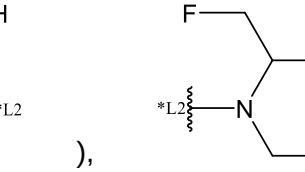
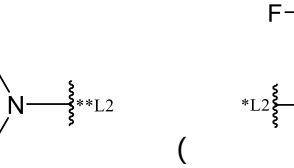
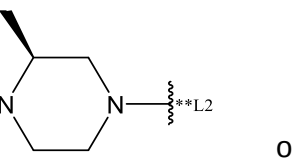
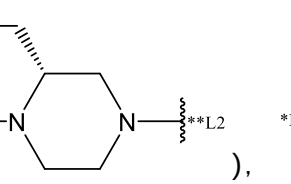
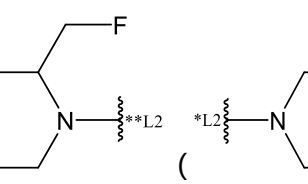
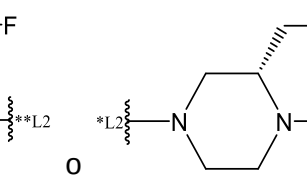
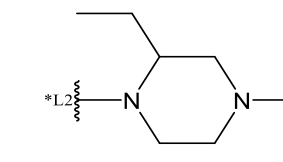
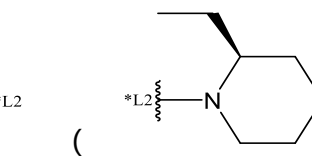
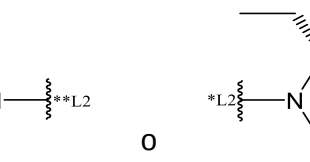
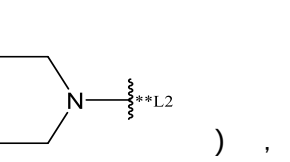
 ( o ),  ,  ,

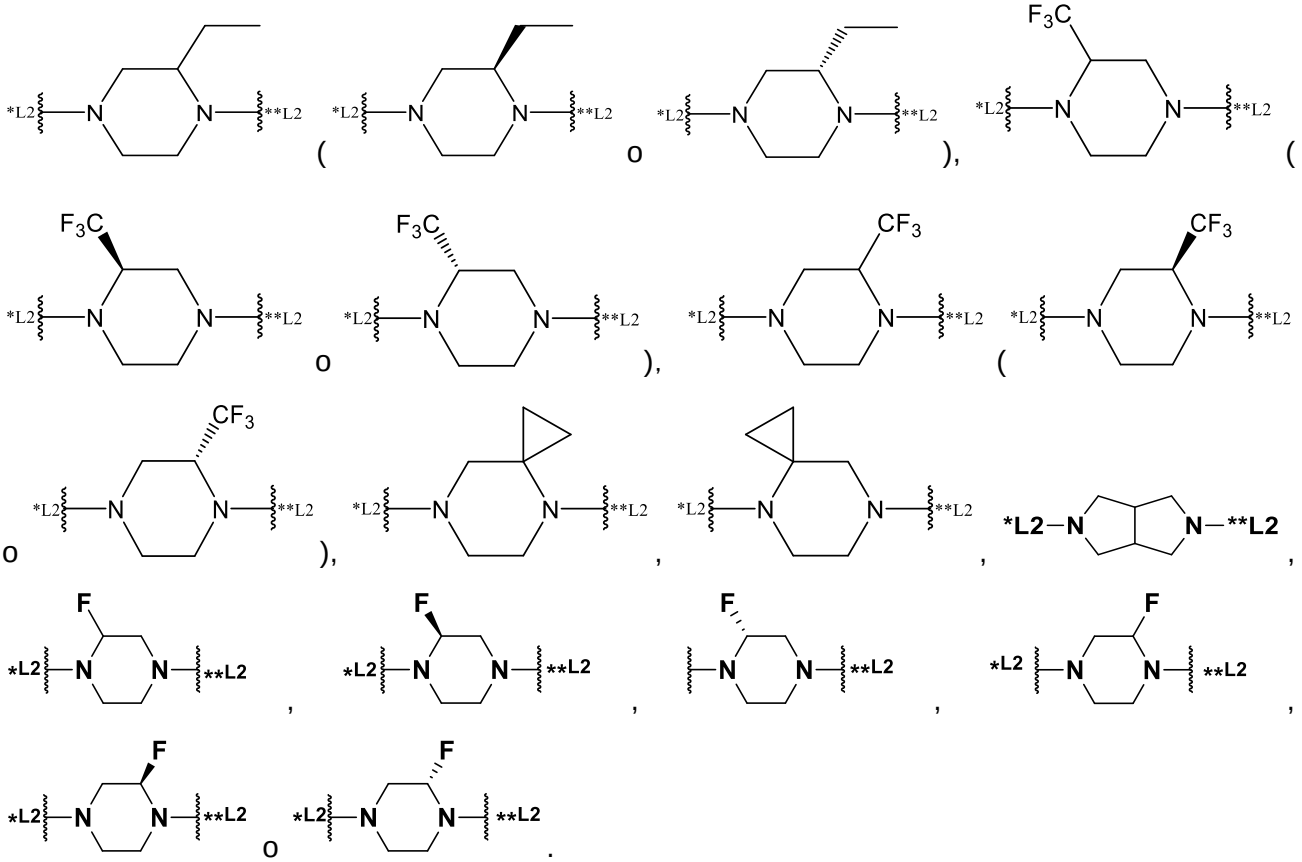
 ,  ,  ,  ,

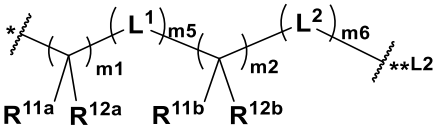
 ,  , ,

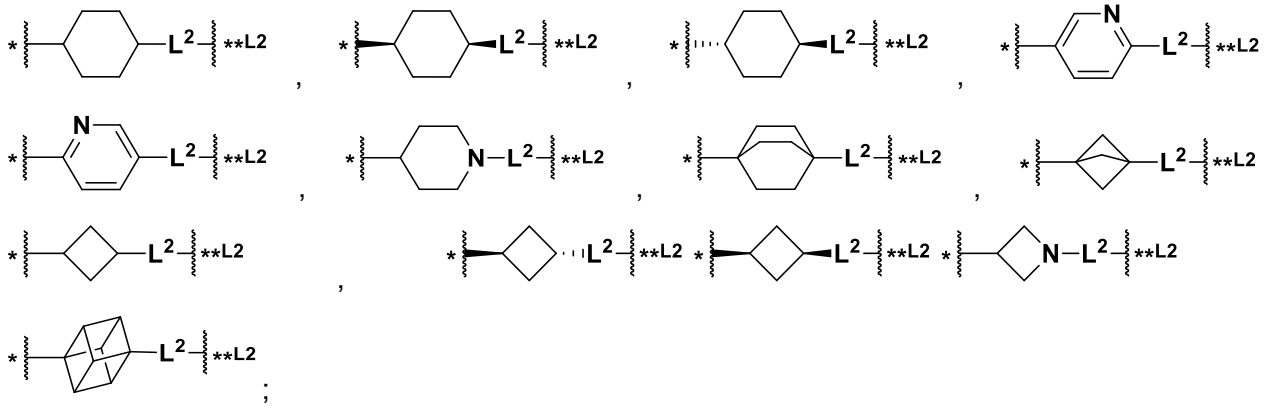
10), (o)

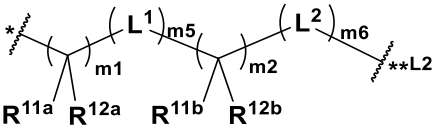
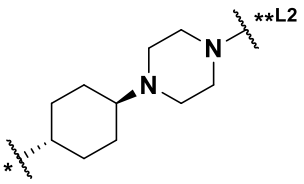






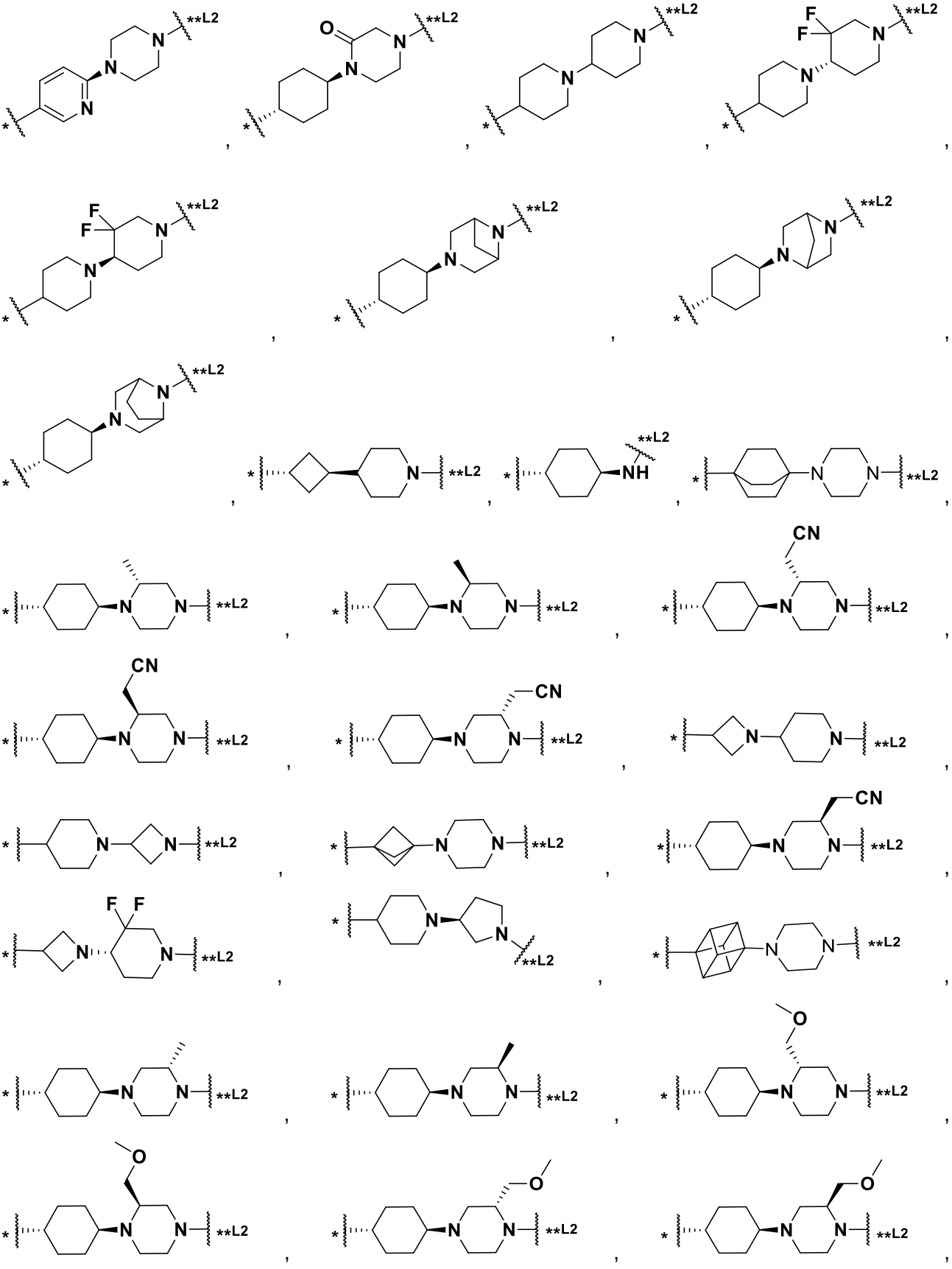
























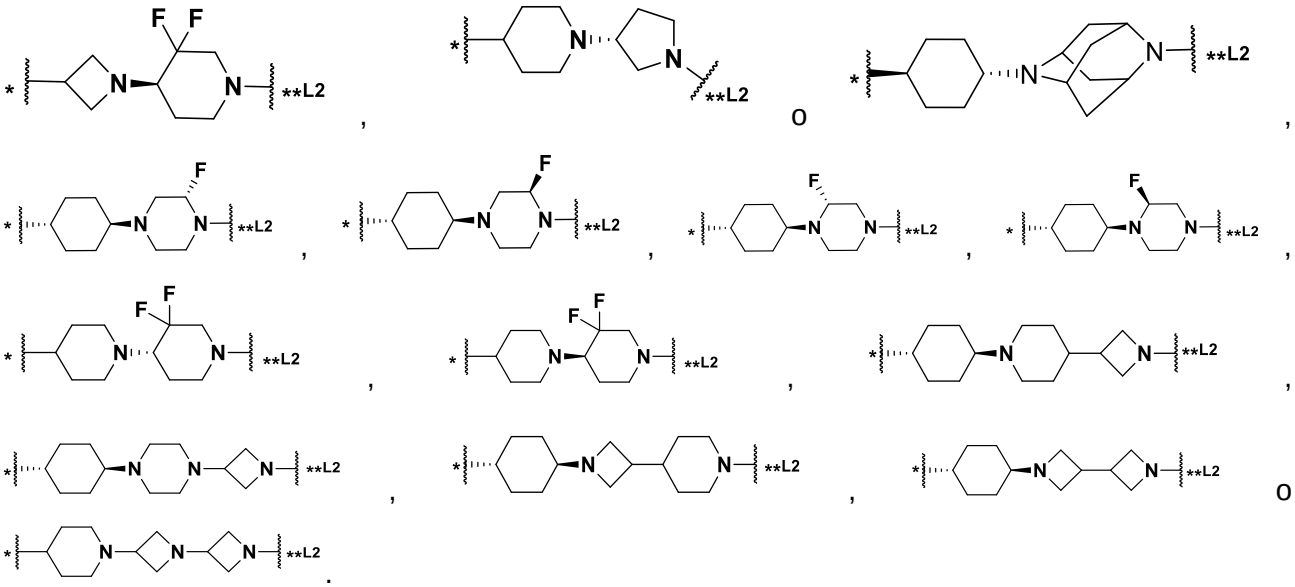


[0283] Aún más preferiblemente, la fracción  es



más preferiblemente, la fracción  es  ,





Descripción Detallada de la Invención

[0284] Los siguientes términos tienen los significados que se indican a lo largo de la memoria descriptiva:

[0285] Tal como se usan en el presente documento, e incluso en los aspectos adjuntos, las formas en el singular de las palabras tales como "un", "una" y "el", incluyen sus correspondientes referencias en el plural a menos que el contexto lo dicte claramente de alguna otra forma.

[0286] El término "o" se utiliza para significar, y se utiliza indistintamente con, el término "y/o" a menos que el contexto lo dicte claramente de alguna otra forma.

[0287] El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo que se selecciona a partir de los grupos de hidrocarburos saturados lineales y ramificados que comprenden de 1 a 18, tal como de 1 a 12, además tal como de 1 a 10, todavía además tal como de 1 a 8, o de 1 a 6, o de 1 a 4, átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos alquilo que comprenden de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo de C_1 a C_6) incluyen, pero no se limitan a, los grupos metilo, etilo, 1-propilo o n-propilo ("n-Pr"), 2-propilo o isopropilo ("i-Pr"), 1-butilo o n-butilo ("n-Bu"), 2-metil-1-propilo o isobutilo ("i-Bu"), 1-metilpropilo o s-butilo ("s-Bu"), 1, 1-dimetiletilo o t-butilo ("t-Bu"), 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2, 3-dimetil-2-butilo y 3, 3-dimetil-2-butilo.

[0288] El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo que se selecciona a partir de los grupos hidrocarburos cíclicos saturados, que comprenden los grupos monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, bicíclicos y tricíclicos), los que incluyen cicloalquilo fusionado, puenteado o espiro. En una modalidad, dicho "cicloalquilo" es cualquiera de "-cicloalquilo de C_3 a C_8", "-cicloalquilo de C_3 a C_{12}", "ciclopropilo", "ciclobutilo", "ciclopentilo", "ciclohexilo", "cicloheptilo" o "ciclooctilo" como se

describen en la memoria descriptiva o en las reivindicaciones.

[0289] El término "arilo" que se utiliza solo o en combinación con otros términos se refiere a un grupo que se selecciona a partir de:

[0290] anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, fenilo;

[0291] sistemas de anillos bicíclicos, tales como sistemas de anillos bicíclicos de 7 a 12 miembros, en donde por lo menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftilo e indanilo; y

[0292] sistemas de anillos tricíclicos tales como sistemas de anillos tricíclicos de 10 a 15 miembros en donde por lo menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluorenilo.

[0293] En una modalidad, dicho "arilo" es cualquiera de "arilo de C_6 a C_{12}" como se describe en la memoria descriptiva o en las reivindicaciones.

[0294] Los términos "anillo de hidrocarburo aromático" y "arilo" se utilizan de una forma intercambiable en toda la divulgación del presente documento. En algunas modalidades, un anillo de hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico tiene de 5 a 10 átomos de carbono formadores de anillos (es decir, arilo de C_5 a C_{10}). Los ejemplos de un anillo de hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naft-1-ilo, naft-2-ilo, antracenilo, fenantrenilo y similares. En algunas modalidades, el anillo de hidrocarburo aromático es un anillo de naftaleno (naft-1-ilo o naft-2-ilo) o un anillo de fenilo. En algunas modalidades, el anillo de hidrocarburo aromático es un anillo de fenilo.

[0295] El término "aril-alquilo-" se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que está sustituido por un grupo arilo. Los ejemplos de un grupo aril-alquilo incluyen aril-alquilo de C_1 a C_8, tal como feniletilo, o fenilmetilo (bencilo).

[0296] El término "heteroarilo" se refiere a un grupo que se selecciona a partir de:

[0297] anillos monocíclicos aromáticos de 5, 6 o 7 miembros que comprenden por lo menos un heteroátomo, por ejemplo, de 1 a 4, o, en algunas modalidades, de 1 a 3, en algunas modalidades, de 1 a 2, heteroátomos, que se seleccionan a partir de nitrógeno (N), azufre (S) y oxígeno (O), en donde los átomos del anillo restantes son de carbono;

[0298] anillos bicíclicos de 7 a 12 miembros que comprenden por lo menos un heteroátomo, por ejemplo, de 1 a 4, o, en algunas modalidades, de 1 a 3, o, en otras modalidades, 1 o 2, heteroátomos, que se seleccionan a partir de N, O y S, en donde los átomos del anillo restantes son de carbono, y en donde por lo menos un anillo es aromático y está presente por lo menos un heteroátomo en el anillo aromático; y

[0299] anillos tricíclicos de 11 a 14 miembros que comprenden por lo menos un heteroátomo, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas modalidades, de 1 a 3, o, en otras modalidades, 1 o 2, heteroátomos, que se seleccionan a partir de N, O y S, en donde los átomos del anillo restantes son

de carbono, y en donde por lo menos un anillo es aromático y está presente por lo menos un heteroátomo en un anillo aromático.

[0300] En una modalidad, dicho "heteroarilo" es cualquiera de "heteroarilo de 5 a 12 miembros", "heteroarilo de 5 miembros", "heteroarilo de 6 miembros", "heteroarilo de 7 miembros", "heteroarilo de 8 miembros", "heteroarilo de 9 miembros", "heteroarilo de 10 miembros", "heteroarilo de 11 miembros" o "heteroarilo de 12 miembros" como se describen en la memoria descriptiva o en las reivindicaciones.

[0301] Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede a 1, esos heteroátomos no están adyacentes entre sí. En algunas modalidades, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es mayor de 2. En algunas modalidades, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor de 1. Cuando el grupo heteroarilo contiene más de un miembro del anillo de heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los átomos de nitrógeno en el anillo del grupo heteroarilo se pueden oxidar para formar N-óxidos. El término "heteroarilo enlazado a C" tal como se usa en el presente documento significa que el grupo heteroarilo está conectado a la molécula central por un enlace de un átomo de C del anillo de heteroarilo.Los términos "anillo heterocíclico aromático" y "heteroarilo" se utilizan de una forma intercambiable a lo largo de toda la presente divulgación. En algunas modalidades, un anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico tiene 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros formadores de anillos en donde 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo de heteroátomos se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno (N), azufre (S) y oxígeno (O) y los miembros restantes del anillo son de carbono. En algunas modalidades, el anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico es un anillo monocíclico o bicíclico que comprende 1 o 2 miembros del anillo de heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno (N), azufre (S) y oxígeno (O). En algunas modalidades, el anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, que es monocíclico y que tiene 1 o 2 miembros del anillo de heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno (N), azufre (S) y oxígeno (O). En algunas modalidades, el anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico es un anillo de heteroarilo de 8 a 10 miembros, que es bicíclico y que tiene 1 o 2 miembros del anillo de heteroátomos que se seleccionan cada uno de una forma independiente a partir de nitrógeno, azufre y oxígeno.

[0302] "Heterociclilo", "heterociclo" o "heterocíclico" son intercambiables y se refieren a un grupo heterociclilo no aromático que comprende uno o más heteroátomos que se seleccionan a partir de nitrógeno, oxígeno o de un modo opcional azufre oxidado como miembros del anillo, en donde los miembros restantes del anillo son de carbono, los que incluyen un anillo monocíclico, fusionado, puenteado y espiro, es decir, que contiene heterociclilo monocíclico, heterociclilo

puenteado, espiro heterociclilo y los grupos heterocíclicos fusionados. El término "azufre oxidado de un modo opcional" que se utiliza en el presente documento se refiere a S, SO o SO_2.

[0303] Los compuestos que se dan a conocer en el presente documento pueden contener un centro asimétrico y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros.

[0304] Los "enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Cuando los compuestos que se describen en el presente documento poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diaestereómeros. Los enantiómeros y los diaestereómeros caen dentro de la clase más amplia de los estereoisómeros. Se pretende incluir todos los posibles estereoisómeros como los enantiómeros resueltos sustancialmente puros, las mezclas racémicas de los mismos, así como las mezclas de diaestereómeros. Se pretende que se incluyan todos los estereoisómeros de los compuestos que se describen en el presente documento y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. A menos que se mencione de una forma específica de alguna otra forma, la referencia a un isómero se aplica a cualquiera de los posibles isómeros. Siempre que no se especifique la composición isomérica, se incluyen todos los isómeros posibles.

[0305] El término "sustancialmente puro" tal como se utiliza en el presente documento significa que el estereoisómero objetivo no contiene más del 35 por ciento, tal como no más del 30 por ciento, además tal como no más del 25 por ciento, incluso además tal como no más del 20 por ciento, en peso del cualquier otro estereoisómero o estereoisómeros. En algunas modalidades, el término "sustancialmente puro" significa que el estereoisómero objetivo no contiene más del 10 por ciento, por ejemplo, no más del 5 por ciento, tal como no más del 1 por ciento, en peso del cualquier otro estereoisómero o estereoisómeros.

[0306] Cuando los compuestos que se dan a conocer en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos, a menos que se especifique de alguna otra forma, dichos dobles enlaces están destinados a incluir los isómeros geométricos E y Z.

[0307] Cuando los compuestos que se describen en el presente documento contienen un grupo ciclohexilo o ciclobutilo disustituido, los sustituyentes que se encuentran en el anillo de ciclohexilo o ciclobutilo pueden adoptar las formaciones *cis* y *trans*. La formación *cis* significa que ambos sustituyentes se encuentran en el lado superior de las 2 colocaciones de sustituyentes en el carbono, mientras que *trans* significaría que están en los lados opuestos.

[0308] Puede ser conveniente separar los productos de reacción unos de los otros y/o de los materiales de partida.

[0309] El producto deseado de cada paso o serie de pasos se separa y/o se purifica (en lo sucesivo se separa) hasta el grado deseado de homogeneidad por medio de las técnicas comunes en la materia. Por lo general, tales separaciones implican extracción multifásica, cristalización de un

disolvente o mezcla de disolvente, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos, los que incluyen, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión de tamaños; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía de líquidos de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; lecho móvil simulado ("SMB", por sus siglas en inglés) y cromatografía de preparación en capa fina o gruesa, así como las técnicas de cromatografía de capa fina y de evaporación instantánea a pequeña escala. Una persona con experiencia en la materia aplicará las técnicas más probables para lograr la separación deseada."Diaestereómeros" se refiere a los estereoisómeros de un compuesto con dos o más centros quirales pero que no son imágenes especulares entre sí. Las mezclas diaestereoméricas se pueden separar en sus diaestereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físico-químicas por medio de los métodos que son bien conocidos por las personas que tienen experiencia en la técnica, tales como la cromatografía y/o la cristalización fraccionaria. Los enantiómeros se pueden separar por medio de la conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diaestereomérica a través de su reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o un cloruro de ácido de Mosher), por medio de la separación de los diaestereómeros y por medio de la conversión (por ejemplo, hidrolización) de los diaestereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también se pueden separar por medio del uso de una columna quiral de HPLC.Por "sales farmacéuticamente aceptables" se entiende aquellas sales que, dentro del alcance de un buen criterio médico, son adecuadas para usarse en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales inferiores sin una toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación de beneficio/riesgo razonable. Una sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos que se dan a conocer en el presente documento, o por separado por medio de la reacción de la función de la base libre con un ácido orgánico adecuado o por medio de la reacción del grupo ácido con una base adecuada.

[0310] Además, si un compuesto que se describe en el presente documento se obtiene como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener por medio de la basificación de una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, tal como una sal de adición farmacéuticamente aceptable, por medio de la disolución de la base libre en un disolvente orgánico adecuado y/o agua y por medio del tratamiento de la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para la preparación de las sales de adición de ácido a partir de los compuestos básicos. Las personas que tienen experiencia en la técnica reconocerán varias metodologías sintéticas que se pueden usar sin una experimentación indebida para la preparación de las sales de adición no tóxicas farmacéuticamente aceptables.

[0311] Como se define en el presente documento, "una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" incluye las sales de por lo menos un compuesto de la fórmula (I) y las sales de los estereoisómeros del compuesto de la fórmula (I), tales como las sales de enantiómeros y/o las sales de diaestereómeros.

[0312] Los términos "administración", "administrar", "tratar" y "tratamiento" en el presente documento, cuando se aplican a un animal, humano, sujeto experimental, célula, tejido, órgano o fluido biológico, significan el contacto de un producto farmacéutico, terapéutico, agente de diagnóstico o composición exógena con el animal, humano, sujeto, célula, tejido, órgano o fluido biológico. El tratamiento de una célula abarca el contacto de un reactivo con la célula, así como el contacto de un reactivo con un fluido, en donde el fluido está en contacto con la célula. El término "administración" y "tratamiento" también significa los tratamientos *in vitro* y *ex vivo*, por ejemplo, de una célula, por medio de un reactivo, diagnóstico, el compuesto de enlace, o por medio de otra célula. El término "sujeto" en el presente documento incluye cualquier organismo, preferiblemente un animal, más preferiblemente un mamífero (por ejemplo, rata, ratón, perro, gato y conejo) y muy preferiblemente un ser humano.

[0313] El término "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del ingrediente activo, tal como un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para el tratamiento de una enfermedad, o por lo menos de uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o de un trastorno, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o síntoma. La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar con el compuesto, la enfermedad, el trastorno y/o los síntomas de la enfermedad o del trastorno, la gravedad de la enfermedad, trastorno y/o síntomas de la enfermedad o del trastorno, la edad del sujeto que se vaya a tratar y/o el peso del sujeto que se vaya a tratar. Una cantidad apropiada en cualquier caso dado puede ser evidente para las personas que tienen experiencia en la técnica o se puede determinar por medio de los experimentos de rutina. En algunas modalidades, "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad de por lo menos un compuesto y/o por lo menos un estereoisómero del mismo, y/o por lo menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se da a conocer en el presente documento eficaz para "tratar" como se define anteriormente, una enfermedad o un trastorno en un sujeto. En el caso de la terapia de combinación, la "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad total de los objetos combinados para el tratamiento eficaz de una enfermedad, un trastorno o una afección.

[0314] La composición farmacéutica que comprende el compuesto que se da a conocer en el presente documento se puede administrar por la vía oral, por inhalación, o administración rectal, parenteral o tópica a un sujeto que lo necesite. Para la administración oral, la composición farmacéutica puede ser una formulación sólida regular tal como tabletas, polvo, gránulos, cápsulas

y similares, una formulación líquida tal como una suspensión en agua o aceite u otra formulación líquida tal como jarabe, solución, suspensión o similar; para la administración parenteral, la composición farmacéutica puede ser una solución, solución en agua, concentrado de suspensión en aceite, polvo liofilizado o similar. Preferiblemente, la formulación de la composición farmacéutica se selecciona a partir de una tableta, tableta recubierta, cápsula, supositorio, aerosol nasal o inyección, más preferiblemente tableta o cápsula. La composición farmacéutica puede ser una administración de una sola unidad con una dosis precisa. Además, la composición farmacéutica puede comprender además ingredientes activos adicionales.

[0315] Todas las formulaciones de la composición farmacéutica que se da a conocer en el presente documento se pueden producir por medio de los métodos convencionales en el campo farmacéutico. Por ejemplo, el ingrediente activo se puede mezclar con uno o más excipientes, para hacer luego la formulación deseada. El "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a los portadores farmacéuticos convencionales adecuados para la formulación farmacéutica deseada, por ejemplo: un diluyente, un vehículo tal como agua, varios disolventes orgánicos, etc., un relleno tal como almidón, sacarosa, etc., un aglutinante tal como los derivados de celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona (PVP); un agente humectante tal como glicerol; un agente desintegrador tal como agar, carbonato de calcio y bicarbonato de sodio; un potenciador de la absorción tal como un compuesto de amonio cuaternario; un tensioactivo tal como hexadecanol; un portador de absorción tal como caolín y arcilla de jabón; un lubricante tal como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, glicol de polietileno, etc. Además, la composición farmacéutica comprende además otros excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como un agente descentralizado, un estabilizante, un espesante, un agente complejante, un agente regulador, un potenciador de permeación, un polímero, aromáticos, un edulcorante y un colorante.

[0316] El término "enfermedad" se refiere a cualquier enfermedad, malestar, trastorno, síntomas o indicaciones, y puede ser intercambiable con el término "trastorno" o "afección".

[0317] A lo largo de esta memoria descriptiva y de los aspectos que siguen, a menos que el contexto lo requiera de alguna otra forma, el término "comprende", y sus variaciones tales como "comprenden" y "comprendiendo" tienen la intención de especificar la presencia de las características a partir de entonces, pero no excluyen la presencia o adición de una o más características. Cuando se utiliza en el presente documento, el término "comprende" se puede sustituir por el término "contiene",

[0318] "incluye" o, a veces, "tiene".

[0319] A lo largo de esta memoria descriptiva y de los aspectos que siguen, el término "C_{n-m}" indica un intervalo que incluye los puntos finales, en donde n y m son números enteros e indican el número de átomos de carbono. Los ejemplos incluyen C_{1-8}, C_{1-6} y similares.

[0320] A menos que se definan de una forma específica en otra parte de este documento, todos los demás términos técnicos y científicos que se utilizan en el presente documento tienen el significado entendido por lo regular por una persona con una experiencia ordinaria en la técnica a la que pertenece esta invención.

[0321] **ABREVIATURAS**

$(Boc)_2O$	Dicarbonato de di-terbutilo
Ac_2O	Anhídrido acético
AcOH	Ácido acético
DCM	Diclorometano
DIEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
EA	Acetato de etilo
EA, EtOAc	Acetato de etilo
EDC	Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EDCI	Clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Eq.	Equivalentes
Et_3N, TEA	Trietilamina
EtOH	Etanol
Fe	Hierro

HATU	Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4, 5-b]piridinio
Hcl	Ácido clorhídrico
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
$NaBH_4$	Borohidruro de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
$Pd(dppf)Cl_2$	[1, 1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
$Pd(OAc)_2$	Acetato de paladio(II)
PE	Éter de petróleo
PreP-HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución de preparación
Prep-TCL	Cromatografía en capa fina de preparación
Rt	Temperatura ambiente
t-BuONO	Nitrito de terbutilo
AFC	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMSCN	Cianuro de trimetilsililo
Tol	Tolueno

[0322] **Ejemplos**

[0323] Los ejemplos que figuran a continuación pretenden ser puramente de ejemplo y no se deben considerar limitantes de ninguna manera. Se han hecho esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números que se utilizan (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique de alguna otra forma, la temperatura es de grados centígrados. Los reactivos se compraron a proveedores comerciales como Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Pharmablock, Bidepharm o TCI, y se utilizaron sin purificación adicional a menos que se indique de alguna otra forma. A menos que se indique de alguna otra forma, las reacciones que se exponen a continuación se llevaron a cabo bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado en disolventes anhidros; los matraces de reacción estaban equipados con tabiques de goma para la introducción de sustratos y los reactivos a través de una jeringa; y la cristalería se secaba al horno y/o se secaba con calor.

[0324] Los espectros de ^{1}H de RMN se registraron en instrumentos Agilent que operaban a 400 MHz o 500 MHz. Los espectros ^{1}H de RMN se obtuvieron a través del uso de la $CDCl_3$, CD_2Cl_2, CD_3OD, D_2O, d6-DMSO, d6-acetona o $(CD_3)_2CO$ como el disolvente y tetrametilsilano (0,00 ppm) o disolvente residual ($CDCl_3$: 7,25 ppm; CD_3OD: 3,31 ppm; D_2O: 4,79 ppm; d_6-DMSO: 2,50 ppm; d_6-acetona: 2,05; $(CD_3)_3CO$: 2,05) como norma de referencia. Cuando se informan multiplicidades máximas, se utilizan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), qn (quintuplete), sx (sextuplete), m (multiplete), br (ampliado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se informan en Hertz (Hz).

[0325] LCMS-1: Espectrómetro de LC-MS (Agilent 1260 Infinity). Detector: MWD (190-400 nm). Detector de masas: 6120 SQ. Fase móvil: A: agua con ácido fórmico al 0,1 por ciento, B: acetonitrilo con 0,1 por ciento de ácido fórmico. Columna: Poroshell 120 EC-C18, 4,6x50 mm, 2,7 pm. Método de gradiente: Flujo: 1,8 mL por min. Tiempo (min) A (por ciento) B (por ciento).

Tiempo (min)	A (%)	B (%)
0,00	95	5
1,5	5	95
2,0	5	95
2,1	95	5

3,0	95	5

[0326] LCMS, LCMS-3: Espectrómetro de LC-MS (Agilent 1260 Infinity II). Detector: MWD (190-400 nm). Detector de masas: G6125C SQ. Fase móvil: A: agua con 0,1 por ciento de ácido fórmico, B: acetonitrilo con 0,1 por ciento de ácido fórmico. Columna: Poroshell 120 EC-C18, 4,6x50 mm, 2,7 pm. Método de gradiente: Velocidad de flujo: 1,8 mL por min. Tiempo (min) A (por ciento) B (por ciento).

Tiempo (min)	A (%)	B (%)
0,00	95	5
1,5	5	95
2,0	5	95
2,1	95	5
3,0	95	5

[0327] LCMS-2: Espectrómetro de LC-MS (Agilent 1290 Infinity II). Detector: MWD (190-400 nm). Detector de masas: G6125C SQ. Fase móvil: A: agua con 0,1 por ciento de ácido fórmico, B: acetonitrilo con 0,1 por ciento de ácido fórmico. Columna: Poroshell 120 EC-C18, 4,6x50 mm, 2,7 pm Método de gradiente: Flujo: 1,2 mL por min Tiempo (min) A (por ciento) B (por ciento).

Tiempo (min)	A (%)	B (%)
0,00	90	10
1,5	5	95
2,0	5	95
2,1	90	10

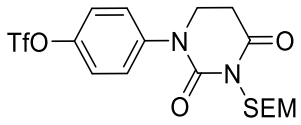
3,0	90	10

[0328] La HPLC de preparación se llevó a cabo en una columna (150 x 21, 2 mm ID, 5 pm, Gemini NXC 18) a una velocidad de flujo de 20 mL por min, volumen de una inyección 2 mL, a temperatura ambiente y detección UV a 214 nm y 254 nm.

[0329] **Intermediario común A:**

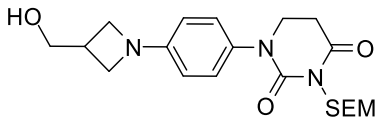
[0330] 1-(4-(2,4-dioxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)azetidin-3-carbaldehído

[0331] Paso 1: 4-(2,4-dioxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tetrahidropirimidin-1(2H)-il)feniltrifluorometansulfonato



[0332] A una solución de 1-(4-hidroxifenil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)dihidropirimidin-2,4(1H, 3 H)-diona (obtenida de la manera similar que se describe en la Publicación Internacional No. WO2022012622 A1) (500 mg, 1,49 mmol) en DCM, se le añadió piridina (235 mg, 2,98 mmol). Luego se le agregó Tf_2O (630 mg, 2,24 mmol) gota a gota entre 0 °C y 5 °C. La mezcla se dejó calentar lentamente a desde 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice, eluido con PE/EtOAc (100 por ciento: 0 por ciento a 50 por ciento: 50 por ciento) para proporcionar trifluorometansulfonato de 4-(2,4-dioxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenilo (644 mg, 92 por ciento). [M + H] + = 469,5.

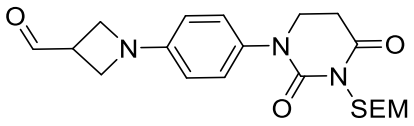
[0333] Paso 2: 1-(4-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)fenil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona



[0334] A una mezcla de trifluorometansulfonato de 4-(2,4-dioxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) tetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenilo (100 mg, 0,213mol), se agitó clorhidrato de azetidin-3-ilmetanol (39 mg, 0,32 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (20 mg, 0,0213 mmol), Ruphos (20 mg, 0,0426 mmol) y Cs_2CO_3 (138 mg, 0,426 mmol) en dioxano (10 mL) a 100 °C durante la noche bajo nitrógeno. Al finalizar el monitoreo con LCMS, la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice, eluido con PE: EA (100 por ciento: 0 por ciento a 50 por ciento: 50 por ciento) para proporcionar la 1-(4-(3-

(hidroximetil)azetidin-1-il)fenil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)dihidropirimidin-2, 4(1H, 3 H)-diona (67 mg, 78 por ciento). $[M + H]^+ = 406,4$.

[0335] Paso 3: 1-(4-(2,4-dioxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)azetidin-3-carbaldehído

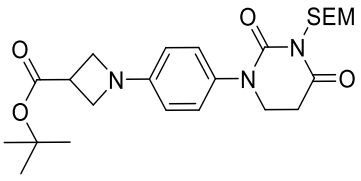


[0336] A una solución de 1-(4-(3-(hidroximetil)azetidin-1-il)fenil)-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) dihidropirimidin-2, 4(1H, 3 H)-diona (132 mg, 0,325 mmol) en DMSO (10 mL), se le añadió IBX (114 mg, 0,406 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se extrajo con EA (50 mL, *3), se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el 1-(4-(2,4-dioxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)azetidin-3-carbaldehído (140 mg, crudo). $[M + H]^+ = 404,5$

[0337] **Intermediario común B:**

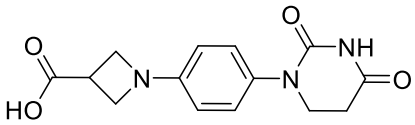
[0338] Ácido 1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)azetidin-3-carboxílico

[0339] Paso 1: 1-(4-(2,4-dioxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)azetidin-3-carboxilato de terbutilo



[0340] Una mezcla de trifluorometansulfonato de 4-(2,4-dioxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) tetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenilo (468 mg, 1,0 mol), clorhidrato de ter-butilazetidin-3-carboxilato (188 mg, 1,2 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (92 mg, 0,1 mmol), Ruphos (93, 4 mg, 0,2 mmol) y Cs_2CO_3 (652 mg, 2,0 mmol) en dioxano (50 mL) se agitó a 90 °C durante la noche bajo nitrógeno. Al finalizar el monitoreo con LCMS, la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice, eluido con PE: EA (100 por ciento: 0 por ciento a 50 por ciento: 50 por ciento) para proporcionar el producto (460mg, 97 por ciento). $[M + H]^+ = 476,2$.

[0341] Paso 2: Ácido 1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)azetidin-3-carboxílico



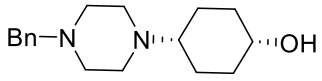
[0342] A una solución de 1-(4-(2,4-dioxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tetrahidropirimidin-1(2H)-

il)fenil)azetidin-3-carboxilato de terbutilo (460 mg, 0,97 mmol) en diclorometano (10 mL), se le añadió TFA (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con MeOH (20 mL) y $NH_3.H_2O$ (0,5 mL) se le añadió por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, luego se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (260 mg, 93 por ciento). $[M + H]^+ = 290,1$

[0343] **Intermediario común C:**

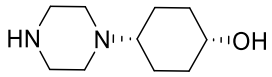
[0344] 4-(*(trans*)-4-(4-amino-3-carbamoil-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo

[0345] Paso 1: (cis*)*-4-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclohexan-1-ol



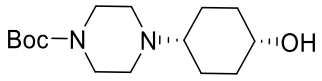
[0346] A una solución de clorhidrato de (*cis*)-4-aminociclohexan-1-ol (100 g, 660 mmol) y clorhidrato de bencil*bis*(2-cloroetil)amina (212,6 g, 791 mmol) en EtOH (2 L) se le añadió carbonato de sodio (224,2 g, 2,64 mol) a 0 °C. Después de agitar a 90 °C durante 5 horas, la mezcla se filtró y se concentró para la producción del producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano: metanol = 10: 1) para proporcionar el compuesto (82,6 g, 43 por ciento). ^{1}H de RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,33 - 7,21 (m, 5 H), 4,30 - 4,20 (m, 1 H), 3,68 (s, 1 H), 3,42 (s, 2 H), 2,45 - 2,35 (m, 7 H), 2,15 - 2,10 (m, 1 H), 1,66 - 1,58 (m, 4 H), 1,40 - 1,33 (m, 4 H). $[M + H]^+$ =275,2.

[0347] Paso 2: (*cis*)-4-(piperazin-1-il)ciclohexan-1-ol (Intermediario 3)



[0348] A una solución de (*cis)-4-(*4-bencilpiperazin-1-il)ciclohexan-1-ol (82,6 g, 301 mmol) en EtOH (2 L) se le añadió paladio sobre carbón activado al 10 por ciento (9,61 g) a temperatura ambiente. Después de agitar a 40 °C bajo una atmósfera de hidrógeno de 1,034 bar ($1,034 \times 10^5$ Pa) durante la noche, la mezcla se filtró y se concentró para la producción del producto (53,4 g, 92 por ciento). ^{1}H de RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,97 - 3,95 (m, 1 H), 2,91 - 2,88 (m, 4 H), 2,56 - 2,54 (m, 4 H), 2,27 - 2,21 (m, 1 H), 1,85 - 1,50 (m, 8 H). $[M + H]^+ = 185,1$

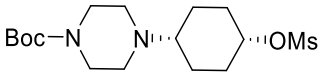
[0349] Paso 3: 4-(4-hidroxiciclohexil)piperazin-1-carboxilato de (*cis*)-terbutilo



[0350] A una solución de (*cis*)-4-(piperazin-1-il)ciclohexan-1-ol (53,4 g, 290 mmol) en THF (600 mL) se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (300 mL) y di-ter-butildecarbonato (94,9 g, 435 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 2 horas, la mezcla se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 700 mL). La capa orgánica combinada

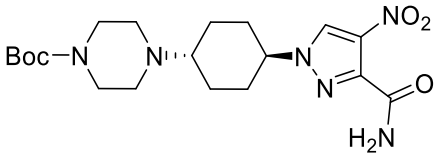
se lavó con salmuera (600 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para la producción de un aceite, que se agregó por goteo en éter de petróleo hasta que se precipitó una gran cantidad de sólido. Los sólidos se filtraron y la torta filtrante se lavó con éter de petróleo (100 mL), se filtró y se secó en horno a 40 °C durante 0,5 horas para obtener el producto (66 g, 76 por ciento). ^{1}H de RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,00 - 3,93 (m, 1 H), 3,44 - 3,41 (m, 4 H), 2,52 - 2,50 (m, 4 H), 2,32 - 2,25 (m, 1 H), 1,85 - 1,59 (m, 8 H), 1,46 (s, 9 H). $[M + H]^+$= 285,2.

[0351] Paso 4: 4-[4-(metansulfoniloxi)ciclohexil]piperazin-1-carboxilato de (*cis*)-terbutilo



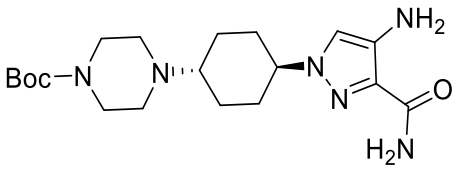
[0352] A una solución de 4-(4-hidroxiciclohexil)piperazin-1-carboxilato de (cis)-terbutilo (66,0 g, 232 mmol) y trietilamina (47,0 g, 464 mmol) en diclorometano (1 L) se le añadió cloruro de metansulfonilo (31,9 g, 279 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y se le añadió agua (1 L). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 300 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (500 mL), salmuera (500 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto (73 g, 78 por ciento). ^{1}H de RMN (400 MHz, CDCl3) δ 4,97 (br s, 1 H), 3,44 - 3,41 (m, 4 H), 3,01 (s, 3 H), 2,52 - 249 (m, 4 H), 2,34 - 2,29 (m, 1 H), 2,16 - 2,13 (m, 2 H), 1,70 - 1,64 (m, 6H), 1,46 (s, 9 H). $[M + H]^+$= 363,2.

[0353] Paso 5: 4-((*trans*)-4-(3-carbamoil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[0354] A una solución de 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxamida (7,0 g, 44,8 mmol) y 4-[4-(metansulfoniloxi)ciclohexil]piperazin-1-carboxilato de (*cis)*-terbutilo (17,9 g, 49,3 mmol) en DMF (300 mL) se le añadió carbonato de cesio (29,2 g, 89,6 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a 130 °C durante 16 horas, la mezcla se diluyó con agua (600 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto crudo, el cual se purificó con una columna de C18 (acetonitrilo: agua = 50 por ciento a 75 por ciento) para obtener el producto (2 g, 11 por ciento). $[M + H]^+$= 423,2.

[0355] Paso 6: 4-((*trans*)-4-(4-amino-3-carbamoil-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo

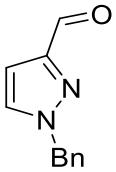


[0356] A una solución de THF (200 mL) de terbutilo 4-((*trans)-4-(*3-carbamoil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato (5,9 g, 14 mmol) se le añadió paladio sobre carbón activado al 10 por ciento (450 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar a 25 °C bajo una atmósfera de hidrógeno de 1,034 bar (1,034 x 10^5 Pa) durante 5 horas, la mezcla se filtró y se concentró para la producción del compuesto del título (5,1 g, 88 por ciento). ^{1}H de RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,95 (s, 1 H), 6,56 (br s, 1 H), 5,26 (br s, 1 H), 4,14 (br s, 2 H), 3,96 - 3,88 (m, 1 H), 3,45 - 3,42 (m, 4 H), 2,54 - 2,51 (m, 4 H), 2,43 - 2,34 (m, 1 H), 2,19 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2,03 (d, J = 12,4 Hz, 2 H), 1,80 - 1,71 (m, 2 H), 1,46 - 1,40 (m, 11 H). [M + H] $^+$= 393,2.

[0357] **Intermediario común D:**

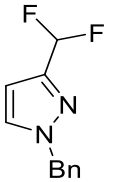
[0358] 4-(*(trans*)-4-(4-amino-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo

[0359] Paso 1: 1-bencil-1H-pirazol-3-carbaldehído



[0360] A una solución de DMF (500 mL) de 1H-pirazol-3-carbaldehído (50,0 g, 0,52 moles) y bromuro de bencilo (93,5 g, 0,546 mol) se le añadió carbonato de cesio (423,9 g, 1,30 moles). Después de agitar a 25 °C durante 1 hora, la mezcla se le añadió al agua (2,0 L), se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2,0 L), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía de columna de gel de sílice (PE: EtOAc = 20: 1) para la producción del producto (65 g, 64 por ciento). ^{1}H de RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,00 (s, 1 H), 7,43 - 7,37 (m, 4 H), 7,32 - 7,27 (m, 2 H), 6,84 (s, 1 H), 5,41 (s, 2 H). [M + H] $^+$= 187,0.

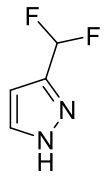
[0361] Paso 2: 1-bencil-3-(difluorometil)-1H-pirazol



[0362] A una solución de diclorometano (500 mL) de 1-bencil-1H-pirazol-3-carbaldehído (65 g,

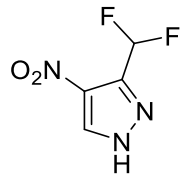
0,335 mol) se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (216,1 g, 1,34 mol) a 0 °C. Después de agitar a 20 °C durante 16 horas, se le añadió agua helada (1,0 L), a la mezcla se le extrajo con diclorometano (2 x 300 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1,0 L), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía de columna de gel de sílice (PE: EtOAc = 40: 1) para la producción del producto (48,5 g, 70 por ciento). ^{1}H de RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 - 7,34 (m, 4 H), 7,26 - 7,21 (m, 2 H), 6,89 - 6,50 (m, 2 H), 5,32 (s, 2 H). $[M + H]^+$= 209,1.

[0363] Paso 3: 3-(difluorometil)-1H-pirazol



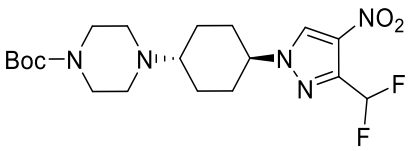
[0364] A una solución de MeOH (500 mL) de 1-bencil-3-(difluorometil)-1H-pirazol (25 g, 0,120 mol) se le añadió un 10 por ciento en peso del $Pd(OH)_2$ en carbono (2,5 g), 10 por ciento en peso del Pd en carbono (2,5 g) y 12 M de ácido clorhídrico (13 mL). Después de agitar bajo H_2 (3,44 bar (3,44 x 10^5 Pa)) a 40 °C durante 16 horas, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para la producción del producto (14 g, 99 por ciento). ^{1}H de RMN (300 MHz, CDC^l_3) δ 7,88 (s, 1 H), 7,02 (t, J = 54,9 Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H). $[M + H]^+$ = 119,0.

[0365] Paso 4: 3-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol



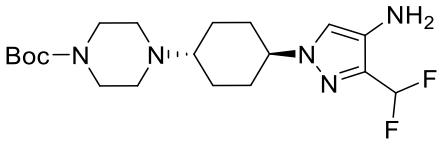
[0366] A una solución concentrada de ácido sulfúrico (150 mL) de 3-(difluorometil)-1H-pirazol (14 g, 0,119 mol) se le añadió ácido nítrico concentrado (28,7 g, 0,297 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 115 °C durante 4 horas, luego se agregó al agua helada (500 g), se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (300 mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EtOAc = 3: 1) para la producción del producto (15 g, 78 por ciento). $[M - H]^+$ = 161,9.

[0367] Paso 5: 4-((trans)-4-(3-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[0368] A una solución de N, N-dimetilformamida (600 mL) de 3-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol (13,0 g, 79,7 mmol) y 4-[4-(metansulfoniloxi)ciclohexil]piperazin-1-carboxilato de (*cis)*-terbutilo (28,9 g, 79,7 mmol) se le añadió carbonato de cesio (51,9 g, 0,159 moles). Después de agitar a 130 °C durante 16 horas, la mezcla se filtró y se diluyó con agua (600 mL). La mezcla extraída con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 500 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2:EtOAc = 4:1) para la producción del producto (6,0 g, 17 por ciento). $[M + H]^+ = 430,2$.

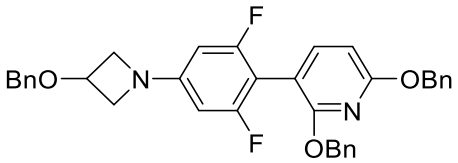
[0369] Paso 6: 4-((trans)-4-(4-amino-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[0370] A una solución de THF (120 mL) de 4-((*trans)-4-(*3-(difluorometil)-4-nitro-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (6,0 g, 13,7 mmol) se le añadió paladio sobre carbón activado al 10 por ciento (1,2 g) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente por debajo de 1,034 bar (1,034 x 10^5 Pa) de atmósfera de hidrógeno durante 16 horas, la mezcla se filtró y se concentró para la producción del producto crudo, el cual se recristalizó a partir de ACN (10 mL) a temperatura ambiente para proporcionar el producto (4,99 g, 88 por ciento). ^{1}H de RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,00 (s, 1 H), 6,67 (t, J = 54,8 Hz, 1 H), 3,96 - 3,89 (m, 1 H), 3,44 - 3,42 (m, 4 H), 3,19 (br s, 2 H), 2,52 (br s, 4 H), 2,42 - 2,36 (m, 1 H), 2,18 (d, J = 12 Hz, 2 H), 2,03 (d, J = 12,4 Hz, 2 H), 1,78 - 1,67 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H), 1,43 - 1,36 (m, 2 H). $[M + H]^+ = 400,2$.

[0371] **Intermediario común E:** (R)-3-(2,6-difluoro-4-(3-oxoazetidin-1-il)fenil)piperidin-2,6-diona

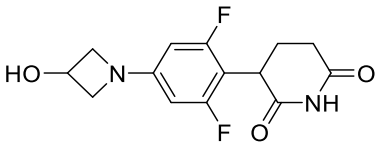
[0372] Paso 1: 2,6-bis(benciloxi)-3-(4-(3-(benciloxi)azetidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piridina



[0373] A una solución de 2,6-bis(benciloxi)-3-(4-bromo-2,6-difluorofenil)piridina (20 g, 41,49 mmol), clorhidrato de 3-(benciloxi)azetidina (9,96 g, 49,79 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (3,79 g, 4,15 mmol),

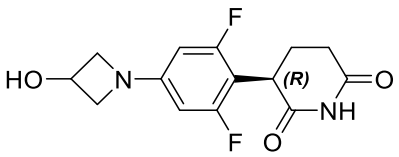
RuPhos (3,88 g, 8,3mmol) y Cs_2CO_3 (40,58 g, 124,47 mmol) en dioxano (400 mL). La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se apagó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice, eluido con PE:EA (10:1) para proporcionar la 2,6-bis(benciloxi)-3-(4-(3-(benciloxi)azetidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piridina (17 g, 72,6 por ciento). $[M + H]^+$ = 565,3.

[0374] Paso 2: 3-(2,6-difluoro-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil)piperidin-2,6-diona



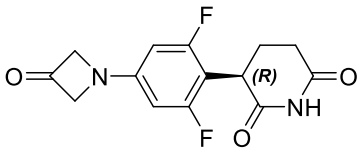
[0375] A una solución de 2,6-bis(benciloxi)-3-(4-(3-(benciloxi)azetidin-1-il)-2,6-difluorofenil)piridina (17 g, 30,09 mmol) en DMF/i-PrOH (200 mL/600 mL), se le añadió Pd/C (al 10 por ciento húmedo, 17 g). La mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente °C bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con IPA. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por trituración con DCM:MeOH (10:1) para proporcionar la 3-(2,6-difluoro-4-(3-hidroxiciclobutil)fenil)piperidin-2,6-diona (8 g, 89,9 por ciento). $[M + H]^+$ = 297,27.

[0376] Paso 3: (R)-3-(2,6-difluoro-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil)piperidin-2,6-diona



[0377] La 3-(2,6-difluoro-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil)piperidin-2,6-diona cruda (76 g) se purificó por separación quiral con las siguientes condiciones (QUIRALPAK IF (10 cm × 25 cm, 10 µm), MtBE (0,1 por ciento de DEA): (MeOH: DCM=1: 1) = 50: 50, 250 mL por min) para proporcionar la (R)-3-(2,6-difluoro-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil)piperidin-2,6-diona (35,83 g, 47,14 por ciento, ee = 99,54 por ciento). $[M + H]^+$ = 297,27.

[0378] Paso 4: (R)-3-(2,6-difluoro-4-(3-oxoazetidin-1-il)fenil)piperidin-2,6-diona

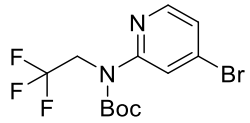


[0379] A una solución de (R)-3-(2,6-difluoro-4-(3-hidroxiazetidin-1-il)fenil)piperidin-2,6-diona (106 g, 357,78 mmol) en DCM (2 L) se le añadió el reactivo Dess-martin (455,24 g, 1073,34 mmol)

a 0 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. Luego la reacción se diluyó con DCM (3 L) y se filtró. La torta filtrada se lavó con DCM (300 mL) y se recolectó. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 L × 2) y salmuera (2 L × 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. La solución se concentró en el vacío. El residuo se combinó con la torta de filtro recolectada y se secó a presión reducida para proporcionar la (R)-3-(2,6-difluoro-4-(3-oxoazetidin-1-il)fenil)piperidin-2,6-diona (91 g, 86,43 por ciento). $[M + H]^+$ = 295,27.

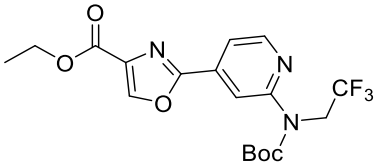
[0380] **Ejemplo 1:** N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-((4-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenetil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[0381] Paso 1: (4-bromopiridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de terbutilo



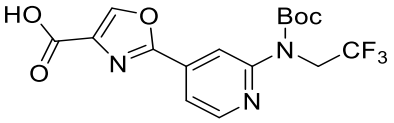
[0382] A una solución de DMF (100 mL) de (4-bromopiridin-2-il)carbamato de terbutilo (9 g, 33,3 mmol) se le añadió trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (9 g, 39,96 mmol) y Cs_2CO_3 (22 g, 66,6 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y se le añadió agua (100 mL) al residuo. La mezcla se extrajo con EA (2 x 100 mL). La capa orgánica se concentró y se purificó con combi flash, eluyendo con EA:PE = 0:1 ~ 1:0 para proporcionar el producto (9,6 g, 81 por ciento). $[M + H]^+$ = 355,2.

[0383] Paso 2: 2-(2-((ter-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxilato de etilo



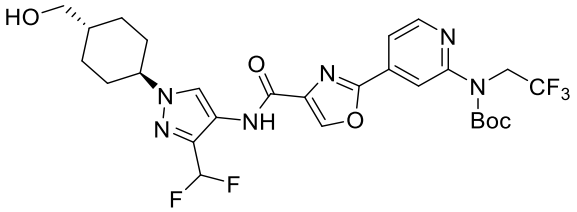
[0384] A una solución de DMF (20 mL) de (4-bromopiridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de terbutilo (960 mg, 2,7 mmol) se le añadió oxazol-4-carboxilato de etilo (457 mg, 3,24 mmol), $Pd(OAc)_2$ (61 mg, 0,27 mmol), $P(o\text{-}tol)_3$ (164 mg, 0,54 mmol) y Cs_2CO_3 (1,8 g, 5,4 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a 80 °C bajo N_2. El disolvente se retiró al vacío, luego se le añadió agua (30 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). La capa orgánica se concentró y por combi flash, eluyendo con EA:PE = 0:1 ~ 1:0 para proporcionar el producto (600 mg, 54 por ciento). $[M + H]^+$ = 416,4.

[0385] Paso 3: Ácido 2-(2-((ter-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxílico



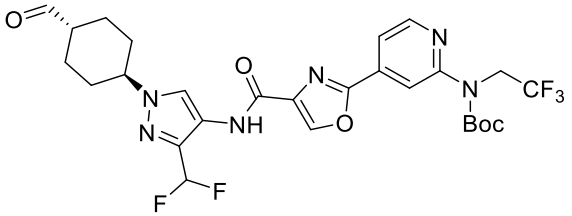
[0386] Se le añadió 2-(2-((ter-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxilato de etilo (600 mg, 1,45 mmol) y LiOH.H_2O (122 mg, 2,90 mmol) a THF(30 mL) y H_2O (10 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío, luego se le añadió agua (10 mL) y se acidificó a un pH = 4 con HCl acuoso. El sólido se filtró y secó para la producción del producto (410 mg, 73 por ciento). $[M + H]^+$ = 388,3.

[0387] Paso 4: (4-((3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de terbutilo



[0388] A una solución de DMF (20 mL) de ((1r,4r)-4-(4-amino-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)metanol (639 mg, 2,61 mmol) se le añadió ácido 2-(2-((ter-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (1200 mg, 3,13 mmol), HATU (1,2 g, 3,13 mmol) y DIEA (708 mg, 5,22 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente por debajo de N_2. El disolvente se retiró bajo el vacío, luego se le añadió agua (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). La capa orgánica se concentró y se purificó con combi flash, eluyendo con EA:PE = 0:1 ~ 1:0 para dar el producto (700 mg, 44 por ciento). $[M + H]^+$ = 615,4.

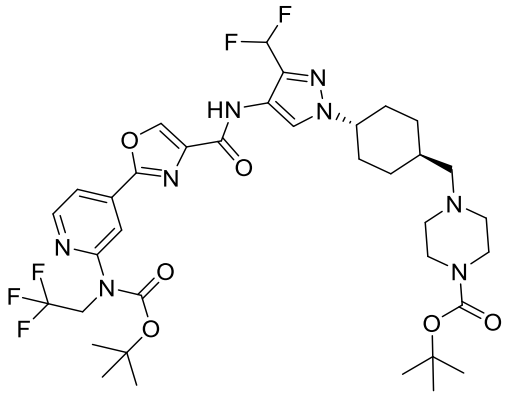
[0389] Paso 5: (4-((3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-formilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de terbutilo



[0390] A una solución DMSO (30 mL) de (4-(((3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de terbutilo (200 mg, 0,4 mmol) se le añadió IBX (224 mg, 0,8 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente por debajo de N_2. Se le añadió agua (100 mL) y se extrajo con EA (2 x 30 mL). La capa orgánica se concentró y se purificó con combi flash, eluyendo con EA:PE = 0:1 ~ 1:0 para proporcionar el producto (140 mg, 29 por ciento). $[M + H]^+$ = 613,4.

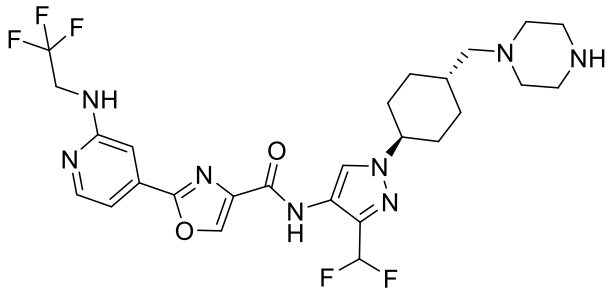
[0391] Paso 6: 4-(((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((ter-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-

il)oxazol-4-carboxamido)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)metil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



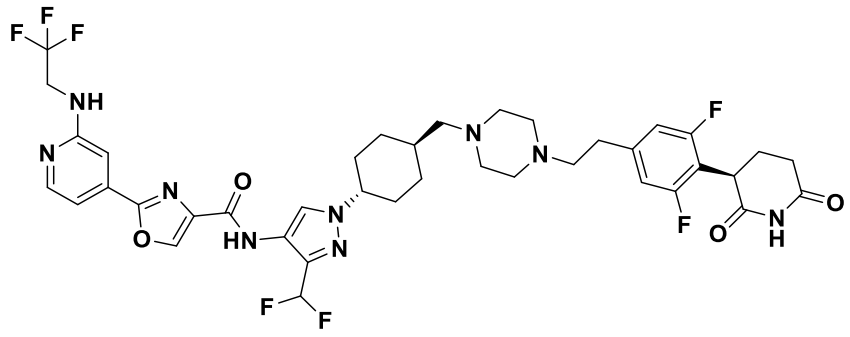
[0392] A una solución DCM (20 mL) de (4-((3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-formilciclohexil)-1H-pirazol-4-il)carbamoil)oxazol-2-il)piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de terbutilo (140 mg, 0,28 mmol) se le añadió piperazin-1-carboxilato de terbutilo (63 mg, 0,336 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente por debajo de N_2. A la mezcla se le añadió $NaBH(Ac)_3$ (119 mg, 0,56 mmol), luego se agitó durante 3 h a temperatura ambiente por debajo de N_2. La reacción se apagó con Na_2CO_3 acuoso (15 mL) y se extrajo con DCM (2 x 30 mL). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar el producto (200 mg, 91 por ciento). $[M + H]^+ = 783,4$.

[0393] Paso 7: N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



[0394] A una solución DCM (10 mL) de 4-(((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((ter-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)metil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (200 mg, 0,26 mmol) se le añadió HCl en 1,4-dioxano (4N, 6 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente por debajo de N_2. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó con una solución acuosa saturada de K_2CO_3, se extrajo con DCM (3 x 20 mL), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para la producción del producto (148 mg, 100 por ciento). $[M + H]^+ = 583,4$.

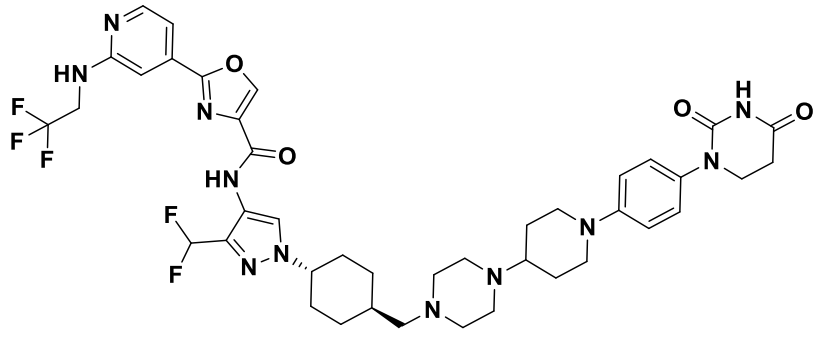
[0395] Paso 8: N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-((4-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenetil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



[0396] A una solución DCE (10 mL) de N-(3-carbamoil-1-((1r,4r)-4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (50 mg, 0,086 mmol) y (R)-2-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)acetaldehído (27 mg, 0,1029 mmol) se le agregó $NaBH(OAc)_3$ (37 mg, 0,173mmol), la mezcla se agitó durante 2 h a 70 °C bajo N_2. La mezcla se purificó con combi flash, eluyendo con DCM:MeOH = 1 ~ 0 a 1:10 para la producción del producto crudo que se purificó aún más por medio de una HPLC de preparación para proporcionar el producto (14 mg, 19,5 por ciento).

[0397] ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO)δ 10,94 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 5Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,62 -7,59 (m, 1 H), 7,27 - 7,05 (m, 3 H), 7,02 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,28 - 4,17 (m, 4 H), 2,81 - 2,73 (m, 2 H), 2,54 - 2,51 (m, 5 H), 2,44 - 2,24 (m, 5 H), 2,16 - 1,98 (m, 6H), 1,98 - 1,88 (m, 2 H), 1,79 - 1,72 (m, 2 H), 1,62 - 1,56 (m, 1 H), 1,07 - 1,00 (m, 2 H). [M + H] $^+$= 834,6.

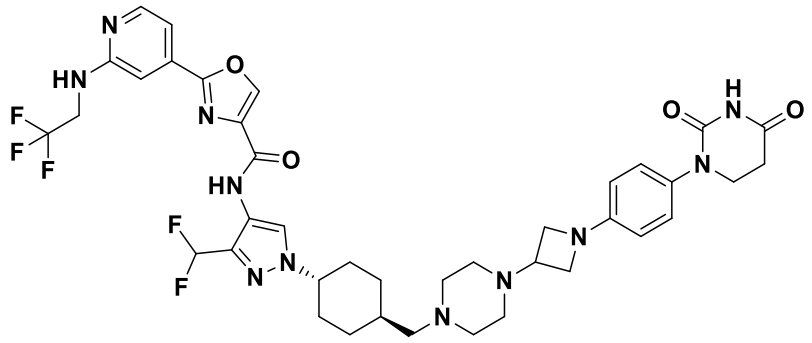
[0398] **Ejemplo 2:** N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-((4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)piperidin-4-il)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



[0399] El compuesto del título (6,0 mg, rendimiento del 27,3 por ciento) se preparó de una

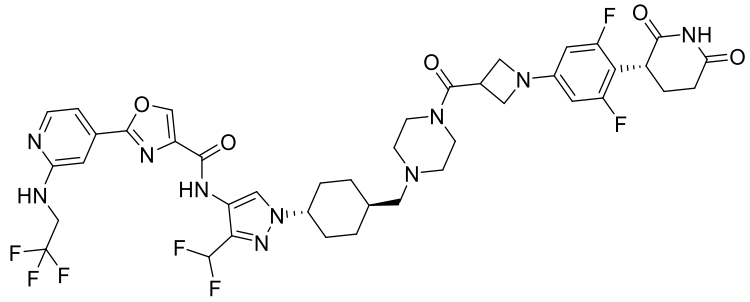
manera similar a la que se describe en el ejemplo 1. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO)δ 10,21 (s, 1 H), 9,67 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,57 -7,54 (m, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,13 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,09 - 6,98 (m, 3 H), 6,86 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,19 - 4,14 (m, 3 H), 3,65 - 3,61 (m, 5 H), 2,62 - 2,56 (m, 5 H), 2,54 - 2,51 (m, 2 H), 2,30- 2,22 (m, 5 H), 2,04 - 1,96 (m, 4 H), 1,84 - 1,67 (m, 6H), 1,51 - 1,41 (m, 3 H), 1,01- 0,95 (m, 2 H). [M + H] $^+$= 854,6.

[0400] **Ejemplo 3:** N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-((4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)azetidin-3-il)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



[0401] El compuesto del título (5,0 mg, rendimiento del 32,1 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 1. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO)δ 10,25 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,24 - 8,18 (m, 2 H), 7,64 - 7,61 (m, 1 H), 7,27 -7,05 (m, 5 H), 6,43 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,26 - 4,21 (m, 3 H), 3,90 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,67 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,57 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,25 - 3,22 (m, 2 H), 2,67 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 2,43 - 2,25 (m, 7 H), 2,12 (d, J = 10,0Hz, 2 H), 2,04 (d, J = 10,0Hz, 2 H), 1,90 (d, J = 10,0Hz, 2 H), 1,77 - 1,74 (m, 2 H), 1,65- 1,55 (m, *1 H), 1,05 - 1,03 (m, 2 H)*. [M + H] $^+$= 826,6.

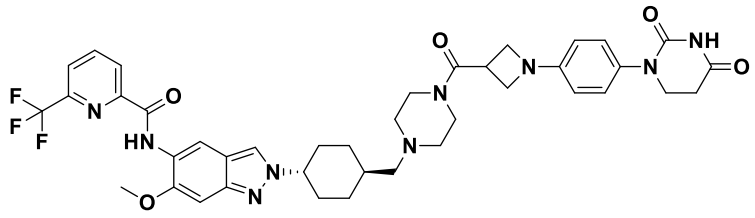
[0402] **Ejemplo 4:** N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-((4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



[0403] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 6. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,86 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,24 (d, J =

5,0 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,62 - 7,59 (m, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,19 - 7,05 (m, 2 H), 6,16 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,28 - 4,21 (m, 3 H), 4,04 - 4,01 (m, 3 H), 3,91 - 3,83 (m, 3 H), 3,48 (s, 2 H), 2,81 - 2,74 (m, 1 H), 2,54 - 2,52 (m, 3 H), 2,35 - 2,32 (m, 4 H), 2,15 - 2,04 (m, 5 H), 1,95 - 1,90 (m, 3 H), 1,80 - 1,73 (m, 2 H), 1,65 - 1,55 (m, 1 H), 1,10 - 1,13 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 889,7.

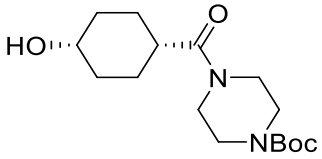
[0404] **Ejemplo 5:** N-(2-((1r,4r)-4-((4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



[0405] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 6. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,50 (s, 1 H), 10,23 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,51 - 8,38 (m, 2 H), 8,33 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,20 - 7,06 (m, 3 H), 6,45 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,52 - 4,31 (m, 1 H), 4,06 - 3,94 (m, 5 H), 3,89 - 3,79 (m, 3 H), 3,67 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,55 - 3,42 (m, 2 H), 3,38- 3,33 (m, 2 H), 2,67 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 2,40 - 2,29 (m, 4 H), 2,23 - 2,09 (m, 4 H), 2,00 - 1,84 (m, 4 H), 1,72 - 1,54 (m, 2 H), 1,16 - 1,09 (m, 1 H). $[M + H]^+$ =788,6.

[0406] **Ejemplo 6:** N-(2-((1R,4r)-4-((4-((1r,4R)-4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenoxi)ciclohexan-1-carbonil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida

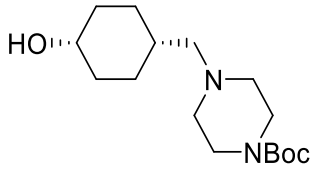
[0407] <u>Paso 1: 4-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexan-1-carbonil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo</u>



[0408] A una solución agitada de ácido (1s,4s)-4-hidroxiciclohexan-1-carboxílico (20,0 g, 138,73 mmol) en THF (200 mL) se le añadió HATU (68,6 g, 180,35 mmol) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0 °C en atmósfera nitrogenada. A la solución anterior se le añadieron TEA (28,1 g, 277,45 mmol, 38,62 mL) y piperazin-1-carboxilato de terbutilo (28,4 g, 152,60 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 12 horas a 20 °C. La mezcla de reacción se enfrió por medio de la adición de 20 mL de H_2O a 20 °C, y luego se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL * 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El producto crudo se trituró con EA a 20 °C durante 30 min, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo el compuesto 4-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexan-1-carbonil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (33,0 g, 75 por ciento). $[M + H]^+$ = 313,3 ^{1}H de RMN (400 MHz, CDCl3) δ =

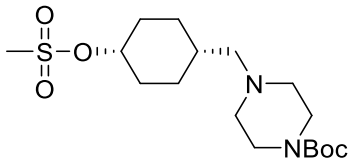
4,02 (br d, J = 2,9 Hz, 1 H), 3,58 (br s, 3 H), 3,51 - 3,36 (m, 6H), 2,58 - 2,45 (m, 1 H), 2,05 - 1,82 (m, 5 H), 1,77 (s, 1 H), 1,66 - 1,57 (m, 3 H), 1,50 - 1,44 (m, 9 H).

[0409] Paso 2: 4-(((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)metil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



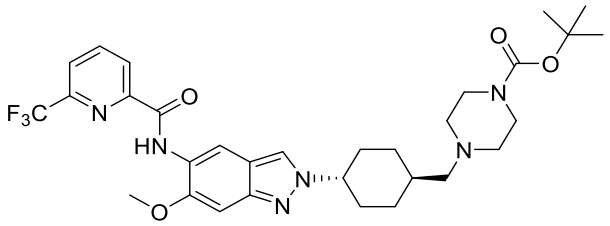
[0410] A una solución de 4-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexan-1-carbonil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (11,0 g, 35,2 mmol) en THF (120 mL) se le añadió BH_3.THF (1 M, 140,8 mL) por goteo a 0 °C. La solución se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C seguida de la adición de MeOH (2 mL) a 0 °C lentamente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se enfrió con H_2O (20 mL) a 20 °C, y luego se extrajo con DCM (10 mL * 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el residuo el compuesto 4-(((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)metil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (10,0 g, 32 por ciento). [M + H]+= 299,3 ^{1}H de RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,13 (q, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,02 - 3,95 (m, 2 H), 3,46 - 3,39 (m, 3 H), 3,20 - 3,05 (m, 3 H), 2,84 - 2,74 (m, 5 H), 2,62 (s, 3 H), 2,50 - 2,41 (m, 2 H), 2,38 - 2,32 (m, 3 H), 2,28 (d, J = 6,7 Hz, 2 H), 2,23 - 2,17 (m, 2 H), 2,05 (s, 2 H), 1,71 (td, J = 4,1, 8,5 Hz, 7 H), 1,49 - 1,43 (m, 9 H), 1,43 - 1,33 (m, 5 H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 2 H).

[0411] Paso 3: 4-(((1s,4s)-4-((metilsulfonil)oxi)ciclohexil)metil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



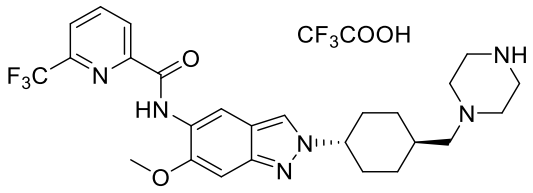
[0412] A una solución de 4-(((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)metil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (500 mg, 1, 68 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió TEA (339 mg, 3,35 mmol, 466 µL) y MsCl (288 mg, 2,51 mmol, 195 µL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se apagó con Na_2CO_3 (20 mL) acuoso a 20 °C, y luego extraído con DCM (10 mL * 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó en cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 40: 1 a 0: 1) para la producción de 4-(((1s,4s)-4-((metilsulfonil)oxi)ciclohexil)metil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (280,0 mg, 44 por ciento de rendimiento). $[M + H]^+$ = 377,3 ^{1}H de RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,97 (br s, 1 H), 3,47 - 3,33 (m, 4 H), 3,07 - 2,96 (m, 3 H), 2,39 - 2,26 (m, 4 H), 2,18 (d, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,10 - 1,99 (m, 3 H), 1,73 - 1,63 (m, 3 H), 1,63 - 1,56 (m, 2 H), 1,49 - 1,41 (m, 9 H), 1,40 - 1,29 (m, 2 H).

[0413] Paso 4: 4-(((1r,4r)-4-(6-metoxi-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)metil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[0414] A una solución de N-(6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida (2,0 g, 5,95 mmol) (obtenida por la misma vía que se describe en el ejemplo 41) y 4-(((1s,4s)-4-((metilsulfonil)oxi)ciclohexil)metil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (6,7 g, 17,84 mmol) en DMF (180 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (7,8 g, 23,79 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para la producción de un residuo. El residuo se purificó con HPLC de preparación (agua (NH_4HCO_3)-ACN]; B por ciento: 55 por ciento - 85 por ciento, 20 min). Se obtuvo 4-(((1r,4r)-4-(6-metoxi-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)metil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (300,0 mg, rendimiento del 7,85 por ciento). [M + H]+= 617,3 ^{1}H de RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 10,71 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,18 - 8,05 (m, 1 H), 7,95 - 7,83 (m, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 4,43 - 4,24 (m, 1 H), 4,08 - 3,96 (m, 3 H), 3,56 - 3,33 (m, 4 H), 2,43 - 2,29 (m, 6H), 2,22 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,06 (br d, J = 12,4 Hz, 2 H), 1,94 (br dd, J = 2,6, 12,5 Hz, 2 H), 1,74 - 1,63 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H), 1,22 - 1,09 (m, 2 H).

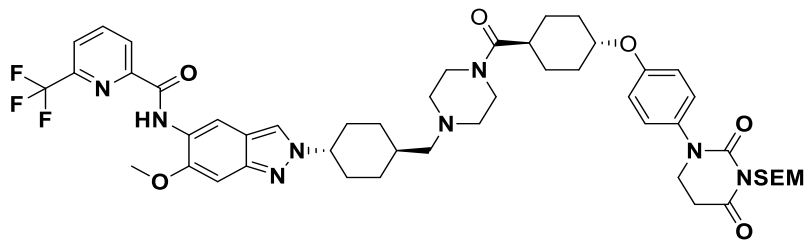
[0415] Paso 5: N-(6-metoxi-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida, sal TFA



[0416] Una mezcla de 4-(((1r,4r)-4-(6-metoxi-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)metil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (280,0 mg, 454 µmol), TFA (8,6 g, 75,6 mmol, 5,60 mL) en DCM (5 mL) se desgasificó y purgó con N_2 durante 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas bajo una atmósfera N_2. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el residuo el compuesto N-(6-metoxi-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida (sal TFA, 284 mg, 94 por ciento). [M + H]$^+$ = 517,2 ^{1}H de RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10,55 - 10,47 (m, 1 H), 9,52 - 9,33 (m, 1 H), 8,72 - 8,66 (m, 1 H), 8,47 - 8,36 (m, 2 H), 8,32 (s, 1 H), 8,20 (br d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 4,49 - 4,39 (m, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 3,43 (br s, 6H), 3,04 (br d, J = 5,2 Hz, 2 H), 2,16 (br d, J = 11,0 Hz, 2 H),

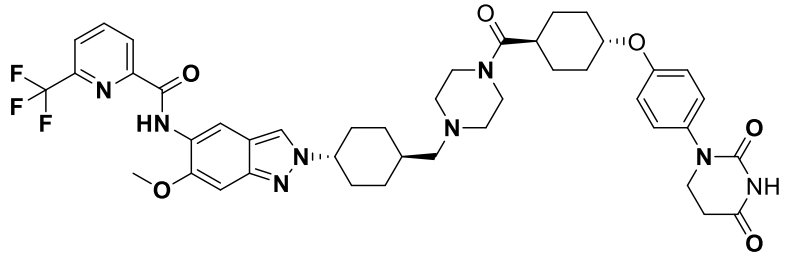
2,03 - 1,84 (m, 6H), 1,31 - 1,16 (m, 3 H).

[0417] Paso 6: N-(2-((1R,4r)-4-((4-((1r,4R)-4-(4-(2,4-dioxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenoxi)ciclohexan-1-carbonil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



[0418] A una solución de ácido (trans)-4-(4-(2,4-dioxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenoxi)ciclohexan-1-carboxílico (obtenido por medio del método similar al intermediario común B) (31 mg, 0,067 mmol) en DMF (3 mL) se le añadió HATU (28 mg, 0,073 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego, se le agregó a la reacción N-(6-metoxi-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida, sal de TFA (42 mg, 0,066 mmol) y Et_3N (46 mg, 0,45mmol) en DMF (3 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró por medio de presión reducida. El residuo se diluyó con agua (15 mL), se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL) y se lavó con salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía de columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100: 0 a 19: 1) para dar el producto (55 mg, 86 por ciento de rendimiento). $[M + H]^+ = 961,7$.

[0419] Paso 7: N-(2-((1r,4r)-4-((4-((1r,4r)-4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenoxi)ciclohexan-1-carbonil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida

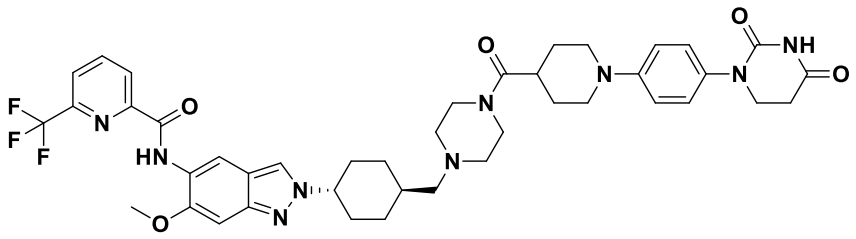


[0420] Una solución de N-(2-((1r,4r)-4-((4-((1r,4r)-4-(4-(2,4-dioxo-3-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)tetrahidro-pirimidin-1(2H)-il)fenoxi)ciclohexan-1-carbonil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida (50 mg, 0,052 mmol) en TFA (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se retiró por medio de presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH. El valor de pH de la mezcla se ajustó a 11 con $NH_3.H_2O$

(1N). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía de columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 9:1 elución en gradiente de agua) para dar el producto (13 mg, 30 por ciento de rendimiento). $[M + H]^+$ = 831,7

[0421] ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,50 (s, 1 H), 10,29 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,42 (dt, J = 7,7, 5,2 Hz, 2 H), 8,33 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,21 - 7,16 (m, 3 H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,53 - 4,25 (m, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 3,71 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,56 - 3,41 (m, 4 H), 2,73 - 2,61 (m, 3 H), 2,40 - 2,23 (m, 5 H), 2,19 - 2,06 (m, 5 H), 2,00 - 1,86 (m, 4 H), 1,77 - 1,71 (m, 2 H), 1,68 - 1,39 (m, 6H), 1,16 - 1,08 (m, 2 H).

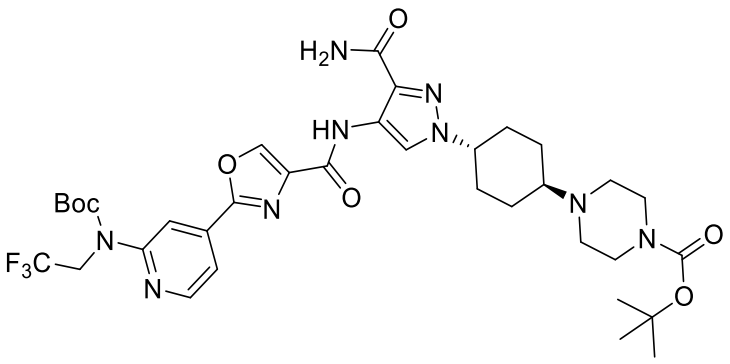
[0422] **Ejemplo 7:** N-(2-((1r,4r)-4-((4-(1-(4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)piperidin-4-carbonil)-piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



[0423] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 6. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,50 (s, 1 H), 10,25 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,41 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,17 - 7,10 (m, 3 H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,43 - 4,32 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,71 - 3,67 (m, 4 H), 3,57 - 3,45 (m, 4 H), 2,82 - 2,72 (m, 3 H), 2,70 -2,62 (m, 3 H), 2,40 - 2,34 (m, 5 H), 2,20 - 2,10 (m, 4 H), 1,97 - 1,87 (m, 4 H), 1,72 - 1,63 (m, 5 H). $[M + H]^+$ = 816,7.

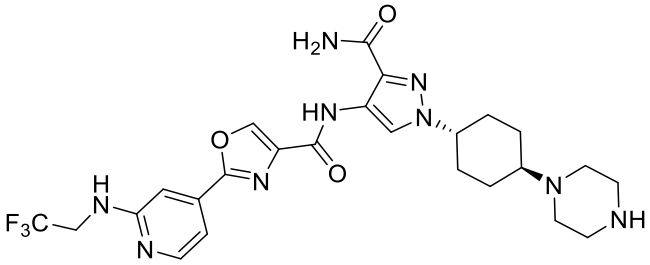
[0424] **Ejemplo 12:** N-(3-carbamoil-1-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetil)amino) piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[0425] Paso 1: 4-((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((ter-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-3-carbamoil-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



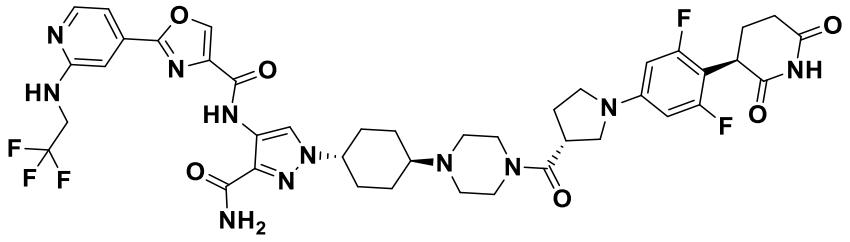
[0426] A una solución de DMF (5 mL) de 4-((trans)-4-(4-amino-3-carbamoil-1H-pirazol-1-il)ciclohexil) piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1,0 g, 2,54 mmol) se le añadió ácido 2-(2-((ter-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (1,2 g, 3,048 mmol), DIEA (518 mg, 5,08 mmol) y HATU (1,45 g, 5,08 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se purificó con combi flash, eluida con DCM:MeOH = 1 ~ 0 a 1:10 para proporcionar el producto (1,8 g, 93 por ciento). $[M + H]^+$ = 761,8.

[0427] Paso 2: N-(3-carbamoil-1-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



[0428] A una solución DCM (10 mL) de terbutilo 4-((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((ter-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil) amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-3-carbamoil-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato (1,8 g, 2,36 mmol) se le añadió TFA (10 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se basificó a un pH > 7 con Na_2CO_3 (acuoso), se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo (1,2 g, 91 por ciento).

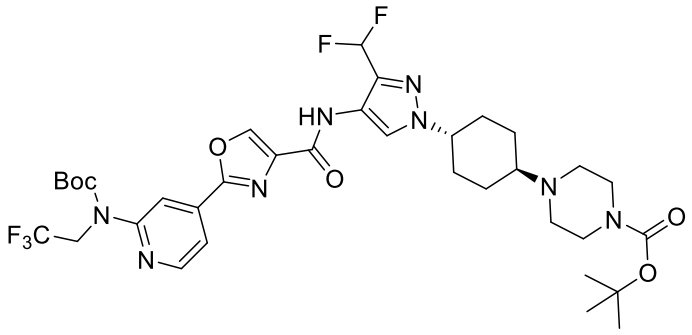
[0429] Paso 3: N-(3-carbamoil-1-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



[0430] A una solución de DMF (6 mL) de ácido N-(3-carbamoil-1-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (100 mg, 0,18 mmol) se le añadió ácido (R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico (73 mg, 0,216 mmol) (obtenido por la misma vía que se describe en la Publicación Internacional No. WO2022012623A1), DIEA (1,0 mL) y HATU (103 mg, 0,27 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se purificó con combi flash, eluida con DCM:MeOH = 1 ~ 0 a 1:10 para proporcionar el producto crudo que se purificó aún más con HPLC de preparación para la producción del producto (57 mg, 36 por ciento). ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,94 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,69 - 7,67 (m, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,16 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,23 *(d*, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,25 - 4,22 (m, 3 H), 4,04 - 4,00 (m, 1 H), 3,54 - 3,42 (m*,* 6H), 3,28 - 3,24 (m, 4 H), 2,81 - 2,76 (m, 1 H), 2,64 - 2,41 (m, 5 H), 2,14 - 2,07 (m, 5 H), 1,95 - 1,84 (m, 5 H), 1,47 - 1,43 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 882,3.

[0431] **Ejemplo 13:** N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

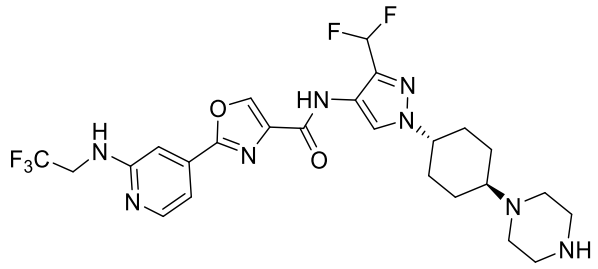
[0432] <u>Paso 1: 4-((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((ter-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo</u>



[0433] A una solución de DMF (10 mL) de 4-((trans)-4-(4-amino-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1,0 g, 2,54 mmol) se le añadió ácido 2-(2-((ter-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (1,2 g, 3,05 mmol), DIEA (518 mg, 5,08 mmol) y HATU (1,45 g, 3,81 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura

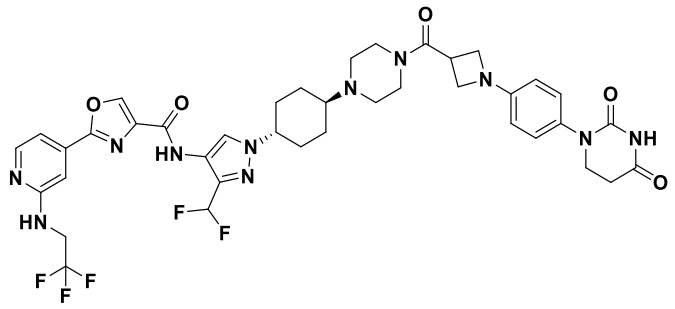
ambiente. La mezcla se purificó con combi flash, eluida con DCM:MeOH = 1 ~ 0 a 1:10 para proporcionar el producto (1,8 g, 92 por ciento). $[M + H]^+$ = 769,4.

[0434] Paso 2: N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



[0435] A una solución DCM (10 mL) de 4-((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((ter-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1,8 g, 2,34 mmol) se le añadió TFA (5 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se basificó a un pH 10 con Na_2CO_3 (acuoso), se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo (1,2 g, 90 por ciento).

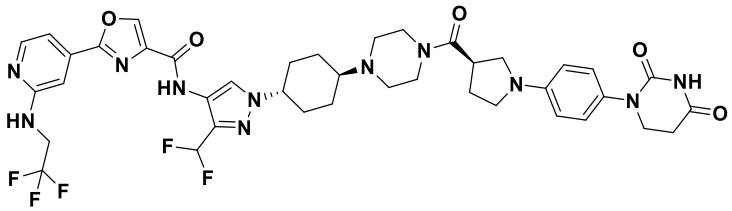
[0436] Paso 3: N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



[0437] A una solución DCM (5 mL) de ácido N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (50 mg, 0,088 mmol) se le añadió ácido 1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)azetidin-3-carboxílico (31 mg, 0,1056 mmol), DIEA (0,5 mL) y HATU (50 mg, 0,132mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se purificó con combi flash, eluida con DCM:MeOH = 1 ~ 0 a 1:10 para proporcionar el producto crudo que se purificó aún más con HPLC de preparación para la producción del producto (14 mg, 19 por ciento). ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,23 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,62 - 7,59 (m, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,19 - 7,16 (m, 2 H), 7,12 - 7,05 (m, 2 H), 6,45 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,26 - 4,19 (m, 3 H), 4,03 - 4,00 (m, 2 H), 3,85 - 3,80 (m, 3 H), 3,67 (t, *J* = 10,0 Hz, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 3,31 - 3,29 (m, 2 H), 2,69 -

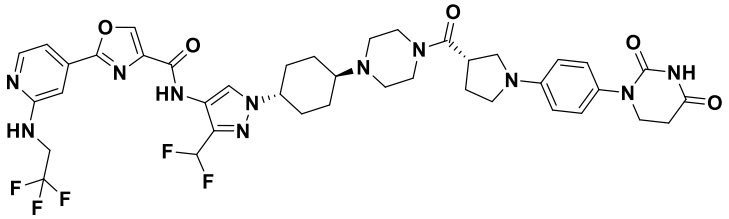
2,66 (m, 2 H), 2,54 - 2,45 (m, 5 H), 2,10 - 2,08 (m, 2 H), 1,92 - 1,90 (m, 2 H), 1,83 - 1,76 (m, 2 H), 1,47 - 1,42 (m, 2 H). $[M + H]^+ = 840,6$.

[0438] **Ejemplo 14:** N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil) pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



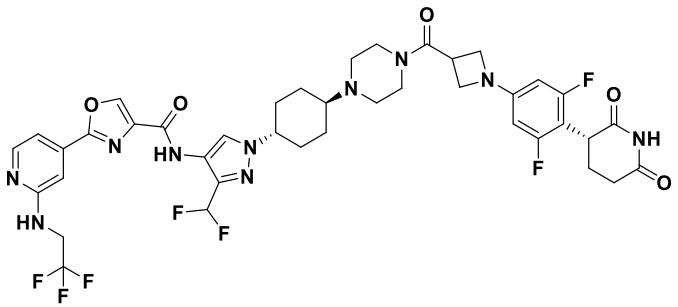
[0439] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 13. ^1H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,21 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,62 - 7,60 (m, 1 H), 7,27 - 7,16 (m, 3 H), 7,10 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 6,53 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,28 - 4,20 (m, 3 H), 3,68 - 3,65 (m, 2 H), 3,55 - 3,44 (m, 7 H), 3,29 - 3,26 (m, 3 H), 2,69 - 2,67 (m, 2 H), 2,55 (s, 2 H), 2,48 - 2,43 (m, 2 H), 2,19 - 2,08 (m, 4 H), 1,93 - 1,91 (m, 2 H), 1,83 - 1,76 (m, 2 H), 1,47 - 1,43 (m, 2 H). $[M + H]^+ = 854,7$.

[0440] **Ejemplo 15:** N-(3-(difluorometil)-1-((1S,4r)-4-(4-((S)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino) piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



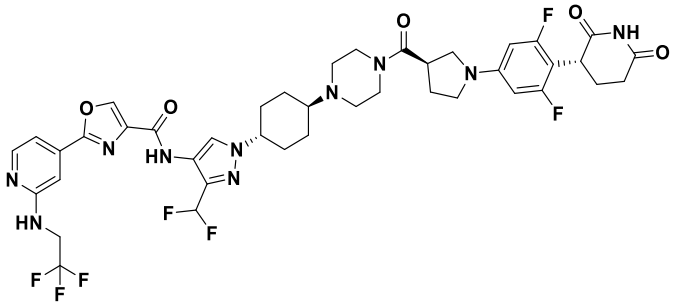
[0441] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 13. ^1H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,21(s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,62 - 7,60 (m, 1 H), 7,27 - 7,16 (m, 3 H), 7,10 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 6,53 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,26 - 4,22 (m, 3 H), 3,68 - 3,65 (m, 2 H), 3,48 - 3,44 (m, 6H), 3,35 - 3,26 (m, 4 H), 2,69 - 2,66 (m, 2 H), 2,55 (s, 2 H), 2,48 - 2,43 (m, 2 H), 2,16 - 2,08 (m, 4 H), 1,93 - 1,91 (m, 2 H), 1,83 - 1,76 (m, 2 H), 1,47 - 1,43 (m, 2 H). $[M + H]^+ = 854,7$.

[0442] **Ejemplo 16:** N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



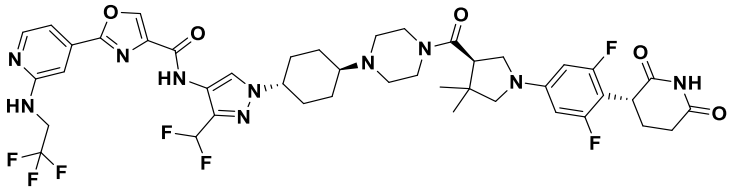
[0443] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 13. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,84 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,62 - 7,60 (m, 1 H), 7,24 - 7,16 (m, 3 H), 6,23 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,26 - 4,22 (m, 3 H), 4,04 - 4,00 (m, 1 H), 3,54 - 3,42 (m, 6H), 3,35 - 3,22 (m, 4 H), 2,81 - 2,74 (m, 1 H), 2,55 (s, 2 H), 2,48 - 2,43 (m, 3 H), 2,16 - 2,08 (m, 5 H), 1,93 - 1,91 (m, 3 H), 1,83 - 1,76 (m, 2 H), 1,47 - 1,40 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 875,8.

[0444] **Ejemplo 17:** N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



[0445] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 13. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,87 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,62 - 7,60 (m, 1 H), 7,24 - 7,06 (m, 3 H), 6,18 (d, *J* = 10,0 Hz, 2 H), 4,26 - 4,03 (m, 4 H), 3,58 - 3,43 (m, 11 H), 2,84 - 2,71(m, 2 H), 2,09 - 1,82 (m, 13H), 1,45- 1,41 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 889,7.

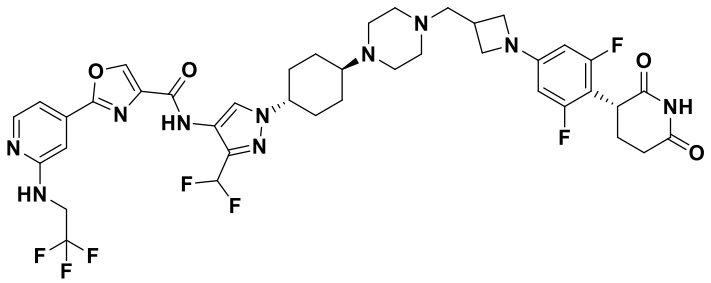
[0446] **Ejemplo 18:** N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)-4, 4-dimetilpirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino) piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



[0447] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el

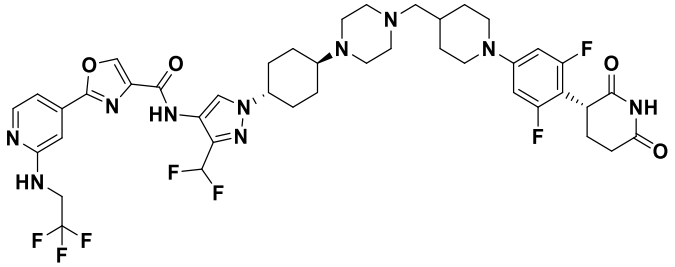
ejemplo 13. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,84 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,62 - 7,60 (m, 1 H), 7,24 - 7,06 (m, 3 H), 6,15 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,26 - 4,22 (m, 3 H), 4,04 - 4,00 (m, 1 H), 3,58 - 3,43 (m, 9 H), 3,09 - 3,06 (m, 2 H), 2,81 - 2,74 (m, 1 H), 2,55 - 2,40 (m, 4 H), 2,10 - 2,07 (m, 3 H), 1,95 - 1,91 (m, 3 H), 1,82 - 1,77 (m, 2 H), 1,45- 1,41 (m, 2 H), 1,47 (s, 3 H), 1,40 (s, 2 H). [M + H] $^+$ = 917,8.

[0448] **Ejemplo 19:** N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-((1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) azetidin-3-il)metil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



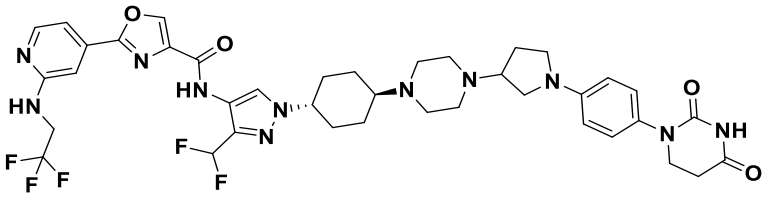
[0449] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 13. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,85 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,61 - 7,59 (m, 1 H), 7,26 - 7,05 (m, 3 H), 6,10 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,26 - 4,18 (m, 3 H), 4,03 - 4,00 (m, 1 H), 3,94 - 3,91 (m, 3 H), 3,48 - 3,45 (m, 2 H), 2,92 - 2,89 (m, 1 H), 2,81 - 2,74 (m, 1 H), 2,55 - 2,39 (m, 12H), 2,09 - 2,06 (m, 3 H), 1,82 - 1,75 (m, 2 H), 1,45 - 1,37 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 861,5.

[0450] **Ejemplo 20:** N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-((1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-oxazol-4-carboxamida



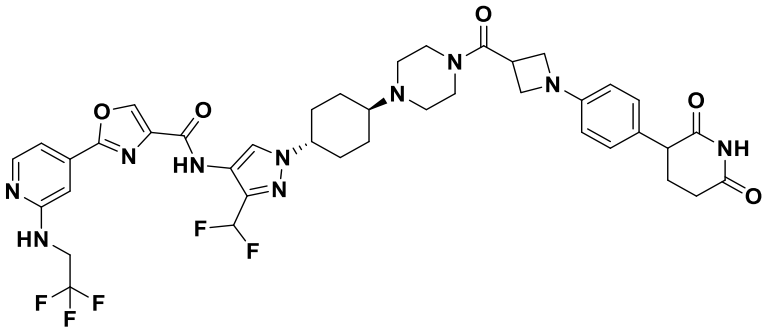
[0451] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 13. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,85 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,62 - 7,59 (m, 1 H), 7,27 - 7,05 (m, 3 H), 6,61 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,28 - 4,21 (m, 3 H), 4,06 - 4,02 (m, 1 H), 3,76 - 3,73 (m, 2 H), 2,81 - 2,72 (m, 2 H), 2,64 - 2,36 (m, 9 H), 2,10 - 2,05 (m, 5 H), 1,96 - 1,91 (m, 3 H), 1,83 - 1,73 (m, 5 H), 1,50 - 1,37 (m, 2 H), 1,16 - 1,09 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 889,6

[0452] **Ejemplo 21:** N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)pirrolidin-3-il)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



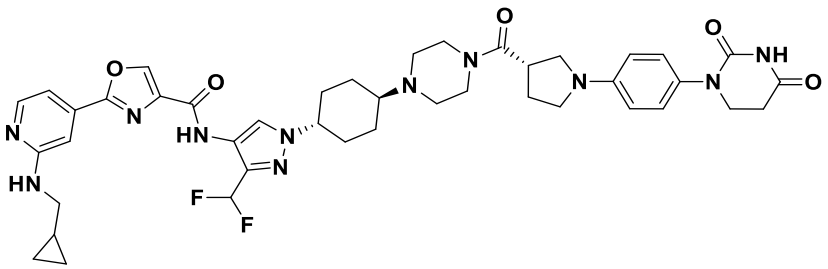
[0453] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 13. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,20 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,62 - 7,59 (m, 1 H), 7,27 - 7,05 (m, 5 H), 6,52 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,26 - 4,19 (m, 3 H), 3,67 - 3,65 (m, 2 H), 3,47 - 3,43 (m, 1 H), 3,37 - 3,32 (m, 4 H), 3,23 - 3,21 (m, 1 H), 3,05 - 3,02 (m, 1 H), 2,90 - 2,87 (m, 1 H), 2,67 - 2,64 (m, 2 H), 2,54 (s, 4 H), 2,36 - 2,33 (m, 2 H), 2,18 - 2,07 (m, 3 H), 1,94 - 1,92 (m, 2 H), 1,83 - 1,75 (m, 3 H), 1,44 - 1,37 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 826,6.

[0454] **Ejemplo 175:** N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)azetidin-3-carbonil) piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



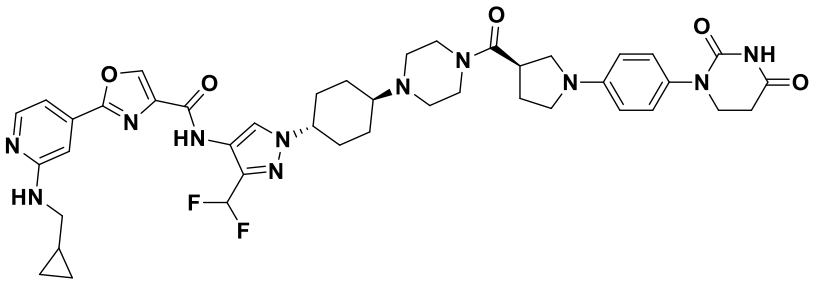
[0455] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 13. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,75 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,61 (t, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,24 - 7,16 (m, 3 H), 7,01 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 6,42 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,28 - 4,19 (m, 3 H), 4,01 - 3,99 (m, 2 H), 3,84 - 3,79 (m, 3 H), 3,72 - 3,69 (m, 1 H), 3,59 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 2,66 - 2,60 (m, 1 H), 2,54 - 2,44 (m, 8 H), 2,12 - 2,07 (m, 3 H), 2,01 - 1,98 (m, 1 H), 1,91 - 1,89 (m, 2 H), 1,83 - 1,76 (m, 2 H), 1,46 - 1,39 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 839,6.

[0456] **Ejemplo 22:** 2-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-N-(3-(difluorometil)-1-((1S,4r)-4-(4-((S)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida



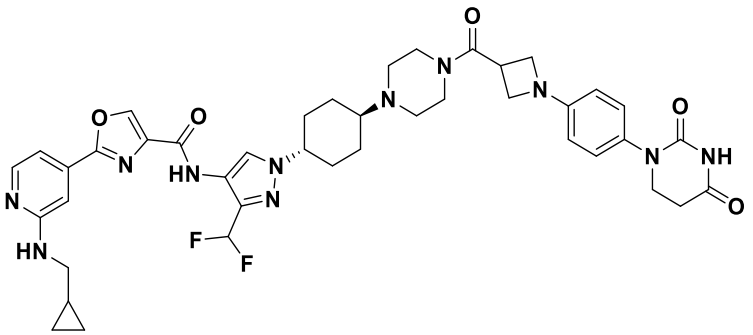
[0457] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 13. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,21 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,27 - 7,01 (m, 6H), 6,53 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,22 - 4,19 (m, 1 H), 3,68 - 3,65 (m, 2 H), 3,55 - 3,44 (m, 6H), 3,35 - 3,24 (m, 4 H), 3,18 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 2,68 (t, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 2,57- 2,55 (m, 1 H), 2,48 - 2,42 (m, 3 H), 2,16 - 2,08 (m, 4 H), 1,93 - 1,91 (m, 2 H), 1,83 - 1,76 (m, 2 H), 1,47 - 1,43 (m, 2 H), 1,08 - 1,05 (m, 1 H), 0,47 - 0,43 (m, 2 H), 0,24 - 0,21 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 826,9.

[0458] **Ejemplo 23:** 2-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida



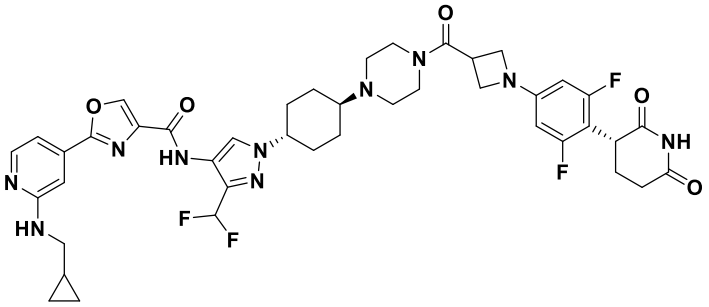
[0459] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 13. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,21 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,27 - 7,01 (m, 6H), 6,53 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,24 - 4,19 (m, 1 H), 3,68 - 3,65 (m, 2 H), 3,56 - 3,44 (m, 6H), 3,35 - 3,24 (m, 4 H), 3,18 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 2,68 (t, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 2,57 - 2,55 (m, 1 H), 2,48 - 2,42 (m, 3 H), 2,16 - 2,08 (m, 4 H), 1,93 - 1,91 (m, 2 H), 1,83 - 1,76 (m, 2 H), 1,47 - 1,40 (m, 2 H), 1,08 - 1,05 (m, 1 H), 0,47 - 0,43 (m, 2 H), 0,24 - 0,21 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 826,9.

[0460] **Ejemplo 24:** 2-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida



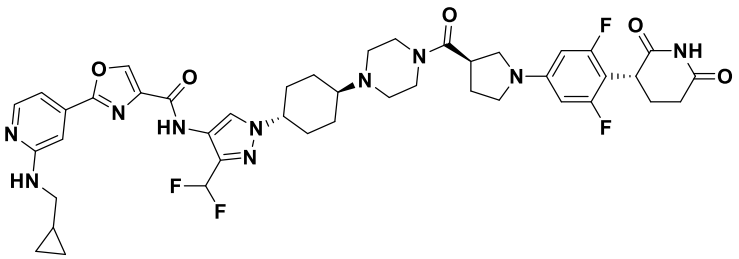
[0461] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 13. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,23 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,27 - 7,01 (m, 6H), 6,45 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,24 - 4,19 (m, 1 H), 4,03 - 4,00 (m, 2 H), 3,87 - 3,81 (m, 3 H), 3,67 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 3,18 (t, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 2,67 (t, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 2,57 - 2,42 (m, 7 H), 2,10 - 2,08 (m, 2 H), 1,92 - 1,90 (m, 2 H), 1,83 - 1,76 (m, 2 H), 1,45 - 1,42 (m, 2 H), 1,08 - 1,05 (m, 1 H), 0,47 - 0,44 (m, 2 H), 0,23 - 0,21 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 812,6.

[0462] **Ejemplo 25:** 2-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida



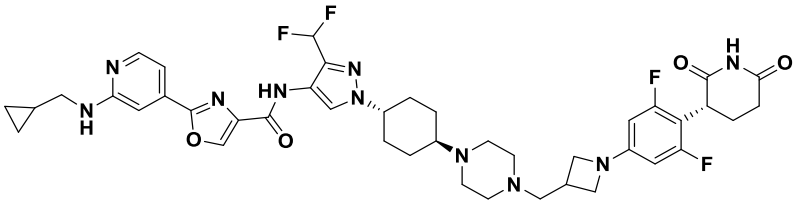
[0463] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 13. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,87 (s, 1 H), 9,92 - 9,81 (m, 2 H), 9,01 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,13 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,35 - 7,07 (m, 3 H), 6,17 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,54 - 4,52 (m, 1 H), 4,33 - 4,30 (m, 1 H), 4,06 - 3,83 (m, 7 H), 3,49 - 3,40 (m, 4 H), 3,24 - 3,02 (m, 5 H), 2,82 - 2,75 (m, 1 H), 2,21 - 2,04 (m, 5 H), 1,96 - 1,85 (m, 3 H), 1,71 - 1,64 (m, 2 H), 1,12 - 1,08 (m, 1 H), 0,52 - 0,51 (m, 2 H), 0,28 - 0,27 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 848,0.

[0464] **Ejemplo 26:** 2-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida



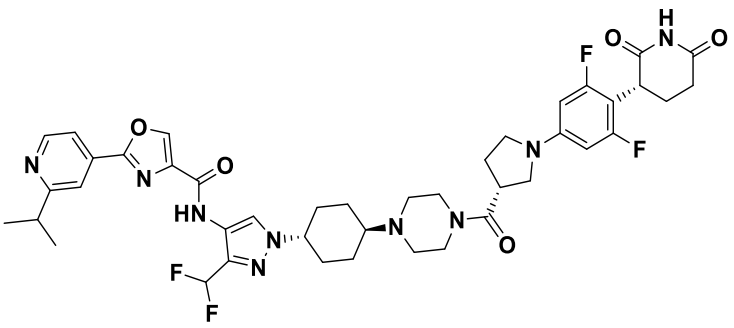
[0465] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 13. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,84 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,27 - 7,01 (m, 4 H), 6,23 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,24 - 4,19 (m, 1 H), 4,04 - 4,00 (m, 1 H), 3,54 - 3,42 (m, 6H), 3,35 - 3,22 (m, 5 H), 3,19 - 3,17 (m, 2 H), 2,81 - 2,74 (m, 1 H), 2,55 (s, 2 H), 2,48 - 2,43 (m, 2 H), 2,18 - 2,05 (m, 5 H), 1,95 - 1,91 (m, 3 H), 1,83 - 1,76 (m, 2 H), 1,47 - 1,40 (m, 2 H), 1,09 - 1,04 (m, 1 H), 0,47 - 0,43 (m, 2 H), 0,24 - 0,21 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 861,7.

[0466] **Ejemplo 27:** 2-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-((1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il)metil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida



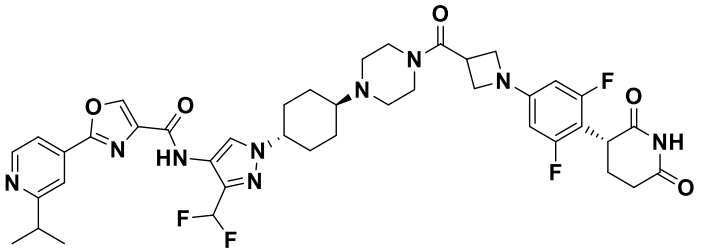
[0467] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 13. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,85 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,26 - 7,01 (m, 4 H), 6,10 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,24 - 4,19 (m, 1 H), 4,04 - 4,00 (m, 1 H), 3,94 - 3,91 (m, 2 H), 3,48 - 3,46 (m, 2 H), 3,19 - 3,17 (m, 2 H), 2,92 - 2,91 (m, 1 H), 2,77 - 2,74 (m, 1 H), 2,63 - 2,36 (m, 12H), 2,18 - 2,05 (m, 3 H), 1,95 - 1,93 (m, 3 H), 1,82- 1,75 (m, 2 H), 1,45 - 1,40 (m, 2 H), 1,08 - 1,05 (m, 1 H), 0,46 - 0,43 (m, 2 H), 0,23 - 0,21 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 833,7.

[0468] **Ejemplo 85:** N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-isopropilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



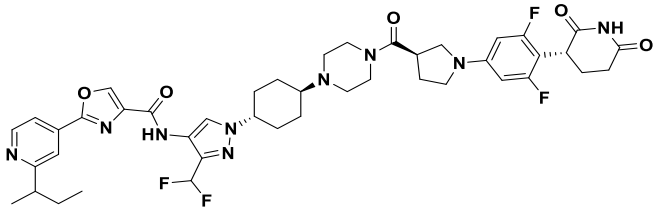
[0469] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 13. ¹H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,84 (s, 1 H), 9,85 (s, 1 H), 8,99 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 7,15 (t, J = 54,6 Hz, 1 H), 6,22 (d, *J* = 13,4 Hz*, 2 H),* 4,26-4,20 (m, 1 H), 4,10-3,95 (m, 1 H), 3,67 - 3,39 (m, 8 H), 3,30 - 2,99 (m, 4 H), 2,84 - 2,61 (m, 2 H), 2,58 - 2,49 (m, 3 H), 2,24-2,01 (m, 5 H), 1,97-1,86 (brs, 3 H), 1,82-1,73 (m, 2 H), 1,48-1,31 (m, 2 H), 1,28 (d J = 15,1 Hz, 6H). [M + H] $^{+}$ = 834,6

[0470] **Ejemplo 86:** N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-isopropilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



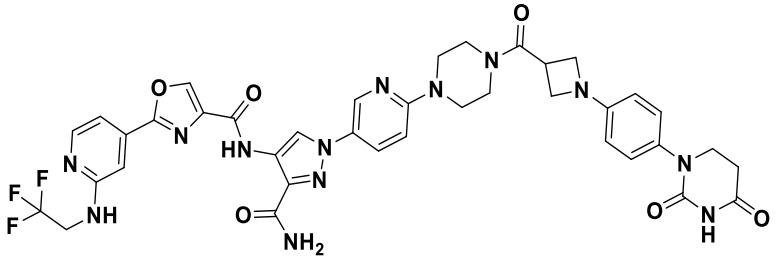
[0471] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 13. ¹H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,86 (s, 1 H), 9,85 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,15 (t, J = 54,4 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 4,21 (s, 1 H), 4,03 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 3,91 (*d, J* = 6,2 Hz, 2 H), 3,89 - 3,78 (m, 1 H), 3,47 (s, 2 H), 3,38-3,24 (m, 3 H), 3,23-3,10 (m, 1 H), 2,88 (s, 1 H), 2,84 - 2,71 (m, 1 H), 2,48-2,36 (m, 3 H), 2,19-2,04 (m, 3 H), 1,96-1,81 (m, 3 H), 1,80-1,73 (m, 2 H), 1,43 (d, J = 11,5 Hz, 2 H), 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 6H). [M + H]$^{+}$ = 820,7

[0472] **Ejemplo 170:** 2-(2-(sec-butil)piridin-4-il)-N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida



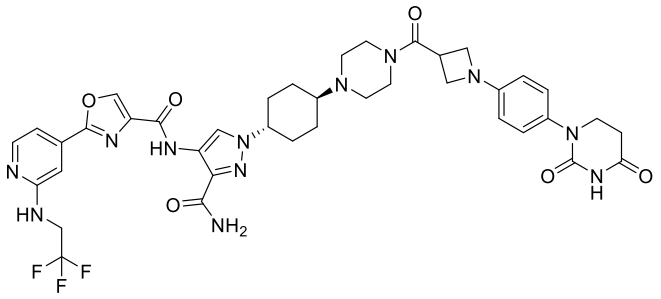
[0473] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 13. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,84 (s, 1 H), 9,85 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,75 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,86 - 7,73 (m, 2 H), 7,15 (t, J = 54,4 Hz, 1 H), 6,22 (d, J = 12,2 Hz, 2 H), 4,22 (brs, 1 H), 4,02 (dd, J = 12,5, 4,8 Hz, 1 H), 3,66 - 3,35 (m, 6H), 3,28 - 3,15 (m, 5 H), 2,97 - 2,89 (m, 1 H), 2,86 - 2,73 (m, 2 H), 2,54 (s, 2 H), 2,22 - 2,00 (m, 6H), 1,93 (brs, 3 H), 1,85 - 1,70 (m, 3 H), 1,69 - 1,60 (m, 1 H), 1,52 - 1,39 (m, 2 H), 1,32 - 1,20 (m, 4 H), 0,80 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H). [M + H] $^+$ = 848,6.

[0474] **Ejemplo 28:** N-(3-carbamoil-1-(6-(4-(1-(4-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



[0475] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 166. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,95 (s, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,65 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,19 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,08 - 8,06 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,64 (s, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,11 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 7,05 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 6,98 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J* = 10,0 Hz, 2 H), 4,20 - 4,16 (m, 2 H), 4,01 - 3,98 (m, 2 H), 3,87 - 3,85 (m, 3 H), 3,62 - 3,59 (m, 2 H), 3,56 - 3,53 (m, 6H), 3,44 - 3,40 (m, 2 H), 2,62 - 2,59 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 828,6.

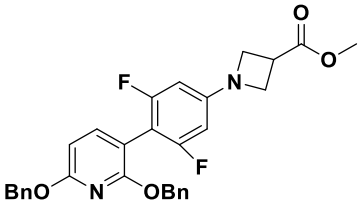
[0476] **Ejemplo 8:** N-(3-carbamoil-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



[0477] A una solución de N-(3-carbamoil-1-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (56 mg, 0,1 mmol), ácido 1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)azetidin-3-carboxílico (30 mg, 0,1 mmol) y DIEA (65 mg, 0,5 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió HATU (38 mg, 0,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se evaporó al vacío para proporcionar el residuo crudo, el cual se purificó con Prep-TLC (DCM:MeOH = 7: 1) para proporcionar el producto (41 mg, 49 por ciento). ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,94 (s, 1 H), 10,23 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,71 - 7,64 (m, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,16 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,45 (d, *J* = 8,5 Hz*,* 2 H), 4,28 - 4,19 *(*m, 3 H*),* 4,04 - 3,98 (m, 2 H), 3,89 - 3,78 (m, 3 H), 3,71 - 3,63 (m, 2 H), 3,51 - 3,42 (m, 2 H), 3,35 - 3,32 (m, 2 H), 2,71 - 2,64 (m, 2 H), 2,55 - 2,51 (m, 3 H), 2,47 - 2,40 (m, 2 H), 2,15 - 2,08 (m, 2 H), 1,96 - 1,79 (m, 4 H), 1,51 - 1,37 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 833,70.

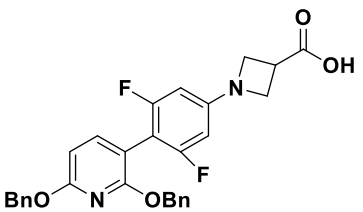
[0478] **Ejemplo 11:** N-(3-carbamoil-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[0479] <u>Paso 1: 1-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carboxilato de metilo</u>



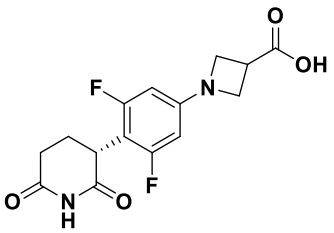
[0480] Una mezcla de 2,6-bis(benciloxi)-3-(4-bromo-2,6-difluorofenil)piridina (3,00 g, 6,22 mmol), clorhidrato de metil azetidin-3-carboxilato (1,41 g, 9,33 mmol), Cs_2CO_3 (6,06 g, 18,66 mmol) y RuPhos Pd G3 (520,7 mg, 0,622 mmol) en tolueno (50 mL) se agitó durante la noche a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con PE/EtOAc (2: 1) para proporcionar el producto (1,7 g, 53 por ciento). $[M + 1]^+$ = 517,1.

[0481] <u>Paso 2: Ácido 1-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carboxílico</u>



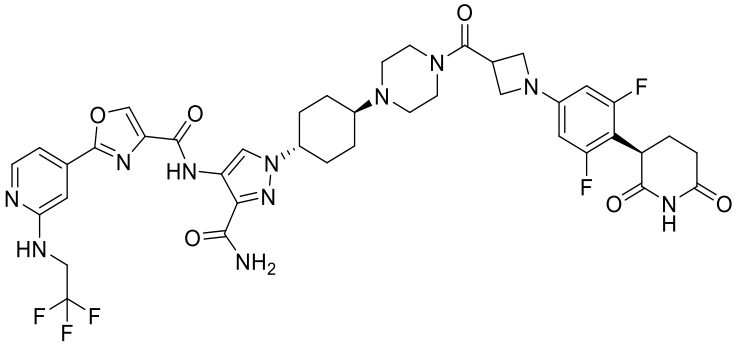
[0482] A una mezcla agitada de 1-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carboxilato de metilo (1,7 g, 3,29 mmol) en THF (20 mL) se le añadió $LiOH \cdot H_2O$ (168 mg, 4 mmol en 10 mL de agua) por goteo a temperatura ambiente. Luego la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío. La capa de agua se ajustó pH < 5 con HCl 1 N y luego se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto (1,4 g, 85 por ciento) $[M + 1]^+ = 503,2$.

[0483] Paso 3: Ácido (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carboxílico



[0484] A una solución de ácido 1-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carboxílico (1,40 g, 2,79 mmol) en iPrOH (20 mL) y DCM (20 mL) se le añadió Pd/C (1,0 g, 10 por ciento en peso) que se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 48 horas. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con MeOH (20 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El residuo se purificó por medio de una SFC (IH (3*25 cm , 5 µm), 13 por ciento de EtOH/87 por ciento CO_2, 100 bar (1×10^7 Pa, 20 mL por min) y el compuesto del título correspondió al pico A @ 1,853 min/254 nm (190 mg, 21 por ciento). $[M + 1]^+ = 325,3$.

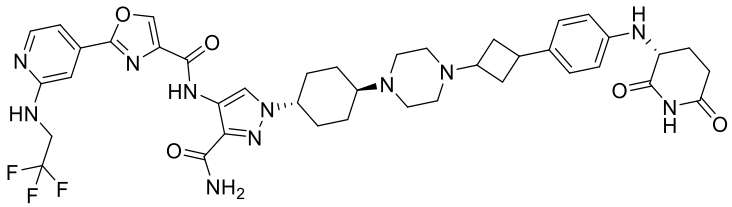
[0485] Paso 4: N-(3-carbamoil-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



[0486] A una solución de N-(3-carbamoil-1-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (56 mg, 0,1 mmol), ácido (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carboxílico (32 mg, 0,1 mmol) y DIEA (65 mg, 0,5

mmol) en DMF (5 mL) se le añadió HATU (38 mg, 0,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se evaporó al vacío para proporcionar el residuo crudo, el cual se purificó con Prep-TLC (DCM:MeOH = 8: 1) para dar producto (36 mg, 42 por ciento). ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,94 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,74 - 7,63 (m, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,16 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 6,17 (d, *J* = 11,0 Hz, 2 H), 4,29 - 4,18 (m, 3 H), 4,07 - 3,98 (m, 3 H), 3,93 - 3,89 (m, 2 H), 3,86 - 3,76 (m, 1 H), 3,50 - 3,44 (m, 2 H), 3,30 - 3,26 (m, 2 H), 2,82 - 2,73 (m, 1 H), 2,56 - 2,52 (m, 2 H), 2,49 - 2,36 (m, 4 H), 2,16 - 2,04 (m, 3 H), 1,98 - 1,78 (m, 5 H), 1,43 (dd, *J* = 23,0, 11,5 Hz, 2 H). [M + H] $^+$ = 868,80.

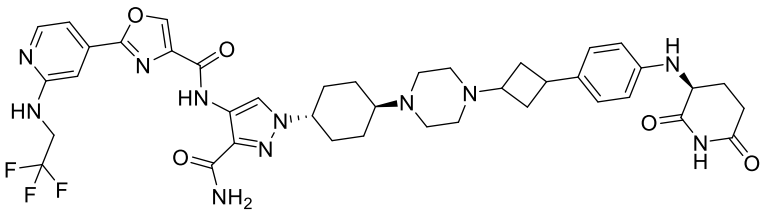
[0487] **Ejemplo 9:** N-(3-carbamoil-1-((1r,4r)-4-(4-(3-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)ciclobutil) piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



[0488] A una solución de N-(3-carbamoil-1-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (56 mg, 0,1 mmol) y (R)-3-(4-(3-oxociclobutil) fenil)amino)piperidin-2,6-diona (obtenida de la manera similar que se describe en la Publicación Internacional No. WO2021219070 A1) (30 mg, 0,11 mmol) en DCM:MeOH (5 mL/1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se evaporó al vacío para proporcionar el residuo crudo, el cual se purificó con HPLC de preparación para dar el producto P1 (42 mg, 51,4 por ciento de rendimiento, trans: cis = 86: 12). ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,94 (s, 1 H), 10,76 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,72 - 7,62 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,15 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,03 - 6,91 (m, 2 H), 6,61 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,67 (d, J = 7,5 *Hz,* 1 H), 4,30 - 4,18 (m, 4 H), 2,99 - 2,90 (m, 1 H), 2,78 - 2,70 (m, 1 H), 2,67 - 2,58 (m, 2 H), 2,58 - 2,52 (m, 4 H), 2,42 - 2,25 (m, 6H), 2,15 - 2,07 (m, 3 H), 1,99 - 1,91 (m, 2 H), 1,89 - 1,81 (m, 3 H), 1,79 - 1,69 (m, 2 H), 1,42 (dd, *J* = 23,0, 11,5 Hz, 2 H). [M + H] $^+$ = 818,70. Y P2 (8 mg, 9,8 por ciento de rendimiento, trans: cis = 30: 57). ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,94 (s, 1 H), 10,77 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,72 - 7,61 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,16 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,62 (t, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 5,67 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 4,31 - 4,17 (m, 4 H), 3,01 - 2,69 (m, 2 H), 2,67 - 2,52 (m, 6H), 2,43 - 2,30 (m, 4 H), 2,29 - 2,19 (m, 2 H), 2,15 -

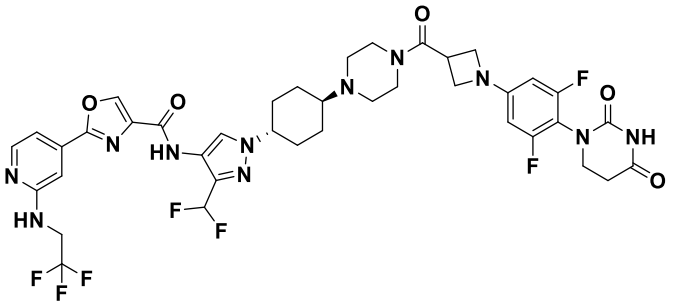
2,07 (m, 3 H), 2,06 - 2,01 (m, 1 H), 1,99 - 1,91 (m, 2 H), 1,90 - 1,79 (m, 3 H), 1,78 - 1,63 (m, 1 H), 1,49 - 1,33 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 818,70.

[0489] **Ejemplo 10:** N-(3-carbamoil-1-((1r,4r)-4-(4-(3-(4-((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)ciclobutil) piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



[0490] A una solución de N-(3-carbamoil-1-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (56 mg, 0,1 mmol) y (S)-3-((4-(3-oxociclobutil)fenil)amino)piperidin-2,6-diona (obtenida de la manera similar que se describe en la Publicación Internacional No. WO2021219070 A1) (30 mg, 0,11 mmol) en DCM:MeOH (5 mL/1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (106 mg, 0,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se evaporó al vacío para proporcionar el residuo crudo, el cual se purificó con HPLC de preparación para proporcionar el producto (16 mg, 20 por ciento de rendimiento, trans: cis = 72: 18). ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,95 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,72 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,16 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,08 - 6,98 (m, 2 H), 6,69 - 6,59 (m, 2 H), 4,36 - 4,18 (m, 4 H), 3,66 - 3,22 (m, 5 H), 3,06 - 3,01 (m, 1 H), 2,83 - 2,67 (m, 2 H), 2,65 - 2,51 (m, 5 H), 2,49 - 2,43 (m, 3 H), 2,32 - 2,17 (m, 3 H), 2,16 - 2,04 (m, 4 H), 1,96 - 1,83 (m, 3 H), 1,69 - 1,51 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 818,60.

[0491] **Ejemplo 76:** N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino) piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

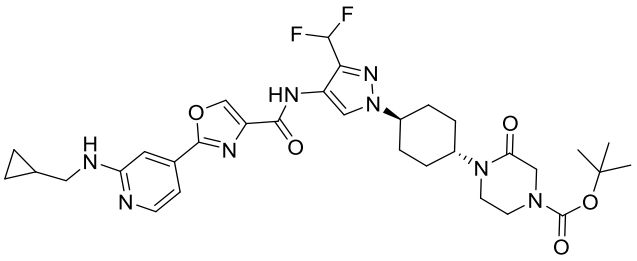


[0492] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 13. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,50(s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,62 - 7,60 (m, 1 H), 7,24 - 7,05 (m, 3 H), 6,25 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,26

- 4,19 (m, 3 H), 4,07 - 4,04 (m, 2 H), 3,96 - 3,93 (m, 2 H), 3,85 - 3,82(m, 1 H), 3,59 (t, *J = 5,0 Hz*, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 3,34 (s, 2 H), 2,68 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 2,48 - 2,43 (m, 5 H), 2,10 - 2,08 (m, 2 H), 1,92 - 1,89 (m, 2 H), 1,81 - 1,76 (m, 2 H), 1,47 - 1,42 (m, 2 H). $[M + H]^+ = 876,7$.

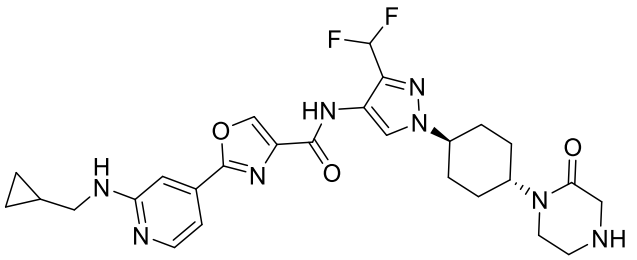
[0493] **Ejemplo 100:** 2-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)-2-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida

[0494] Paso 1: 4-((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terbutilo



[0495] A una solución de 4-((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo que se sintetizó de una manera como método del ejemplo 13 (200 mg, 0,312 mmol) en THF (10 mL) y H_2O (4 mL) se le añadió I_2 (594 mg, 2,34 mmol) y $NaHCO_3$ (262 mg, 3,12 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente por debajo de N_2. La reacción se apagó con $Na_2S_2O_3$ acuoso (20 mL) y se extrajo con EA (3 x 30 mL). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar el producto (150 mg, 73 por ciento). $[M + H]^+ = 655,3$.

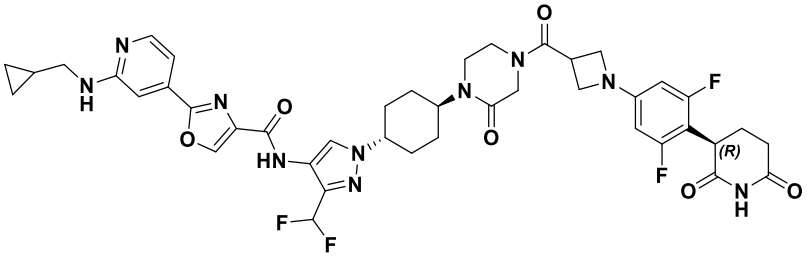
[0496] Paso 2: 2-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(2-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida



[0497] A una solución DCM (10 mL) de 4-((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terbutilo (20 mg, 0,23 mmol) se le añadió TFA (5 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se basificó a un pH > 7 con Na_2CO_3 acuoso, se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar un producto crudo (100 mg, 78 por ciento). $[M + H]^+ = 555,3$.

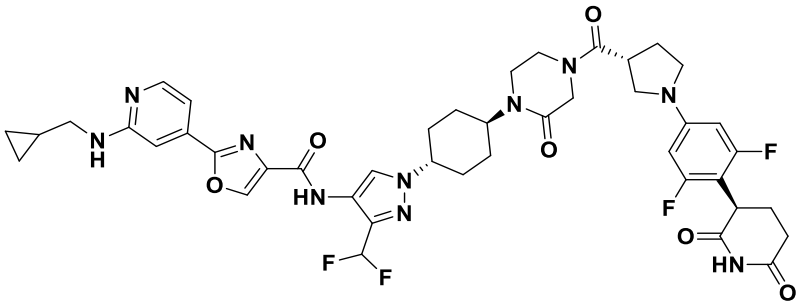
[0498] Paso 3: 2-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-

((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)-2-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida



[0499] A una solución de DMF (5 mL) de ácido 2-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(2-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida (50 mg, 0,09 mmol) se le añadió ácido (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carboxílico (35 mg, 0,108 mmol), DIEA (0, 5 mL) y HATU (51 mg, 0,135 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se purificó con combi flash, eluida con DCM:MeOH = 1 ~ 0 a 1:10 para la producción del producto crudo que se purificó aún más con HPLC de preparación para proporcionar el producto (13 mg, 17 por ciento). ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,86 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,27 - 7,01 (m, 4 H), 6,17 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,54 - 4,52 (m, 1 H), 4,36 - 4,26 (m, 2 H), 4,04 - 4,02 (m, 5 H), 3,94 - 3,90 (m, 3 H), 3,68 - 3,57 (m, 2 H), 3,18 (t, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 2,81 - 2,74 (m, 1 H), 2,54 - 2,51 (m, 3 H), 2,13 - 2,04 (m, 3 H), 1,94 - 1,89 (m, 3 H), 1,79 - 1,72 (m, 4 H), 1,12- 1,08 (m, 1 H), 0,46 - 0,45 (m, 2 H), 0,23 - 0,22 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 861,6.

[0500] **Ejemplo 101:** 2-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)-2-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)oxazol-4-carboxamida

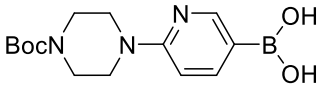


[0501] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 100. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,84 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,27 - 7,01 (m, 4 H), 6,23 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,37 - 4,26 (m, 3 H), 4,04 - 4,00 (m, 2 H), 3,81 - 3,80 (m, 1 H), 3,68 - 3,67 (m, 1 H), 3,56 - 3,53 (m, 1 H), 3,47 - 3,39 (m, 3 H), 3,29 - 3,19 (m, 2 H), 3,18 (d, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 2,81 - 2,74 (m, 1 H), 2,55 (s, 2 H), 2,19 - 2,05 (m, 5 H), 1,94 - 1,88 (m, 3 H), 1,78 - 1,73 (m, 4 H), 1,47 - 1,40 (m, 2 H), 1,09 - 1,04 (m, 1 H), 0,46 - 0,45

(m, 2 H), 0,23 - 0,22 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 875,8.

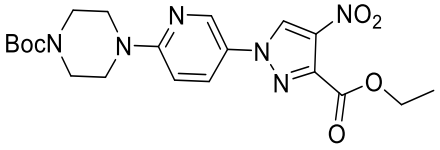
[0502] **Ejemplo 166:** N-(3-carbamoil-1-(6-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida

[0503] Paso 1: Ácido (6-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-borónico



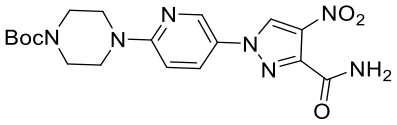
[0504] Se agitó una mezcla de 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1 g, 2,57 mmol), $NaIO_4$ (2,75 g, 12,85 mmol) y NH4OAc (989 mg, 12,85 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (10 mL) en un matraz de fondo redondo a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 10 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto del título (780 mg, 99 por ciento). [M + H] $^+$ = 308.

[0505] Paso 2: 4-(5-(3-(etoxicarbonil)-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[0506] Una mezcla de ácido (6-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il) borónico (780 mg, 2,54 mmol), 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (235 mg, 1,27 mmol), piridina (200 mg, 2,54 mmol) y acetato cúprico (346,7 mg, 1,9 mmol) en MCD (20,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo oxígeno. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 20 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía de columna de gel de sílice (PE:EA = 5:1 ~ 1:2 elución en gradiente) para proporcionar el producto (250 mg, 44 por ciento). [M + H] $^+$ = 447,2.

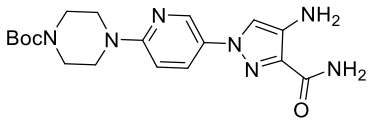
[0507] Paso 3: 4-(5-(3-carbamoil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[0508] Una mezcla de 4-(5-(3-(etoxicarbonil)-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (250 mg, 0,56 mmol) e hidróxido de amonio (10 mL) en THF (10,0 mL) se

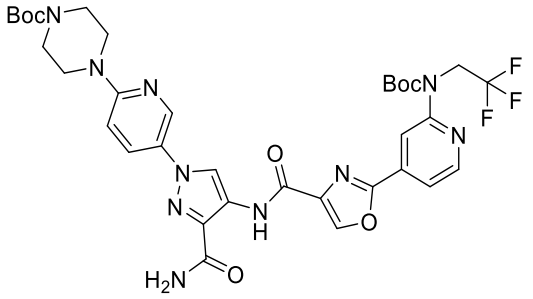
agitó a 80 °C durante 15 h en tubo de sellado. La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 20,0 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para la producción del producto (194 mg). $[M-55]^+ = 362,2$.

[0509] Paso 4: 4-(5-(4-amino-3-carbamoil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



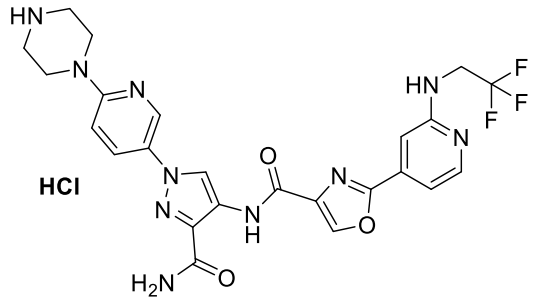
[0510] Se le añadió una solución de 4-(5-(3-carbamoil-4-nitro-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (194 mg, 0,465 mmol) en THF (15,0 mL) al 10 por ciento en peso del Pd/C (20,0 mg) a 25 °C. A continuación, el matraz se evacuó y se rellenó con H_2 durante dos veces y se agitó bajo una atmósfera de H_2 a 25 °C durante 15 h. La reacción se monitoreó por LCMS. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de filtro se lavó con MeOH (20,0 mL). El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto (188,0 mg). $[M + H]^+ = 388,2$.

[0511] Paso 5: 4-(5-(4-(2-(2-((ter-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-3-carbamoil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



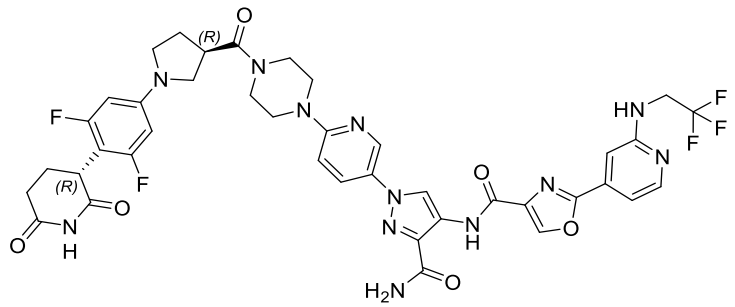
[0512] Se agitó una mezcla de ácido 2-(2-((ter-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxílico (188,0 mg, 0,486 mmol), HATU (277,0 mg, 0,728 mmol) y DIEA (188,0 mg, 1,457 mmol) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente durante 40 minutos, y se le añadió 4-(5-(4-amino-3-carbamoil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (188,0 mg, 0,486 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se monitoreó con LCMS. Se agregó agua (80 mL) y el sólido se recolectó por medio de una filtración, se lavó con agua (50,0 mL) y se secó para obtener el producto (360 mg, 98 por ciento). $[M-99]^+ = 657,6$.

[0513] <u>Paso 6: Clorhidrato de N-(3-carbamoil-1-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida</u>



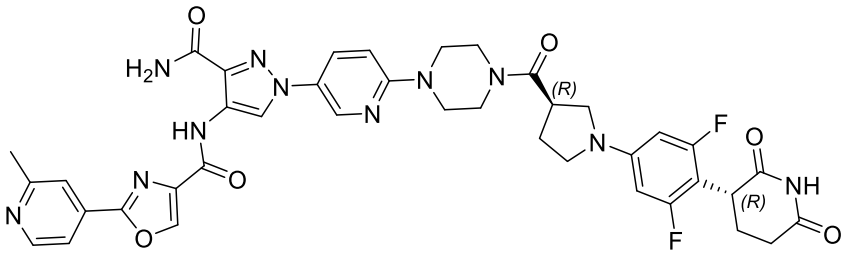
[0514] Se le añadió 4-(5-(4-(2-(2-((tert-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamido)-3-carbamoil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (360 mg, 0,476 mmol) en DCM (10 mL) HCl 4 N/dioxano (15 mL) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción sr monitoreó con LCMS. El sólido se recolectó por medio de una filtración, lavado con DCM (20,0 mL) y secado para obtener el producto (260 mg, 93 por ciento). $[M + H]^+$ = 557,3.

[0515] Paso 7: N-(3-carbamoil-1-(6-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



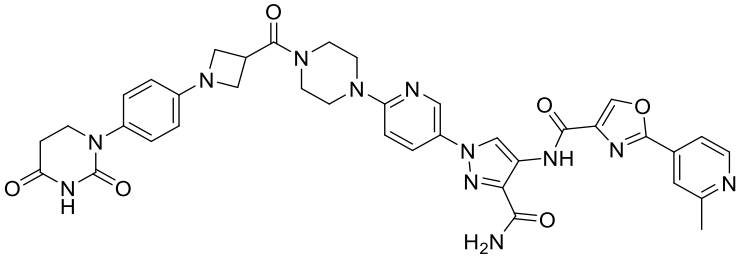
[0516] Se agitó una mezcla de ácido N-(3-carbamoil-1-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxazol-4-carboxamida (30,0 mg, 0,051 mmol), ácido (R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico (19,0 mg, 0,056 mmol), T_3P (1 mL) y DIEA (20 mg, 0,152 mmol) en DCM (8 mL) a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se monitoreó con LCMS. La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 15, 0 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó con HPLC de preparación para proporcionar el producto (4 mg, 9 por ciento). ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 11,01 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,71 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,13 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,69 (s, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,18 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = *9,2 Hz,* 1 H), 6,24 (d, J = 12,2 Hz, 2 H), 4,30 - 4,18 (m, 2 H), 4,02 (dd, J = 12,4, 4,9 Hz, 1 H), 3,79 - 3,53 (m, 10 H), 3,49 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,37 - 3,42 (m, 1 H), 3,25 - 3,28(m, 2 H), 2,82 - 2,74 (m, 1 H), 2,26 - 2,05 (m, 3 H), 1,99 - 1,91 (m, 1 H); $[M + H]^+$ = 877,6.

[0517] **Ejemplo 30:** N-(3-carbamoil-1-(6-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



[0518] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 166. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 11,02 (s, 1 H), 10,77 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,64 (d, J = 4,6 Hz, 2 H), 8,07 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 6,98 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 6,18 (d, J = 12,1 Hz, 2 H), 3,95 (dd, *J* = 12,6, 5,1 Hz, 1 H), 3,58 (dt, *J* = 15,0, 12,3 Hz, 9 H), 3,45 - 3,30 (m, 3 H), 3,24 - 3,08 (m, 2 H), 2,76 - 2,67 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,18 - 1,96 (m, 3 H), 1,92 - 1,84 (m, 1 H). $[M + H]^+$ = 794,6.

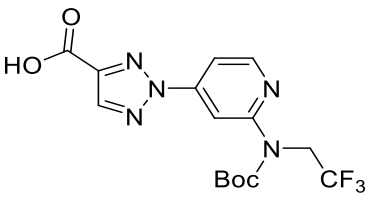
[0519] **Ejemplo 31:** N-(3-carbamoil-1-(6-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)azetidin-3-carbonil) piperazin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-metilpiridin-4-il)oxazol-4-carboxamida



[0520] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 166. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 11,10 (s, 1 H), 10,27 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,72 (dd, J = 9,3, 3,8 Hz, 2 H), 8,15 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,05 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,09 - 4,02 (m, 2 H), 3,95 - 3,87 (s, 3 H), 3,67 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 3,65 - 3,58 (m, 6H), 3,53 - 3,47 (m, 2 H), 2,68 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 2,63 (s, 3 H). $[M + H]^+$ = 745,6.

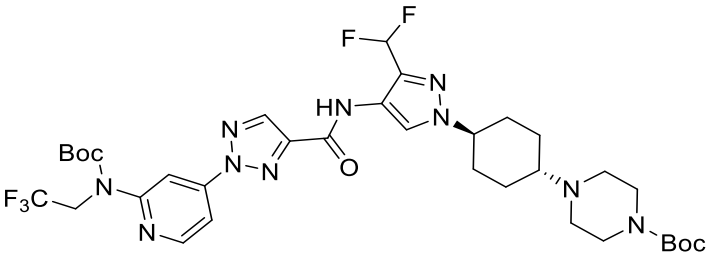
[0521] **Ejemplo 51:** N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

[0522] <u>Paso 1: Ácido 2-(2-((ter-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico</u>



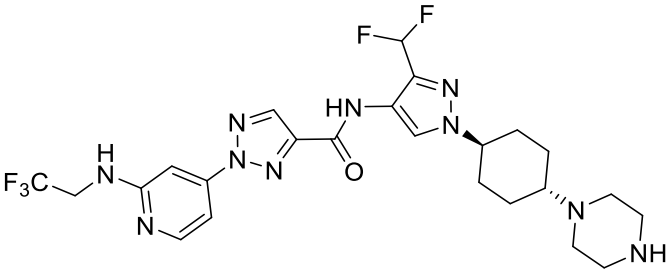
[0523] A una solución de DMF (30 mL) de (4-bromopiridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de terbutilo (3,1 g, 8,69 mmol) se le añadió 2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (1,0 g, 7,9 mmol), $Fe(acac)_3$ (837 mg, 2,37 mmol), CuO(63 mg, 0,79 mmol) y Cs_2CO_3 (5,2 g, 15,8 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a 100 °C bajo N_2. El sólido se filtró y el filtrado se purificó por medio de una HPLC de preparación para proporcionar el producto (2,5 g, 74 por ciento). $[M + H]^+ = 388,1$.

[0524] Paso 2: 4-((1r,4r)-4-(4-(2-(2-(2-((ter-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[0525] A una solución de DMF (5 mL) de 4-((trans)-4-(4-amino-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (300 mg, 0,752 mmol) se le añadió 2-(2-((ter-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (291 mg, 0,752 mmol), DIEA (1,0 mL) y HATU (429 mg, 1,128 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se purificó con combi flash, eluida con DCM:MeOH = 1 ~ 0 a 1:10 para proporcionar el producto (300 mg, 52 por ciento). $[M + H]^+ = 769,4$.

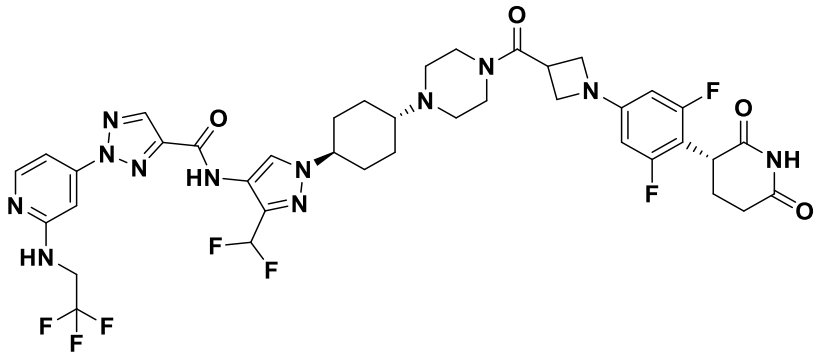
[0526] <u>Paso 3: N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil) amino)piridin-4-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</u>



[0527] A una solución DCM (10 mL) de 4-((1r,4r)-4-(4-(2-(2-((ter-butoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-

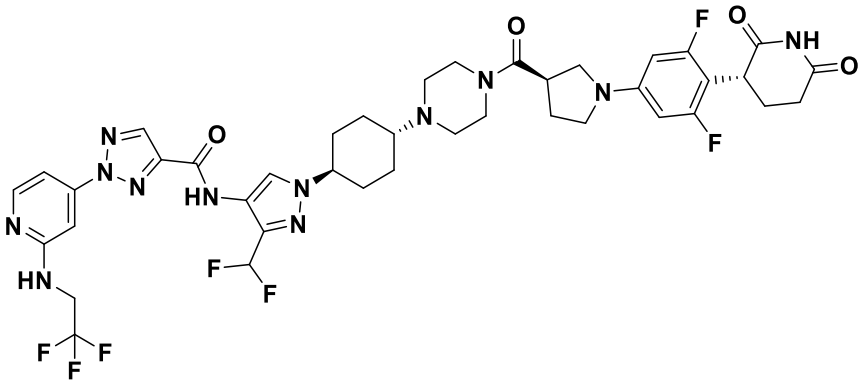
il)ciclohexil) piperazin-1-carboxilato de terbutilo (800 mg, 1,04 mmol) se le añadió TFA (10 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se basificó a un pH > 7 con Na_2CO_3 acuoso, se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar un producto crudo (580 mg, 98 por ciento). $[M + H]^+ = 569,2$.

[0528] Paso 4: N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



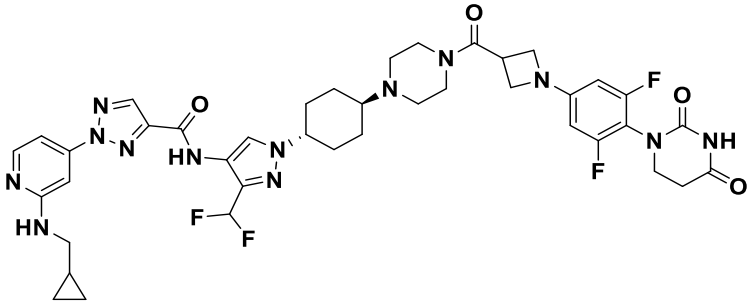
[0529] A una solución DCM (3 mL) de ácido N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (10 mg, 0,018 mmol) ácido (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carboxílico (7,0 mg, 0,0216 mmol), DIEA (0,5 mL) y HATU (14 mg, 0,036 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se purificó con combi flash, eluida con DCM:MeOH = 1 ~ 0 a 1:10 para proporcionar el producto crudo que se purificó aún más con HPLC de preparación para la producción del producto (12 mg, 76 por ciento). ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,86 (s, 1 H), 10,24 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,70 - 7,67 (m, 1 H), 7,33 - 7,32 (m, 2 H), 7,24 - 7,03 (m, 1 H), 6,17 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,28 - 4,20 (m, 3 H), 4,04 - 4,01 (m, 3 H), 3,92 -3,90 (m, 2 H), 3,84 - 3,81 (m, 1 H), 3,47(s, 2 H), 2,78 - 2,74 (m, 1 H), 2,54 - 2,41 (m, 8 H), 2,11 - 2,07 (m, 3 H), 1,94 - 1,90(m, 3 H), 1,84 - 1,77 (m, 2 H), 1,47 - 1,42 (m, 2 H). $[M + H]^+ = 875,8$.

[0530] **Ejemplo 52:** N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



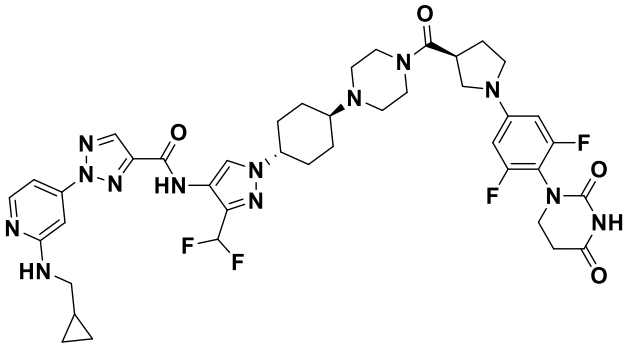
[0531] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 51. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,77 (s, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,18 - 8,06 (m, 2 H), 7,62 - 7,61 (m, 1 H), 7,27 - 6,96 (m, 3 H), 6,16 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,19 - 4,17 (m, 3 H), 3,97 - 3,94 (m, 1 H), 3,47 -3,37 (m, 7 H), 2,71 - 2,68 (m, 1 H), 2,54 - 2,41 (m, 8 H), 2,06 - 2,02 (m, 5 H), 1,86 - 1,73 (m, 5 H), 1,38 - 1,37 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 889,8.

[0532] **Ejemplo 61:** 2-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



[0533] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 51. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,50 (s, 1 H), 10,22 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,16 - 8,14 (m, 2 H), 7,24 - 7,03 (m, 4 H), 6,25 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,24 - 4,20 (m, 1 H), 4,07 - 4,04 (m, 2 H), 3,96 -3,93 (m, 2 H), 3,87 - 3,82 (m, 1 H), 3,59 (t, J = 5,0Hz, 2 H), 3,51 - 3,45 (m, 3 H), 3,20 (t, *J* = 5,0Hz, 2 H), 2,68 (t, *J* = 5,0Hz, 2 H), 2,54 - 2,41 (m, 6H), 2,11 - 2,09 (m, 2 H), 1,93 - 1,77 (m, 4 H), 1,48 - 1,41 (m, 2 H), 1,07 - 1,06 (m, 1 H), 0,46 - 0,45 (m, 2 H), 0,23 - 0,22 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 848,6.

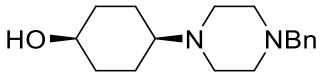
[0534] **Ejemplo 63:** 2-(2-((ciclopropilmetil)amino)piridin-4-il)-N-(3-(difluorometil)-1-((1S,4r)-4-(4-((S)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



[0535] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 51. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,47 (s, 1 H), 10,22 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,16 - 8,14 (m, 2 H), 7,25 - 7,03 (m, 4 H), 6,31 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,26 - 4,20 (m, 1 H), 3,60 - 3,44 (m, 10 H), 3,37 -3,35 (m, 2 H), 3,28 - 3,26 (m, 1 H), 3,20 (t, J = 5,0Hz, 2 H), 2,68 (t, J = 5,0Hz, 2 H), 2,60 - 2,54 (m, 3 H), 2,18 - 2,06 (m, 4 H), 1,98 - 1,90 (m, 2 H), 1,85 - 1,77 (m, 2 H), 1,48 - 1,41 (m, 2 H), 1,07 - 1,06 (m, 1 H), 0,46 - 0,45 (m, 2 H), 0,23 - 0,22 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 863,2.

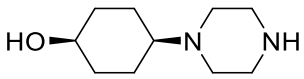
[0536] **Ejemplo 130:** N-ciclopropil-2-(trans)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-6-carboxamida

[0537] Paso 1: (cis)-4-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclohexan-1-ol



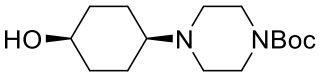
[0538] Se le añadió a Na_2CO_3 (11,09 g, 104,6 mmol) una mezcla de clorhidrato de N-bencil-2-cloro-N-(2-cloroetil)etano-1-amina (8,04 g, 29,04 g, 29,9 mmol) en EtOH (180 mL). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego, el disolvente se retiró por medio de presión reducida. El residuo se lavó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 150 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía de columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 20:1 elución de gradiente) para la producción del producto (7,6 g, 93 por ciento). [M + H] $^+$ = 275,6.

[0539] Paso 2: (cis)-4-(piperazin-1-il)ciclohexan-1-ol



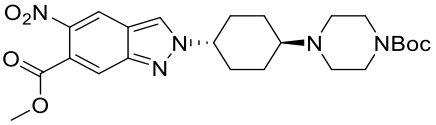
[0540] Se le añadió una mezcla de (cis)-4-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclohexan-1-ol (7,6 g, 27,7 mmol) en MeOH (100 mL) y AcOH (5 mL) a Pd/C (760 mg, 10 por ciento en peso). La reacción se agitó a 45 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se enfrió. La mezcla se filtró por medio de Celite y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto (4,9 g, 96 por ciento). [M + H] $^+$ = 185,2.

[0541] Paso 3: 4-((cis)-4-hidroxiciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



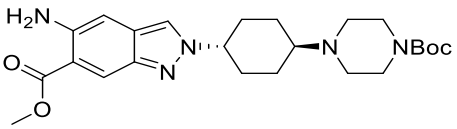
[0542] Se le añadió una mezcla de (cis)-4-(piperazin-1-il)ciclohexan-1-ol (4,9 g, 26,6 mmol) y $(Boc)_2O$ (6,96 g, 31,9 mmol) en DCM (80 mL) a Et_3N (8,06 g, 79,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se lavó con agua (150 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía de columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 20:1 elución de gradiente) para dar el producto (4,57 g, 60 por ciento). [M + H]+= 285,6.

[0543] Paso 4: 2-((trans)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[0544] Una mezcla de 4-((cis)-4-hidroxiciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1,12 g, 3,93 mmol), 5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metil (0,87 g, 3,93 mmol) (obtenida de la misma manera que se describe en la Publicación Internacional No. WO2020035019 A1) y PPh_3 (1,55 g, 5,92 mmol) se puso en goteo al THF (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, y luego se agregó DIAD (1,19 g, 5,92 mmol). La reacción se agitó a 0 °C, 1 hora. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó 16 h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL) y se lavó con salmuera (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía de columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 20:1 elución en gradiente) para dar el producto (220 mg, 56 por ciento). $[M + H]^+$ = 488,6. ^1H de RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 4,48-4,41 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,63 - 3,36 (m, 4 H), 2,65 - 2,46 (m, 4 H), 2,44 - 2,34 (m, 2 H), 2,20 - 2,09 (m, 2 H), 2,09 - 1,96 (m, 3 H), 1,66 - 1,51 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H).

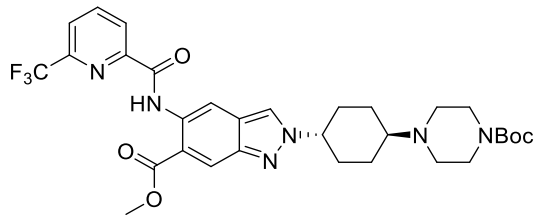
[0545] Paso 5: 5-amino-2-((trans)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[0546] A una solución de 2-((trans)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (220 mg, 0,45 mmol) en EtOH (10 mL) y polvo de Fe (126 mg, 2,26

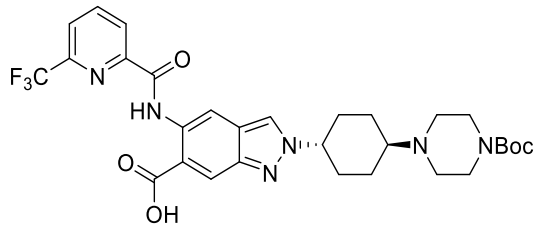
mmol) se le añadió NH_4Cl (121 mg, 2,26 mmol) (en 3 mL de agua). La reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió. La mezcla se filtró por medio de Celite y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía de columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 20:1 elución en gradiente) para proporcionar el producto (145 mg, 70 por ciento). $[M + H]^+ = 458,6$.

[0547] Paso 6: 2-(trans)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



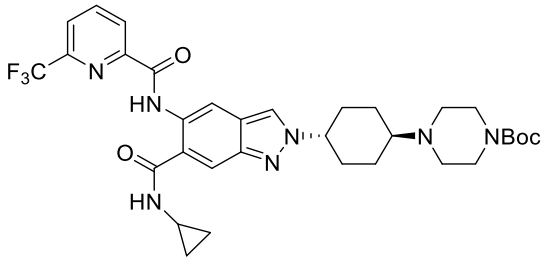
[0548] A una solución de ácido 6-(trifluorometil)picolínico (61 mg, 0,32 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió HATU (133 mg, 0,35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego, se agregó 5-amino-2-((trans)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (145 mg, 0,32 mmol) en Et_3N (96 mg, 0,95 mmol) a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se lavó con agua (50 mL), se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL) y se lavó con salmuera (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía de columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 20:1 elución en gradiente) para proporcionar el producto (120 mg, 60 por ciento). $[M + H]^+ = 631,2$.

[0549] <u>Paso 7: Ácido 2-(trans)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-6-carboxílico</u>



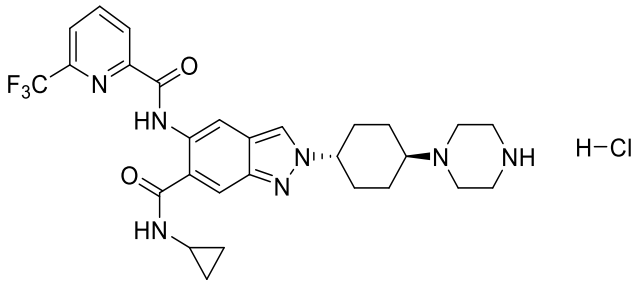
[0550] A una solución de 2-(trans)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(6-(trifluorometil) picolinamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (120 mg, 0,19 mmol) en THF (2 mL): MeOH (2 mL)/H_2O(2 mL) se le añadió $LiOH.H_2O$ (32 mg, 0,76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se retiró por medio de presión reducida. El valor del pH del residuo se ajustó a 4-5 por medio de HCl 1 N. La mezcla se filtró. La torta de filtro se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto (115 mg, 98 por ciento). $[M + H]^+ = 617,2$.

[0551] Paso 8: 4-((trans)-4-(6-(ciclopropilcarbamoil)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-2-il)ciclohexil) piperazin-1-carboxilato de terbutilo



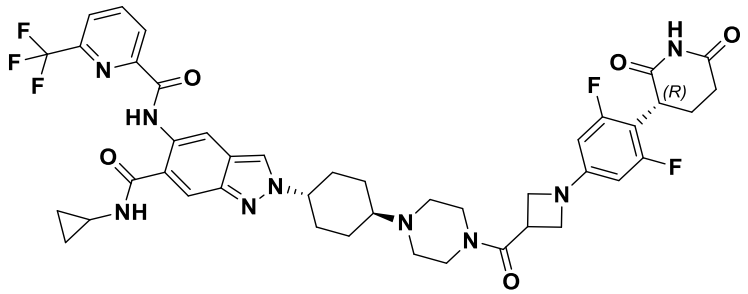
[0552] A una solución de ácido 2-(trans)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(6-(trifluorometil) picolinamido)-2H-indazol-6-carboxílico (90 mg, 0,15 mmol) en DMF (3 mL) se le añadió HATU (61 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego, se agregó ciclopropanamina (8 mg, 0,15 mmol) y Et_3N (46 mg, 0,45 mmol) a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró por medio de presión reducida. El residuo se lavó con agua (15 mL), se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL) y se lavó con salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía de columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 20:1 elución en gradiente) para dar el producto (70 mg, 73 por ciento). $[M + H]^+ = 656,6$.

[0553] Paso 9: Clorhidrato de N-ciclopropil-2-(trans)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-6-carboxamida



[0554] A una solución de 4-((trans)-4-(6-(ciclopropilcarbamoil)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (70 mg, 0,11 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó por goteo HCl/Dioxano (1 mL, 4 N, 4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto (55 mg, 92 por ciento). $[M + H]^+ = 556,3$.

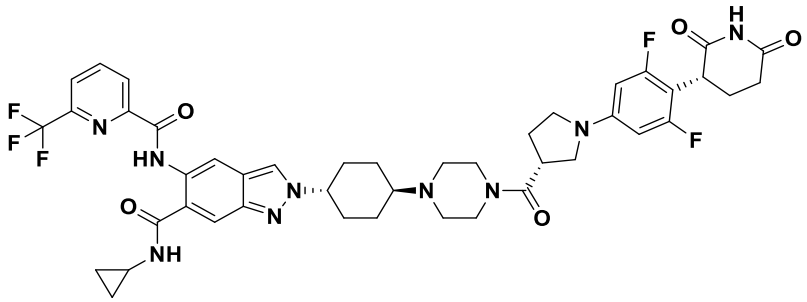
[0555] Paso 10: N-ciclopropil-2-(trans)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-6-carboxamida



[0556] A una solución de ácido (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carboxílico (14 mg, 0,042 mmol) en DMF (3 mL) se le añadió HATU (18 mg, 0,046 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego, se agregó a la reacción de clorhidrato de N-ciclopropil-2-(trans)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-6-carboxamida (25 mg, 0,042mmol) y Et_3N (46 mg, 0,45 mmol) en DMF (2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró por medio de presión reducida. El residuo se lavó con agua (15 mL), se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL) y se lavó con salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía de columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 10:1 elución en gradiente) para proporcionar el producto (5 mg, 14 por ciento). $[M + H]^+ = 862,6$.

[0557] ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 12,39 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,79 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 8,49(s, 1 H), 8,43 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,37 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,18 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 6,17 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 4,58 - 4,41 (m, 1 H), 4,11 - 3,98 (m, 3 H), 3,96 - 3,77 (m, 3 H), 3,54 - 3,44 (m, 2 H), 3,30 - 3,26 (m, 1 H), 3,00 - 2,87 (m, 1 H), 2,86 - 2,71 (m, 1 H), 2,57 - 2,52 (m, 2 H), 2,26 - 1,86 (m, 10 H), 1,56 - 1,46 (m, 3 H), 1,31 - 1,18 (m, 2 H), 0,83 (dt, J = 24,3, 8,6 Hz, 1 H), 0,75 - 0,70 (m, 2 H), 0,65 - 0,58 (m, 2 H).

[0558] **Ejemplo 129:** N-ciclopropil-2-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-6-carboxamida

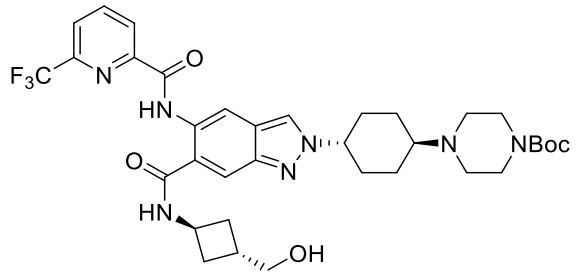


[0559] El compuesto del título (5,24 mg, rendimiento del 20 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 130 a partir de clorhidrato de N-ciclopropil-2-

(trans)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-6-carboxamida. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 12,39 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,79 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,18 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 6,23 *(d,* J = 12,2 Hz, 2 H), 4,55 - 4,46 (m, 1 H), 4,05 - 3,97 (m, 1 H), 3,60 - 3,41 (m, 6H), 3,37 - 3,33 (m, 1 H), 3,30 - 3,21 (m, 2 H), 2,97 - 2,90 (m, 1 H), 2,82 - 2,73 (m, 1 H), 2,65 - 2,56 (m, 2 H), 2,25 - 1,91 (m, 11 H), 1,58 - 1,44 (m, 2 H), 1,30 - 1,21 (m, 2 H), 0,90 - 0,78 (m, 1 H), 0,75 - 0,70 (m, 2 H), 0,65 - 0,57 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 876,6.

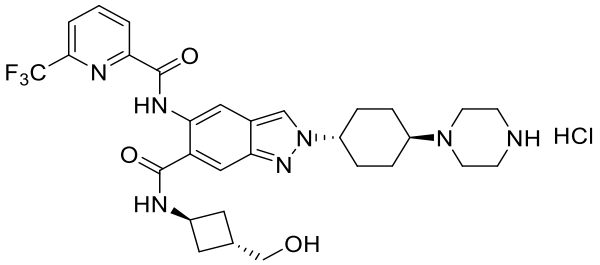
[0560] **Ejemplo 168:** 2-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-N-((1r,3r)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazole-6-carboxamida

[0561] Paso 1: 4-((1r,4r)-4-(6-(((1r,3r)-3-(hidroximetil)ciclobutil)carbamoil)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



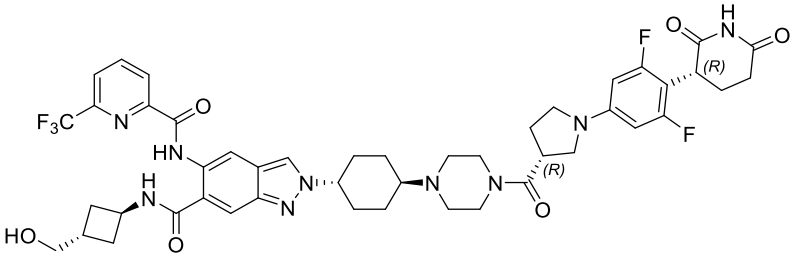
[0562] A una solución de ácido 2-(trans)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-6-carboxílico (62 mg, 0,10 mmol) en DMF (3 mL) se le añadió HATU (42 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego, se le agregó a la reacción 2,2,2-trifluoroacetato de ((1r,3r)-3-aminociclobutil)metanol (22 mg, 0,10 mmol) y Et_3N (46 mg, 0,45 mmol) en DMF (3 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró por medio de presión reducida. El residuo se lavó con agua (15 mL), se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL) y se lavó con salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía de columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 10:1 elución en gradiente) para dar el producto (50 mg, 72 por ciento). $[M + H]^+$ = 700,2.

[0563] Paso 2: Clorhidrato de N-((1r,3r)-3-(hidroximetil)ciclobutilo)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-6-carboxamida



[0564] A una solución de 4-((1r,4r)-4-(6-(((1r,3r)-3-(hidroximetil)ciclobutil)carbamoil)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (50 mg, 0,07 mmol) en DCM (3 mL) se le añadió HCl/Dioxano gota a gota (1 mL 4N, 4mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se enfrió. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto (40 mg, 90 por ciento). [M + H] $^{+}$ = 600,3.

[0565] <u>Paso 3: 2-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-N-((1r,3r)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazole-6-carboxamida</u>

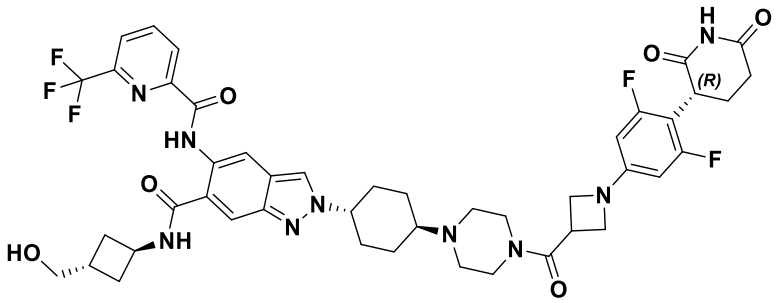


[0566] A una solución de ácido (R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico (9 mg, 0,017 mmol) en DMF (1 mL) se le añadió HATU (11 mg, 0,03 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se agregó a la reacción clorhidrato de N-((1r,3r)-3-(hidroximetil)ciclobutilo)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-6-carboxamida (17 mg, 0,027 mmol) y Et_3N (46 mg, 0,45 mmol) en DMF (2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró por medio de presión reducida. El residuo se diluyó con agua (15 mL), se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL) y se lavó con salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía de columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 10:1 elución en gradiente de agua) para proporcionar el producto (10 mg, 42 por ciento). [M + H] $^{+}$ = 920,8

[0567] ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 12,40 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 9,02 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,45 - 8,34 (m, 2 H), 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 6,23 (d, J = 12,3 Hz, 2 H), 4,60(t, J = 5,2 Hz, 1 H), 4,55 - 4,41 (m, 2 H), 4,06 - 4,00 (m, 1 H), 3,60 - 3,42 (m, 8 H),

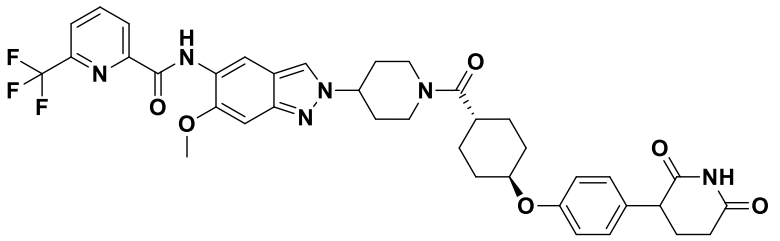
3,37 - 3,33 (m, 1 H), 3,30 - 3,24 (m, 2 H), 3,15 - 2,95 (m, 3 H), 2,84 - 2,73 (m, 2 H), 2,24 - 2,06 (m, 9 H), 2,01 - 1,91 (m, 5 H), 1,86 - 1,78 (m, 2 H), 1,68 - 1,61 (m, 1 H), 1,58 - 1,47 (m, 2 H).

[0568] **Ejemplo 167:** 2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-N-((1r,3r)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazole-6-carboxamida



[0569] El compuesto del título (7,24 mg, rendimiento del 30 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 168 a partir de clorhidrato de N-((1r,3r)-3-(hidroximetil)ciclobutil)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-6-carboxamida. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 12,39 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 9,02 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,44 - 8,33 (m, 2 H), 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 6,17 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 4,67 - 4,43 (m, 3 H), 4,09 - 3,99 (m, 3 H), 3,95 - 3,80 (m, 3 H), 3,53 - 3,42 (m, 4 H), 3,30 - 3,26 (m, 1 H), 2,82 - 2,73 (m, 1 H), 2,32 - 2,04 (m, 9 H), 2,02 - 1,89 (m, 5 H), 1,57 - 1,47 (m, 2 H), 1,29 - 1,10(m, 4 H), 0,89 - 0,72 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 906,7.

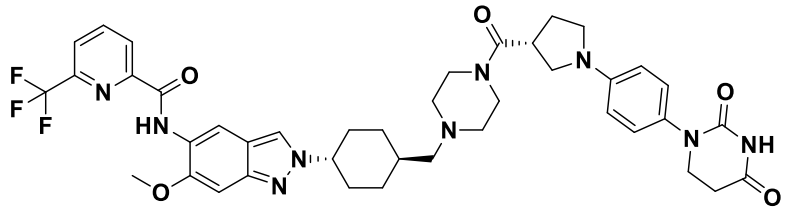
[0570] **Ejemplo 35:** N-(2-(1-((1r,4r)-4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)phenoxi)ciclohexane-1-carbonil)piperidin-4-il)-6-methoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



[0571] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 41. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,79 (s, 1 H), 10,51 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,43 - 8,38 (m, 2 H), 8,22 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,75 - 4,67 (m, 1 H), 4,57 - 4,53 (m, 1 H), 4,34 - 4,25 (m, 1 H), 4,17 - 4,13 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,79 - 3,75 (m, 1 H), 3,31 - 3,22 (m, 2 H), 2,83 - 2,70 (m, 2 H), 2,68 - 2,61 (m, 1 H), 2,22 - 2,06 (m, 5 H), 2,07 - 1,94 (m, 2 H), 1,93 - 1,82 (m, 1 H), 1,83 - 1,72 (m, 2 H), 1,67 - 1,51 (m, 2 H), 1,50 - 1,41 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 733. 6.

[0572] **Ejemplo 36:** N-(2-((1r,4r)-4-((4-((R)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-

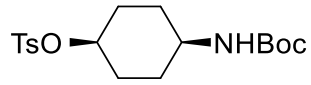
il)fenil)pirrolidin-3-carbonil) piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



[0573] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 6. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,50 (s, 1 H), 10,21 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,50 - 8,37 (m, 2 H), 8,33 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 35,1, 10,4 Hz, 3 H), 6,53 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 4,54 -4,29 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,67 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,59 - 3,41 (m, 5 H), 3,38 - 3,34 (m, 1 H), 3,31 -3,22 (m, 2 H), 2,68 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,43 - 2,28 (m, 4 H), 2,23 - 2,09 (m, 5 H), 1,95 - 1,80 (m, 4 H), 1,71 - 1,57 (m, 2 H), 1,29 - 1,08 (m, 3 H). $[M + H]^+$ = 802,6

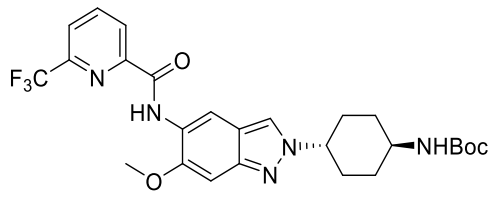
[0574] **Ejemplo 32:** N-(2-((1r,4r)-4-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-carboxamido)ciclohexil)-6-methoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida

[0575] <u>Paso 1: 4-metilbencensulfonato de (1s,4s)-4-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo</u>



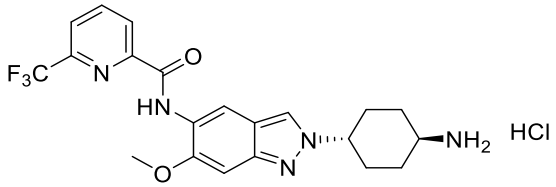
[0576] A una mezcla de ((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)carbamato de terbutilo (5,0 g, 23,22 mmol) y DMAP (284 mg, 2,32 mmol) en piridina (50,0 mL) se le añadió TsCl (5,31 g, 27,87 mmol) a 0 °C y se agitó a 20 °C bajo N_2 durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (40,0 mL) y se extrajo con EtOAc (50,0 mL). La capa orgánica se lavó con HCl 0,1 M (50,0 mL), Na_2CO_3 (50,0 mL) y salmuera (20,0 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se trituró con MTBE (50 mL) a 20 °C durante 20 min y se filtró para proporcionar 4-metilbencensulfonato de (1s,4s)-4-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo (4,2 g, 10,57 mmol, 45,52 por ciento de rendimiento). ^{1}H de RMN (400MHz, $CDCl_3$-d) δ ppm 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 4,66 (br s, 1 H), 4,44 (br s, 1 H), 3,46 (br s, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 1,87 (br d, J = 9,5 Hz, 2 H), 1,80 - 1,72 (m, 2 H), 1,62 - 1,55 (m, 2 H), 1,54 - 1,49 (m, 2 H), 1,43 (s, 9 H); $[M+Na]^+$ = 392,1.

[0577] <u>Paso 2: ((1r,4r)-4-(6-metoxi-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)carbamato de terbutilo</u>



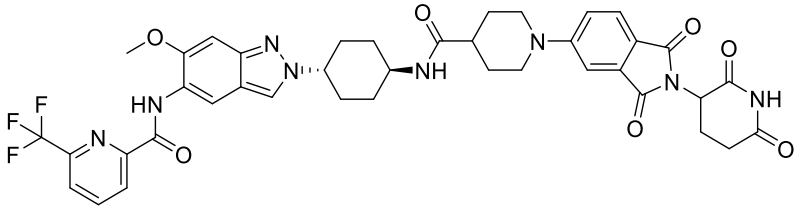
[0578] A una solución de 4-metilbencensulfonato de (1s,4s)-4-((ter-butoxicarbonil)amino)ciclohexilo (4,0 g, 10,83 mmol) y N-(6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (728 mg, 2,17 mmol) en DMF (50,0 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (3,5 g, 10,83 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió con H_2O (5,0 mL) a 20 °C y luego se extrajo con EtOAc (5,0 mL * 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 3), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar los residuos, que se purificó con HPLC de preparación ([agua (NH_4HCO_3)-ACN]; B por ciento: 55 por ciento a 75 por ciento, 20min) para proporcionar el ((1r,4r)-4-(6-metoxi-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)carbamato de terbutilo (300,0 mg, 0,545 mmol, 25 por ciento de rendimiento). ^{1}H de RMN (400 MHz, CDCl3-d) δ ppm 10,74 - 10,67 (m, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,12 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,86 (t, J = 3,8 Hz, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 4,46 (br d, J = 3,5 Hz, 1 H), 4,37 - 4,27 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 3,68 - 3,54 (m, 1 H), 2,37 - 2,23 (m, 4 H), 2,13 - 2,03 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,38 (br dd, *J* = 2,9, 12,1 Hz, 2 H); [M + H] $^+$ = 534,4.

[0579] Paso 3: N-(2-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida, clorhidrato



[0580] A una solución de ((1r,4r)-4-(6-metoxi-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-2-il) ciclohexil)carbamato de terbutilo (280,0 mg, 0,525 mmol) en DCM (4,0 mL) se le añadió HCl/EtOAc (4 M, 1,3 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el producto. Se obtuvo N-(2-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida, clorhidrato (235,0 mg, 0,475 mmol, 91 por ciento de rendimiento). ^{1}H de RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ pmm 10,50 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,48 - 8,44 (m, 1 H), 8,43 - 8,38 (m, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,22 (dd, *J* = 1,1, 7,6 Hz, 1 H), 8,09 - 8,05 (m, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 4,43 (s, 1 H), 4,01 - 3,94 (m, 3 H), 3,18 - 3,11 (m, 1 H), 2,22 - 2,07 (m, 4 H), 2,05 - 1,93 (m, 2 H), 1, 64 - 1, 49 (m, 2 H); [M + H] $^+$ = 434,2.

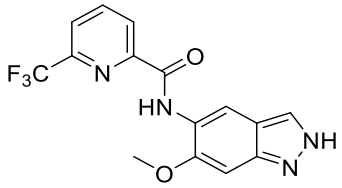
[0581] Paso 4: N-(2-((1r,4r)-4-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-carboxamido) ciclohexil)-6-methoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



[0582] A una solución de ácido 1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-carboxílico (38,5 mg, 0,10 mmol) en DMF (3 mL) se le añadió HATU (42 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego, se agregó a la reacción N-(2-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida, clorhidrato (47 mg, 0,10 mmol) y Et_3N (46 mg, 0,45mmol) en DMF (3 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró por medio de presión reducida. El residuo se diluyó con agua (15 mL), se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL) y se lavó con salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía de columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 10:1 elución en gradiente de 10: 1) para la producción del producto (12 mg, 14 por ciento). $[M + H]^+$ = 801,5; ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 11,08 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,49 - 8,38 (m, 2 H), 8,35 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,26 (*d, J* = 10 Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 5,09 - 5,03 (m, 1 H), 4,50 - 4,35 (m, 1 H), 4,17 - 4,03 (m, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 3,71 - 3,60 (m, 1 H), 3,06 - 2,96 (m, 2 H), 2,89 - 2,84 (m, 1 H), 2,65 - 2,54 (m, 2 H), 2,43 - 2,38 (m, 1 H), 2,17 - 2,09 (m, 2 H), 2,05 - 1,91 (m, 5 H), 1,82 - 1,73 (m, 2 H), 1,68 - 1,57 (m, 2 H), 1,50 - 1,36 (m, 2 H).

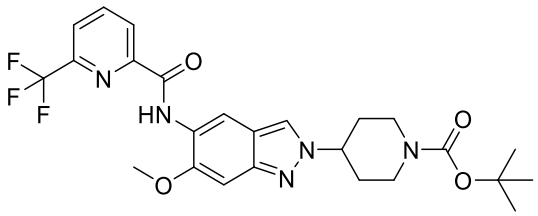
[0583] **Ejemplo 41:** (R)-N-(2-(1-(1-(1-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)azetidin-3-il)piperidin-4-il)-6-methoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida

[0584] Paso 1: N-(6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



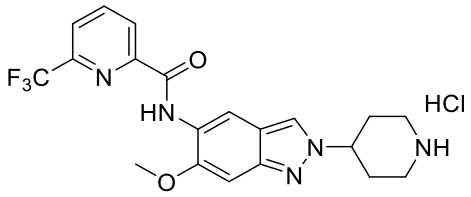
[0585] Una mezcla de 6-metoxi-2H-indazol-5-amina (2 g, 12,27 mmol), ácido 6-(trifluorometil)picolínico (2,34 g, 12,27 mmol), T_3P (12 mL) y DIEA (2,37 g, 18,4 mmol) en THF (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se monitoreó con LCMS. La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50,0 mL) y se lavó con agua (60 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 proporcionar el producto crudo, el cual se purificó aún más con cromatografía de columna de gel de sílice (PE:EA = 5:1 ~ 1:2 elución en gradiente) para la producción del producto (2 g, 48,5 por ciento). $[M + H]^+$ = 337,1.

[0586] Paso 2: 4-(6-metoxi-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terbutilo



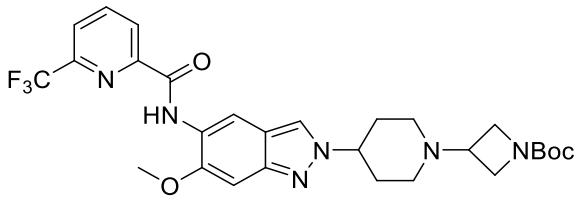
[0587] Durante la noche se agitó una mezcla de N-(6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida (2 g, 6 mmol), 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terbutilo (3,6 g, 18 mmol) y cianometilentributilfosforano (4,3 g, 18 mmol) en PhMe (80 mL) en un matraz de fondo redondo a 100 °C. La mezcla se evaporó al vacío para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó aún más con cromatografía de columna de gel de sílice (PE:EA = 3:1 ~ 1:5 elución en gradiente) para la producción del producto (1,7 g, 54,6 por ciento). $[M + H]^+ = 520,5$.

[0588] <u>Paso 3: Clorhidrato de N-(6-metoxi-2-(piperidin-4-il)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida</u>



[0589] Se le añadió 4-(6-metoxi-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terbutilo (1,7 g, 3,27 mmol) en DCM (15 mL) HCl 4N/dioxano (30 mL) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se monitoreó con LCMS. El sólido se filtró, se lavó con DCM (20,0 mL) y se secó para obtener el producto (1,3 g, 94,9 por ciento). $[M + H]^+ = 420,2$.

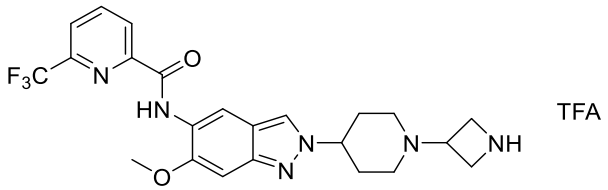
[0590] <u>Paso 4: 3-(4-(6-metoxi-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-2-il)piperidin-1-il)azetidin-1-carboxilato de terbutilo</u>



[0591] Se agitó una mezcla de clorhidrato de N-(6-metoxi-2-(piperidin-4-il)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida (300 mg, 0,66 mmol) y 3-oxoazetidin-1-carboxilato de terbutilo (169 mg, 0,99 mmol) en MCD (30 mL) en un matraz de fondo redondo durante 16 h a temperatura ambiente. Luego se agregó $NaBH(AcO)_3$ (419 mg, 1,98 mmol) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente.

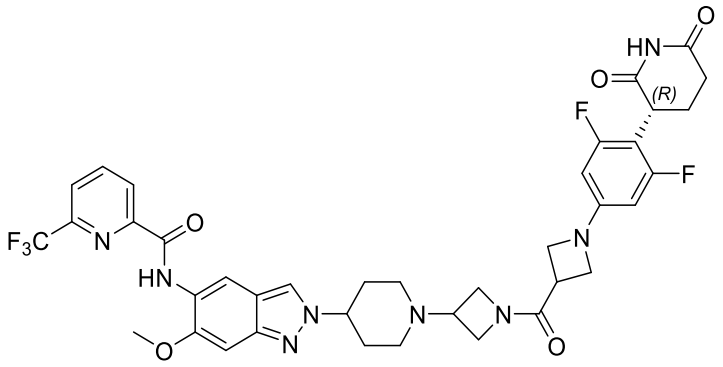
La reacción se apagó con agua y la mezcla se lavó una vez con $NaHCO_3$ acuoso saturado, luego se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó al vacío para proporcionar el producto (300 mg, 79,1 por ciento). $[M + H]^+$ = 575,3.

[0592] Paso 5: Trifluoroacetato de N-(2-(1-(azetidin-3-il)piperidin-4-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



[0593] Se le añadió 3-(4-(6-metoxi-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-2-il)piperidin-1-il)azetidin-1-carboxilato de terbutilo (300 mg, 0,52 mmol) en DCM (8 mL) TFA (20 mL) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se monitoreó con LCMS. El sólido se filtró, se lavó con DCM (20,0 mL) y se secó para obtener el producto (300 mg, 98 por ciento). $[M + H]^+$ = 475,3.

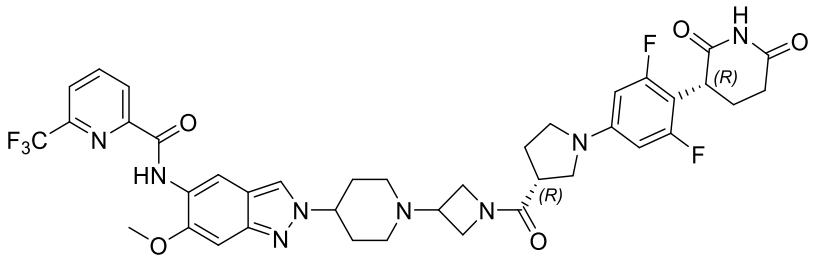
[0594] Paso 6: (R)-N-(2-(1-(1-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)azetidin-3-il)piperidin-4-il)-6-methoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



[0595] Se agitó una mezcla de ácido (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carboxílico (30 mg, 0,093 mmol), HATU (43 mg, 0,112 mmol) y DIEA (36 mg, 0,279 mmol) en DMF (8 mL) a temperatura ambiente durante 15 minutos, y se le añadió trifluoroacetato de N-(2-(1-(azetidin-3-il)piperidin-4-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida (55 mg, 0,093 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se monitoreó por LCMS. La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 15,0 mL) y agua (20 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó con HPLC de preparación para proporcionar el producto (6 mg, 8 por ciento). ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,86 (s, 1 H), 10,52 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,44 - 8,37 (m, 2 H), 8,23 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,17 (d, J = 11,2 Hz, 2 H), 4,53 - 4,29 (m, 1 H), 4,26 - 4,09 (m, 2 H), 4,10 - 3,92 (m, 7 H), 3,90 - 3,80 (m, 2 H), 3,66 - 3,54 (m, 2 H),

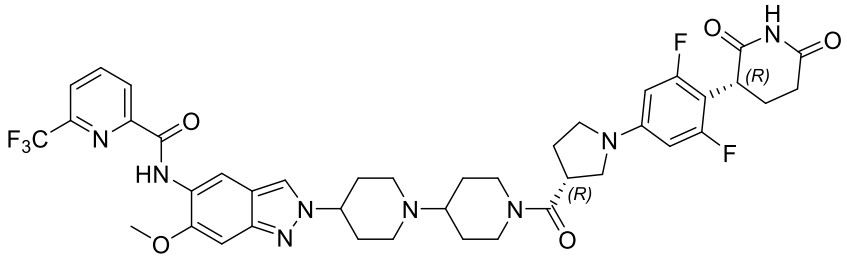
3,21 - 3,10 (m, 2 H), 3,02 - 2,85 (m, 1 H), 2,83 - 2,73 (m, 1 H), 2,48 - 2,22 (m, 4 H), 2,20 - 2,01 (m, 4 H), 1,99 - 1,89 (m, 1 H). [M + H] $^{+}$ = 781,5.

[0596] **Ejemplo 42:** N-(2-(1-(1-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)azetidin-3-il)piperidin-4-il)-6-methoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



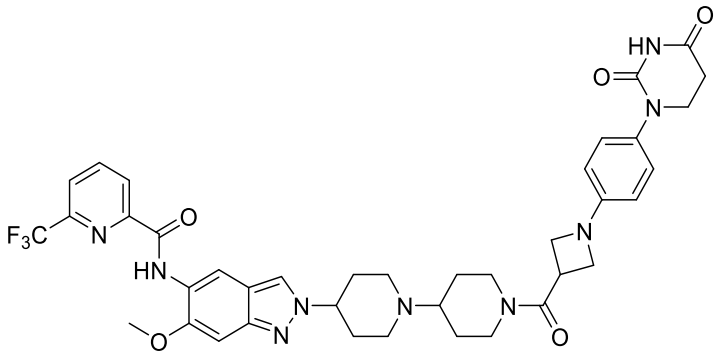
[0597] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 41. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,77 (s, 1 H), 10,44 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,37 - 8,30 (m, 2 H), 8,15 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,17 (dd, *J* = 12,0, 8,5 Hz, 2 H), 4,43 - 4,33 (m, 1 H), 4,27 - 4,17 (m, 1 H), 4,09 - 4,00 (m, 1 H), 3,99 - 3,90 (m, 4 H), 3,86 (dt, *J* = 14,9, 4,2 Hz, 1 H), 3,73 - 3,61 (m, 1 H), 3,44 - 3,34 (m, 1 H), 3,23 - 3,06 (m, 6H), 2,95 - 2,82 (m, 2 H), 2,77 - 2,65 (m, 1 H), 2,16 - 1,94 (m, 9 H), 1,93 - 1,82 (m, 1 H). [M + H] $^{+}$ = 795,6.

[0598] **Ejemplo 43:** N-(2-(1'-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-methoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



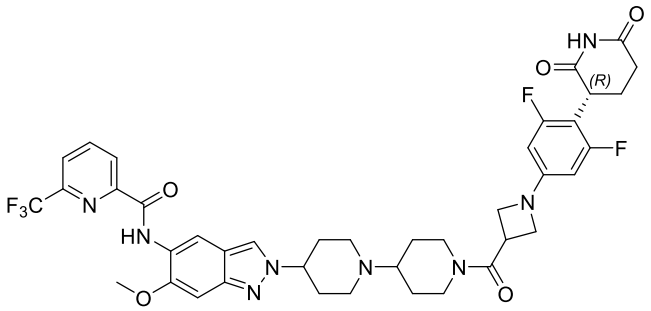
[0599] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 41. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,84 (s, 1 H), 10,52 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,40 (dd, J = 15,8, 7,9 Hz, 2 H), 8,23 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 6,23 (d, J = 12,8 Hz, 2 H), 4,87 - 4,69 (m, 1 H), 4,65 - 4,47 (m, 1 H), 4,30 - 4,12 (m, 1 H), 4,08 - 3,93 (m, 4 H), 3,75 - 3,51 (m, 3 H), 3,49 - 3,43 (m, 2 H), 3,42 - 3,34 (m, 2 H), 3,17 - 3,05 (m, 2 H), 2,85 - 2,72 (m, 1 H), 2,68 - 2,52 (m, 2 H), 2,47 - 2,29 (m, 5 H), 2,22 - 2,01 (m, 6H), 1,99 - 1,89 (m, 1 H), 1,76 - 1,40 (m, 2 H). [M + H] $^{+}$ = 823,7.

[0600] **Ejemplo 44:** N-(2-(1'-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)azetidin-3-carbonilo)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



[0601] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 41. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,50 (s, 1 H), 10,23 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,41 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 4,48 - 4,29 (m, 2 H), 4,10 - *3,95* (m, 5 H), 3,93 - 3,78 (m, 3 H), 3,74 - 3,58 (m, 3 H), 3,07 - 2,94 (m, 3 H), 2,76 - 2,64 (m, 2 H), 2,65 - 2,59 (m, 2 H), 2,40 - 2,30 (m, 2 H), 2,16 - 1,98 (m, 4 H), 1,85 - 1,74 (m, 2 H), 1,47 - 1,37 (m, 1 H), 1,36 - 1,28 (m, 1 H). [M + H]$^+$ = 774,8.

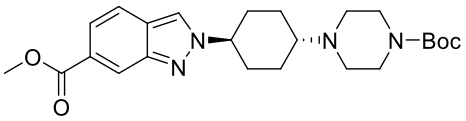
[0602] **Ejemplo 45:** (R)-N-(2-(1'-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-methoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



[0603] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 41. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 10,79 (s, 1 H), 10,44 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,34 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,15 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,10 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 4,45 - 4,28 (m, 2 H), 4,02 - 3,93 (m, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 3,89 - 3,82 (m, 3 H), 3,81 - 3,73 (m, 1 H), 3,66 - 3,56 (m, 1 H), 3,06 - 2,88 (m, 4 H), 2,76 - 2,66 (m, 1 H), 2,60 - 2,50 (m, 3 H), 2,14 - 1,93 (m, 5 H), 1,93 - 1,82 (m, 1 H), 1,81 - 1,68 (m, 2 H), 1,44 - 1,21 (m, 2 H). [M + H]$^+$ = 809,5.

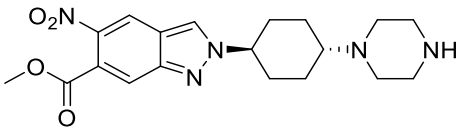
[0604] **Ejemplo 102:** 1-ciclopropil-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

[0605] <u>Paso 1: 2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo</u>



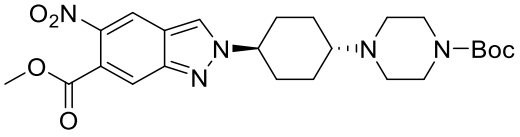
[0606] A una solución de 4-formil-3-nitrobenzoato de metilo (4,2 g, 20 mmol) en propan-2-ol (100 mL) se le añadió 4-((1r,4r)-4-aminociclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (5,66 g, 20 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 80 °C bajo N_2. A la solución anterior se le añadió tributilfosfano (12,12 g, 60 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C bajo N_2. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 30: 1) para obtener el producto (7 g, 79 por ciento). $[M + H]^+$ = 443,3.

[0607] Paso 2: 5-nitro-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



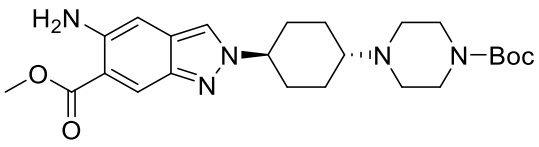
[0608] A una solución de 2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (7 g, 15,84 mmol) en H_2SO_4 concentrado (80 mL) se ralentizó por medio de la adición de $NaNO_3$ (1,615 g, 19 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se apagó con agua helada, luego se ajustó a un pH 9 con solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto (4,8 g, 78 por ciento), que se utilizó sin purificación adicional. $[M + H]^+$ = 388,2.

[0609] Paso 3: 2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



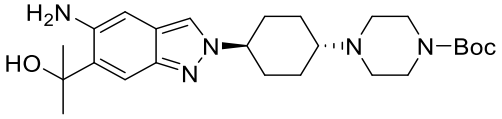
[0610] A una solución de 5-nitro-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (4, 8 g, 12,4 mmol) en DCM (60 mL) se le añadió Et_3N (3,76 g, 37,2 mmol) y Boc_2O (4,06 g, 18,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 30:1) para obtener el producto (4,9 g, 81 por ciento). $[M + H]^+$ = 488,2.

[0611] Paso 4: 5-amino-2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



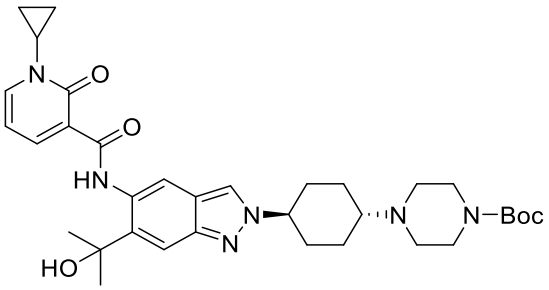
[0612] A una solución de 2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (4,9 g, 10,06 mmol) en MeOH (50 mL) y agua (10 mL) se le añadió NH_4Cl (2,69 g, 50,3 mmol) y polvo de Fe (2,82 g, 50,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 70 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 15: 1) para proporcionar el producto (3,2 g, 70 por ciento). $[M + H]^+$ = 458,3.

[0613] Paso 5: 4-((1r,4r)-4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[0614] A una solución de 5-amino-2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (1,2 g, 2,62 mmol) y LiCl (0,557 g, 13,1 mmol) en THF (20 mL) se le añadió MeMgBr gota a gota en THF (1 M, 26,2 mL, 26,2 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se apagó con solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó en cromatografía de columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar el producto (0,48 g, 40 por ciento). $[M + H]^+$ = 458,3.

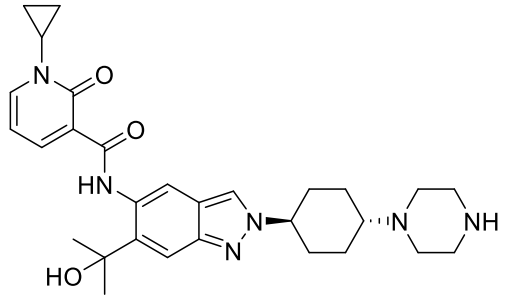
[0615] Paso 6: 4-((1r,4r)-4-(5-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[0616] A una solución de 4-((1r,4r)-4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (0,48 g, 1,05 mmol) y ácido 1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,189 g, 1,05 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió DIPEA (0,406 g, 3,15 mmol) y HATU (0,4 g, 1,05 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica

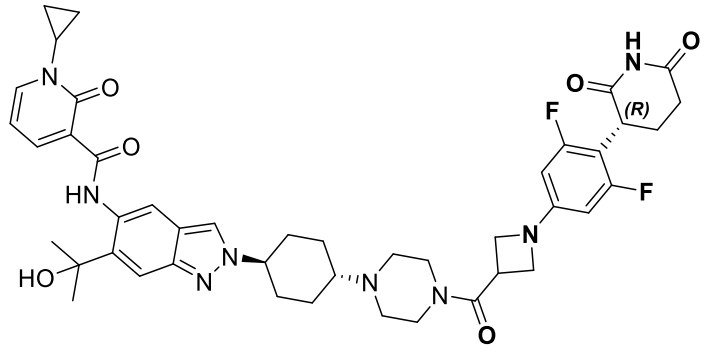
combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar el producto (0,4 g, 62 por ciento). $[M + H]^+ = 619,4$.

[0617] Paso 7: 1-ciclopropil-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



[0618] A una solución de 4-((1r,4r)-4-(5-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (0,4 g, 0,647 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se apagó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto (0,275 g, 82 por ciento). $[M + H]^+ = 519,3$.

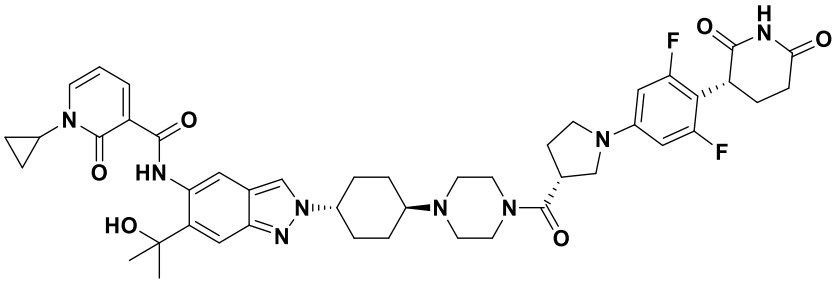
[0619] Paso 8: 1-ciclopropil-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



[0620] A una solución de 1-ciclopropil-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (41,44 mg, 0,08 mmol) y ácido (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carboxílico (25,92 mg, 0,08 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió DIPEA (31 mg, 0,24 mmol) y T_3P en EtOAc (50 por ciento, 102 mg, 0,16 mmol) en rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó con HPLC de preparación (cromatografía en

columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para proporcionar el producto deseado (20 mg, 30 por ciento). [M + H]$^+$ = 825,4. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 12,04 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 6,46 (t, J = 10,0 Hz, 2 H), 6,18 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 5,40 (s, 1 H), 4,46 - 4,38 (m, 1 H), 4,07 - 4,02 (m, 3 H), 3,94 - 3,89 (m, 2 H), 3,86 - 3,80 (m, 1 H), 3,52 - 3,45 (m, 3 H), 3,29 - 3,27 (m, 2 H), 2,81 - 2,73 (m, 1 H), 2,56 - 2,51 (m, 2 H), 2,49 - 2,41 (m, 4 H), 2,20 - 2,01 (m, 3 H), 2,00 - 1,89 (m, 5 H), 1,59 - 1,41 (m, 8 H), 1,10 - 1,03 (m, 2 H), 0,97 - 0,92 (m, 2 H).

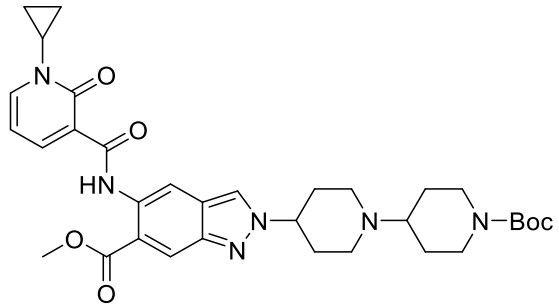
[0621] **Ejemplo 103:** 1-ciclopropil-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxamida



[0622] A una solución de 1-ciclopropil-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (20,72 mg, 0,04 mmol) y ácido (R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico (13,52 mg, 0,04 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió DIPEA (15,48 mg, 0,12 mmol) y T_3P en EtOAc (50 por ciento, 50,78 mg, 0,08 mmol) en rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó con HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para la producción del producto deseado (9,75 mg, 30,4 por ciento).[M + H]$^+$ = 839,4. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 12,05 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7. 93 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 6,47 (t, *J* = 10,0 Hz, 2 H), 6,26 (s, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 5,42 (s, 1 H), 4,58 - 4,50 (m, 2 H), 4,31 - 4,24 (m, 1 H), 4,02 (dd, *J* = 10,0 Hz, 5,0 Hz, 1 H), 3,61 - 3,40 (m, 8 H), 3,29 - 3,18 (m, 4 H), 3,15 - 2,97 (m, 2 H), 2,82 - 2,71 (m, 1 H), 2,33 - 1,90 (m, 10 H), 1,80 - 1,70 (m, 2 H), 1,57 (s, 6H), 1,10 - 1,05 (m, 2 H), 0,97 - 0,93 (m, 2 H).

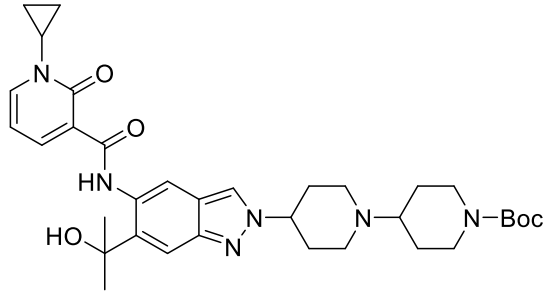
[0623] **Ejemplo 117:** (R)-1-ciclopropil-N-(2-(1'-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonilo)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

[0624] <u>Paso 1: 2-(1'-(ter-butoxicarbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-5-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo</u>



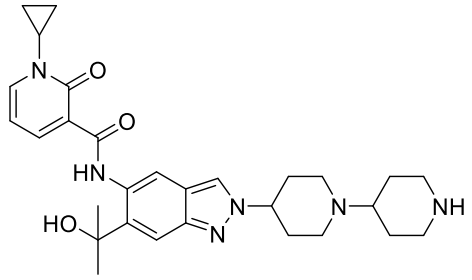
[0625] A una solución de 5-amino-2-(1'-(ter-butoxicarbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (0,4 g, 0,875 mmol) y ácido 1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (0,157 g, 0,875 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió DIPEA (0,339 g, 2,625 mmol) y HATU (0,332 g, 0,875 mmol) en rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 20: 1) para proporcionar el producto (0,41 g, 75,8 por ciento). $[M + H]^+ = 619,3$.

[0626] Paso 2: 4-(5-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de terbutilo



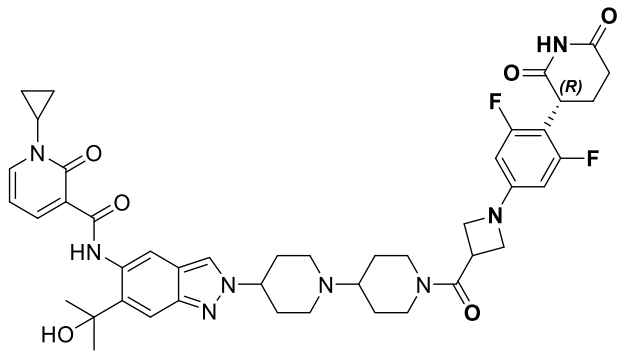
[0627] A una solución de 2-(1'-(ter-butoxicarbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-5-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (0,41 g, 0,663 mmol) y LiCl (0,141 g, 3,315 mmol) en THF (10 mL) se le añadió MeMgBr gota a gota en THF (1 M, 6,63 mL, 6,63 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se apagó con solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 20: 1) para proporcionar el producto (0,18 g, 43,9 por ciento). $[M + H]^+ = 619,4$.

[0628] <u>Paso 3: N-(2-([1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)-1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</u>



[0629] A una solución de 4-(5-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de terbutilo (0,18 g, 0,291 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (2 mL) en rt. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se apagó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto (0,11 g, 73,3 por ciento). $[M + H]^+ = 519,3$.

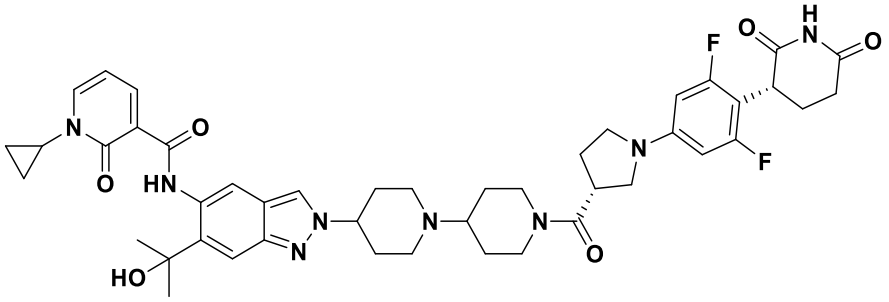
[0630] Paso 4: (R)-1-ciclopropil-N-(2-(1'-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



[0631] A una solución de N-(2-([1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)-1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (41 mg, 0,08 mmol) y ácido (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carboxílico (26 mg, 0,08 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió DIPEA (31 mg, 0,24 mmol) y T_3P en EtOAc (50 por ciento, 102 mg, 0,16 mmol) en temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó con HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para proporcionar el producto deseado (32,08 mg, 48,7 por ciento). $[M + H]^+ = 825,4$. ^1H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 12,05 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 6,46 (t, *J* = 10,0 Hz, 2 H), 6,18 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 5,40 (s, 1 H), 4,45 - 4,38 (m, 2 H), 4,07 - 4,00 (m, 3 H), 3,95 - 3,89 (m, 2 H), 3,85 - 3,80 (m,

1 H), 3,68 - 3,62 (m, 1 H), 3,53 - 3,46 (m, 1 H), 3,14 - 2,95 (m, 3 H), 2,81 - 2,72 (m, 1 H), 2,63 - 2,56 (m, 2 H), 2,43 - 2,32 (m, 2 H), 2,12 - 2,01 (m, 5 H), 1,97 - 1,90 (m, 1 H), 1,82 - 1,75 (m, 2 H), 1,57 (s, 6H), 1,45 - 1,25 (m, 2 H), 1,10 - 1,04 (m, 2 H), 0,97 - 0,92 (m, 2 H).

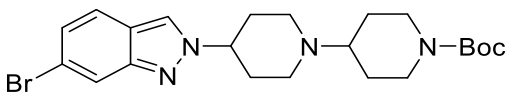
[0632] **Ejemplo 118:** 1-ciclopropil-N-(2-(1'-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonilo)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



[0633] A una solución de N-(2-([1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)-1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (41 mg, 0,08 mmol) y ácido (R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico (27 mg, 0,08 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió DIPEA (31 mg, 0,24 mmol) y T_3P en EtOAc (50 por ciento, 102 mg, 0,16 mmol) en rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó con HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para proporcionar el producto deseado (20,81 mg, 31 por ciento). $[M + H]^+$ = 839,4. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 12,04 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 6,46 (t, *J* = 10,0 Hz, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,41 (s, 1 H), 4,44 - 4,38 (m, 2 H), 4,10 - 3,98 (m, 2 H), 3,95 - 3,89 (m, 2 H), 3,85 - 3,80 (m, 1 H), 3,68 - 3,62 (m, 1 H), 3,53-3,46 (m, 1 H), 3,14 - 2,95 (m, 3 H), 2,81 - 2,72 (m, 1 H), 2,63 - 2,56 (m, 2 H), 2,48 - 2,33 (m, 4 H), 2,20 - 2,01 (m, 7 H), 1,97 - 1,90 (m, 1 H), 1,87 - 1,77 (m, 2 H), 1,57 (s, 6H), 1,53 - 1,40 (m, 1 H), 1,33 - 1,21 (m, 1 H), 1,10 - 1,02 (m, 2 H), 0,97 - 0,92 (m, 2 H).

[0634] **Ejemplo 160:** (R)-N-(2-(1'-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida

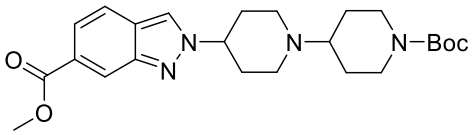
[0635] <u>Paso 1: 4-(6-bromo-2H-indazol-2-il)-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de terbutilo</u>



[0636] A una solución de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (2,3 g, 10 mmol) en propan-2-ol (50 mL) se le añadió 4-amino-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de terbutilo (2,83 g, 10 mmol). La mezcla se

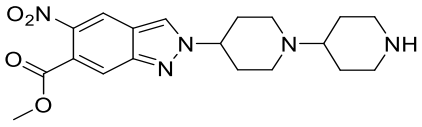
agitó durante 3 horas a 80 °C bajo N_2. A la solución anterior se le añadió tributilfosfano (6,06 g, 30 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C bajo N_2. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 30: 1) para dar producto (3,5 g, 76 por ciento). $[M + H]^+$ = 463,2.

[0637] Paso 2: 2-(1'-(ter-butoxicarbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



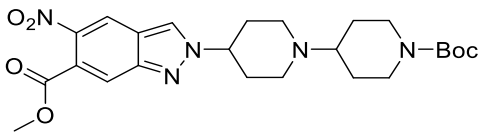
[0638] A una solución de 4-(6-bromo-2H-indazol-2-il)-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de terbutilo (3,5 g, 7,58 mmol) y Et_3N (2,3 g, 22,74 mmol) en MeOH (40 mL) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (0,555 g, 0,758 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C bajo CO (g). La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 30: 1) para proporcionar el producto (2,5 g, 75 por ciento). $[M + H]^+$ = 443,3.

[0639] Paso 3: 2-([1,4'-bipiperidin]-4-il)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[0640] A una solución de 2-(1'-(ter-butoxicarbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (2,5 g, 5,66 mmol) en H_2SO_4 concentrado (30 mL) se le añadió lentamente $NaNO_3$ (0,577 g, 6,792 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se apagó con agua helada, luego se ajustó a un pH 9 con solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto (1,5 g, 68,5 por ciento), que se utilizó sin purificación adicional. $[M + H]^+$ = 388,2.

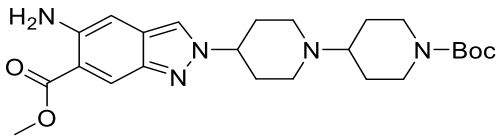
[0641] Paso 4: 2-(1'-(ter-butoxicarbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[0642] A una solución agitada de 2-([1,4'-bipiperidin]-4-il)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (1,5 g, 3,88 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió Et_3N (1,176 g, 11,64 mmol) y Boc_2O (1,269 g, 5,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla

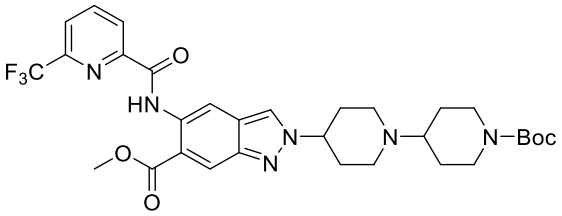
se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 30:1) para proporcionar el producto (1,6 g, 84,5 por ciento). $[M + H]^+ = 488,2$.

[0643] Paso 5: 5-amino-2-(1'-(ter-butoxicarbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



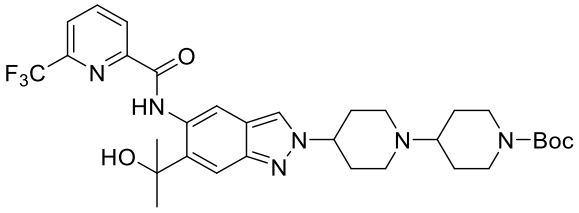
[0644] A una solución de 2-(1'-(ter-butoxicarbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (1,6 g, 3,29 mmol) en MeOH (20 mL) y agua (4 mL) se le añadió NH_4Cl (0,88 g, 16,45 mmol) y polvo de Fe (0,92 g, 16,45 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 70 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 15:1) para proporcionar el producto (0,9 g, 60 por ciento). $[M + H]^+ = 458,3$.

[0645] Paso 6: 2-(1'-(ter-butoxicarbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[0646] A una solución de 5-amino-2-(1'-(ter-butoxicarbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (0,4 g, 0,875 mmol) y ácido 6-(trifluorometil)picolínico (0,167 g, 0,875 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió DIPEA (0,339 g, 2,625 mmol) y HATU (0,332 g, 0,875 mmol) en rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar el producto (0,4 g, 72,6 por ciento). $[M + H]^+ = 631,3$.

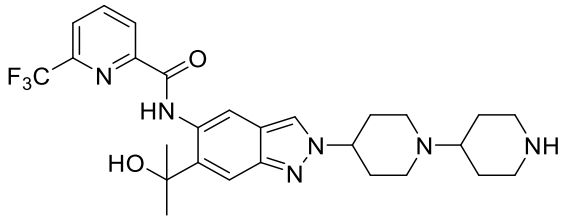
[0647] Paso 7: 4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-2-il)-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de terbutilo



[0648] A una solución de 2-(1'-(ter-butoxicarbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (0,4 g, 0,635 mmol) y LiCl (0,135 g,

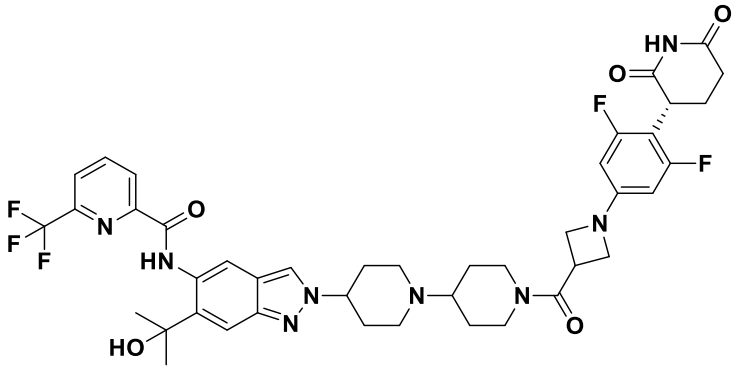
3,175 mmol) en THF (10 mL) se le añadió MeMgBr gota a gota en THF (1 M, 6,4 mL, 6,4 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se apagó con solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para proporcionar el producto (0,24 g, 60 por ciento). $[M + H]^+ = 631,3$.

[0649] Paso 8: N-(2-([1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



[0650] A una solución de 4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-2-il)-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de terbutilo (0,24 g, 0,381 mmol) en MCD (10 mL) se le añadió TFA (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se apagó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto (0,17 g, 85 por ciento). $[M + H]^+ = 531,3$.

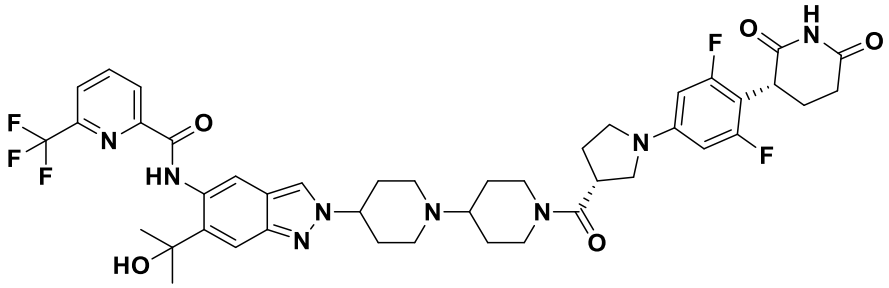
[0651] Paso 9: (R)-N-(2-(1'-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonilo)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



[0652] A una solución de N-(2-([1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida (21 mg, 0,04 mmol) y ácido (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carboxílico (13 mg, 0,04 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió DIPEA (15 mg, 0,12 mmol) y T_3P en EtOAc (50 por ciento, 51 mg, 0,08 mmol) en rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo

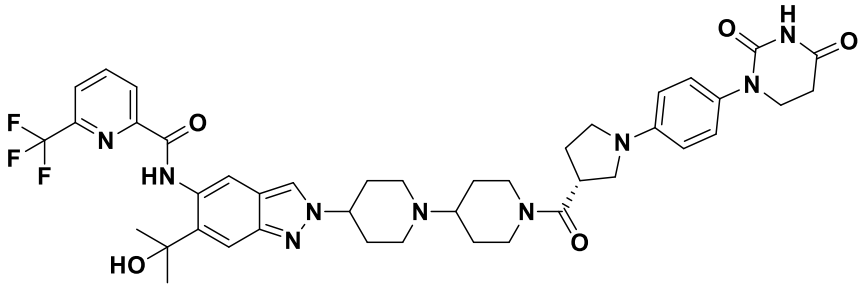
se purificó con HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para proporcionar el producto deseado (7,27 mg, 22 por ciento).[M + H]$^+$ = 837,3. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 12,37 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,38 (t, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 4,44 - 4,38 (m, 2 H), 4,10 - 3,98 (m, 3 H), 3,95 - 3,89 (m, 2 H), 3,85 - 3,79 (m, 1 H), 3,68 - 3,62 (m, 1 H), 3,04 - 2,95 (m, 3 H), 2,81 - 2,72 (m, 1 H), 2,64 - 2,55 (m, 3 H), 2,45 - 2,32 (m, 2 H), 2,23 - 2,01 (m, 5 H), 1,97 - 1,90 (m, 1 H), 1,82 - 1,75 (m, 2 H), 1,62 (s, 6H), 1,44 - 1,24 (m, 2 H).

[0653] **Ejemplo 161:** N-(2-(1'-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



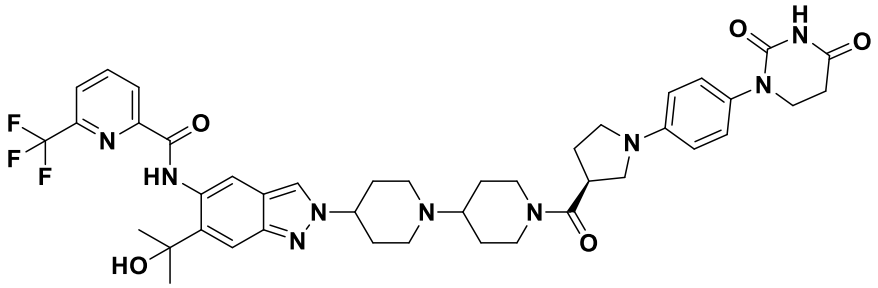
[0654] A una solución de N-(2-([1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida (42 mg, 0,08 mmol) y ácido (R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico (27 mg, 0,08 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió DIPEA (31 mg, 0,24 mmol) y T_3P en EtOAc (50 por ciento, 102 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó con HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para proporcionar el producto deseado (27 mg, 39 por ciento).[M + H]$^+$ = 851,4. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 12, 37 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,37 (t, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 6,23 (t, *J* = 10,0 Hz, 2 H), 5,94 (s, 1 H), 4,44 - 4,38 (m, 2 H), 4,10 - 3,98 (m, 2 H), 3,58 - 3,50 (m, 1 H), 3,48 - 3,40 (m, 1 H), 3,36 - 3,31 (m, 2 H), 3,29 - 3,21 (m, 2 H), 3,10 - 2,98 (m, 3 H), 2,81 - 2,72 (m, 1 H), 2,64 - 2,55 (m, 2 H), 2,44 - 2,35 (m, 2 H), 2,20 - 2,01 (m, 7 H), 1,97 - 1,90 (m, 1 H), 1,87 - 1,76 (m, 2 H), 1,62 (s, 6H), 1,52 - 1,38 (m, 1 H), 1,35 - 1,22 (m, 1 H).

[0655] **Ejemplo 162:** (R)-N-(2-(1'-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)pirrolidin-3-carbonilo)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



[0656] A una solución de N-(2-([1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida (42 mg, 0,08 mmol) y ácido (R)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)pirrolidin-3-carboxílico (obtenido de una manera similar al intermediario común B) (24 mg, 0,08 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió DIPEA (31 mg, 0,24 mmol) y T_3P en EtOAc (50 por ciento, 102 mg, 0,16 mmol) en rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó con HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para proporcionar el producto deseado (25,18 mg, 39 por ciento). [M + H]$^+$ = 816,4. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 12,37 (s, 1 H), 10,21 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,37 (t, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 6,54 (t, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,94 (s, 1 H), 4,44 - 4,38 (m, 2 H), 4,14 - 4,05 (m, 1 H), 3,67 (t, *J* = 10,0 Hz, 2 H), 3,58 - 3,42 (m, 2 H), 3,29 - 3,23 (m, 2 H), 3,11 - 2,98 (m, 3 H), 2,69 - 2,55 (m, 4 H), 2,44 - 2,35 (m, 3 H), 2,21 - 2,01 (m, 6 H), 1,89 - 1,78 (m, 2 H), 1,62 (s, 6 H), 1,52 - 1,26 (m, 2 H).

[0657] **Ejemplo 163:** (S)-N-(2-(1'-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)pirrolidin-3-carbonilo)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida

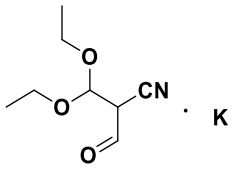


[0658] A una solución de N-(2-([1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluoro metil)picolinamida (42 mg, 0,08 mmol) y ácido (S)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)pirrolidin-3-carboxílico (obtenido de una manera similar al intermediario común B) (24 mg, 0,08 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió DIPEA (31 mg, 0,24 mmol) y T_3P en EtOAc (50 por ciento, 102 mg, 0,16 mmol) en rt. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente.

La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó con HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para proporcionar el producto deseado (32,95 mg, 51 por ciento). [M + H] $^+$ = 816,4. ^{1}H de RMN (500 MHz, DMSO) δ 12,37 (s, 1 H), 10,21 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,37 (t, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,16 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 6,54 (t, *J* = 10,0 Hz, 2 H), 5,94 (s, 1 H), 4,44 - 4,38 (m, 2 H), 4,14 - 4,05 (m, 1 H), 3,67 (t, *J* = 10,0 Hz, 2 H), 3,58 - 3,42 (m, 2 H), 3,38 - 3,31 (m, 1 H), 3,29 - 3,23 (m, 2 H), 3,11 - 2,98 (m, 3 H), 2,69 - 2,55 (m, 4 H), 2,44 - 2,35 (m, 2 H), 2,21 - 2,01 (m, 6 H), 1,89 - 1,78 (m, 2 H), 1,62 (s, 6 H), 1,50 - 1,25 (m, 2 H).

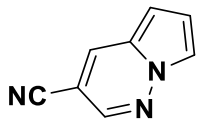
[0659] **Ejemplo 178:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida

[0660] Paso 1: 3, 3-dietoxi-2-formilpropanonitrilo, sal de potasio



[0661] A una solución agitada de 3, 3-dietoxipropano-nitrilo (14,3 g, 100 mmol) y formiato de metilo (7,5 g, 125 mmol) en THF anhidro (100 mL) a 10 °C se le añadió 1,0 M de ter-butóxido de potasio en THF (110 mL, 110 mmol). La temperatura se mantuvo entre 10 °C y 15 °C durante los 45 minutos de la adición. La suspensión resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente después. Luego se agregó hexano (400 mL) y la mezcla se agitó durante otros 20 minutos. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con 1: 1 de hexanos: THF y se secó al vacío para proporcionar el producto (16 g, 76 mmol, 76 por ciento).

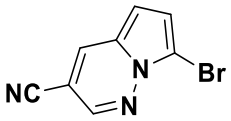
[0662] Paso 2: Pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo



[0663] Una suspensión en agitación de la sal de potasio del 3, 3-dietoxi-2-formilpropanonitrilo (9 g, 42,85 mmol) en MeOH (80 mL) se enfrió hasta 0 °C, y se le añadió HCl concentrado (13,73 mL, 178,5 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A esta mezcla de reacción se le añadió una solución de 1-aminopirrol (1,95 g, 23,80 mmol) en metanol (10 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se puso a reflujo y se agitó a 90 °C durante 2 horas, y se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró

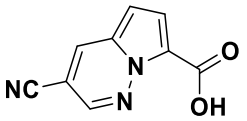
hasta aproximadamente la mitad del volumen original. Se agregó cuidadosamente bicarbonato de sodio acuoso saturado al residuo resultante hasta que se detuvo el burbujeo. La solución se extrajo con dos porciones de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por medio de una cromatografía en gel de sílice (PE: EA = 3: 1) para proporcionar el producto (2,1 g, 14,6 mmol, 61,7 por ciento). [M + H]+ = 144,6.

[0664] Paso 3: 7-bromopirrolo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo



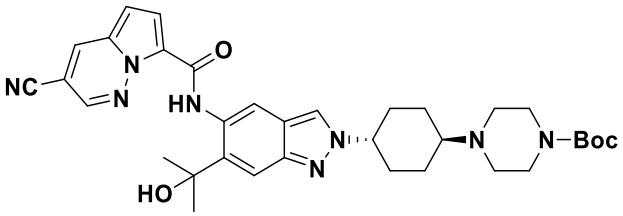
[0665] A una solución de pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo (2,8 g, 19,6 mmol) en MeCN (50 mL) a temperatura ambiente se le añadió N-bromosuccinimida (3,48 g, 19,6 mmol) en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado. La solución se concentró al vacío para retirar el acetonitrilo. La capa acuosa resultante se extrajo con tres porciones de EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por medio de una cromatografía en gel de sílice (PE: DCM = 7: 3) para proporcionar el producto (1,5 g, 6,75 mmol, 34 por ciento) $[M + H]^+$ = 222,6.

[0666] Paso 4: Ácido 3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxílico



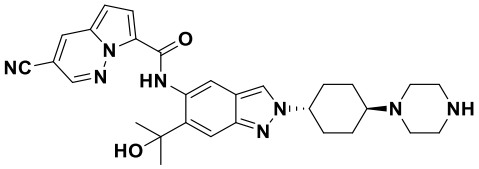
[0667] A un reactor de alta presión se le añadió una suspensión de 7-bromopirrolo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo (500 mg, 2,25 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (79,86 mg, 0,11 mmol), $Pd(OAc)_2$ (25,28 mg, 0,11 mmol), Xantphos (130 mg, 0,23 mmol) y TEA (682 mg, 6,75 mmol) en THF: H_2O (30 mL: 10 mL). El reactor se agitó durante 15 h a 100 °C bajo una atmósfera de CO (40 atm). Luego, la suspensión se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (30 mL) y se acidificó con HCl (2 N en agua) a un pH = 3. Luego se extrajo la mezcla con DCM: i-PrOH = 3: 1 (3 x 50 mL). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó con Combi-Flash (columna de sílice, 12 g, DCM:MeOH = 10: 1) para la producción del producto (250 mg, 1,33 mmol, 59 por ciento). $[M + H]^+$ = 188,6.

[0668] Paso 5: 4-((1r,4r)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



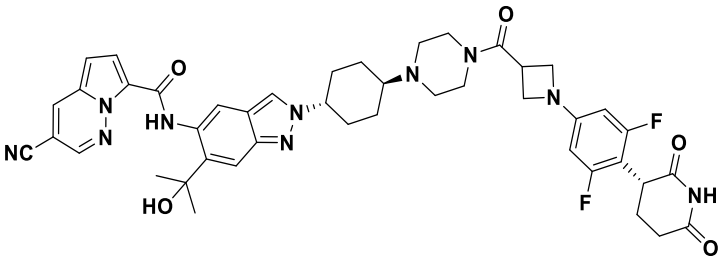
[0669] A una solución agitada de ácido 3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxílico (30 mg, 0,16 mmol) y 4-((1r,4r)-4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (66 mg, 0,15 mmol) en DMF (3 mL) se le añadieron HATU (66 mg, 0,17 mmol) y DIEA (29 mg, 0,45 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Luego, la solución se diluyó con EA (20 mL), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó con Combi-Flash (columna de sílice, 4 g, DCM:MeOH = 20:1) para la producción del producto (55 mg, 0,09 mmol, 58 por ciento). $[M + H]^+$ = 627,6.

[0670] Paso 6: 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il) pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0671] A una solución agitada de 4-((1r,4r)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxi propan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (55 mg, 0,09 mmol) en DCM (3 mL) se le añadió TFA (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró al vacío para proporcionar el producto crudo (60 mg). $[M + H]^+$ = 527,6.

[0672] Paso 7: 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida

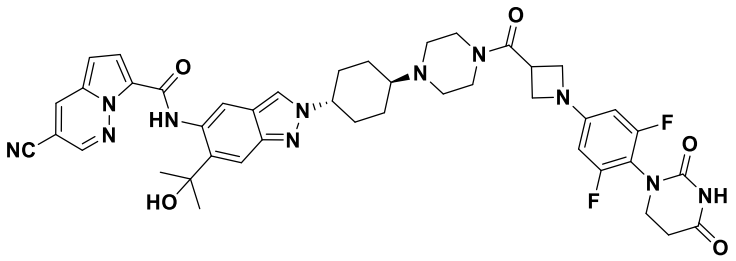


[0673] A una solución de la 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida cruda (60 mg, 0,09 mmol), ácido (R)-1-(4-(2,6-dioxo piperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) azetidin-3-carboxílico (32,4 mg, 0,10 mmol) y

DIEA (35 mg, 0,272 mmol) en DCM (3 mL) se le añadió T_3P (72 mg, 0,227 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el residuo crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 10:1 elución en gradiente) para proporcionar el producto, que se purificó aún más con una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para la producción del producto deseado (23,5 mg, 31 por ciento).

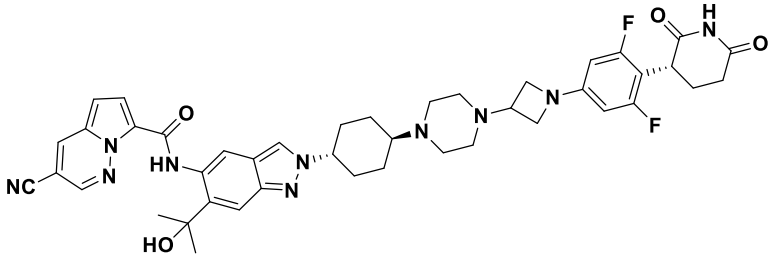
[0674] RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,43 (t, J = 11,4 Hz, 1 H), 4,10 - 4,00 (m, 3 H), 3,92 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,86 - 3,79 (m, 1 H), 3,49 (s, 2 H), 2,83 - 2,73 (m, 1 H), 2,58 - 2,44 (m, 8 H), 2,18 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 2,09 - 2,03 (m, 1 H), 1,99 - 1,94 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,50 (q, J = 11,8 Hz, 2 H). [M + H] + = 833,5.

[0675] **Ejemplo 105:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3,5-difluorofenil) azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0676] El compuesto del título (15 mg, 23,7 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 6,25 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,48 - 4,35 (m, 1 H), 4,06 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,95 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,88 - 3,82 (m, 1 H), 3,59 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,51-3,46 (m, 2 H), 2,68 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,60 - 2,52 (m, 5 H), 2,41 - 2,34 (m, 2 H), 2,22 - 2,15 (m, 2 H), 1,99 - 1,92 (m, 4 H), 1,63 (s, 6 H), 1,53 - 1,47 (m, 2 H). [M + H] + = 834,5.

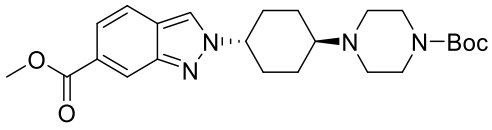
[0677] **Ejemplo 110:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il))piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0678] El compuesto del título (3 mg, 3,2 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 9. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,12 (d, J = 11,5 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,45 - 4,38 (m, 1 H), 4,21 (s, 1 H), 4,05 -4,01(m, 1 H), 3,93 - 3,87 (m, 2 H), 3,66 - 3,61 (m, 2 H), 3,25 - 3,23 (m, 2 H), 2,80 - 2,75 (m, 1 H), 2,60 - 2,55 (s, 4 H), 2,36 (s, 4 H), 2,25 (s, 1 H), 2,19 - 2,14 (s, 2 H), 2,06 (s, 1 H), 1,97 - 1,91 (m, 4 H), 1,63 (s, 6 H), 1,53 - 1,45 (m, 3 H). [M + H] + = 805,7.

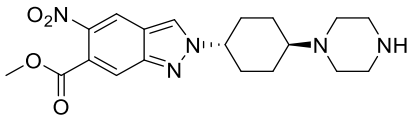
[0679] Este el compuesto también se podría sintetizar de otra manera.

[0680] Paso 1: 2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[0681] A una solución de 4-formil-3-nitrobenzoato de metilo (104,5 g, 500 mmol) en propan-2-ol (1000 mL) se le añadió 4-((1r,4r)-4-aminociclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (141,5 g, 500 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 80 °C bajo N_2. A la solución anterior se le agregó tri-n-butilfosfano (303 g, 1500 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C bajo N_2. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purgó con éter de petróleo (3000 mL) y se filtró. El sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el producto (160 g, 72,4 por ciento). $[M + H]^+$ = 443,1

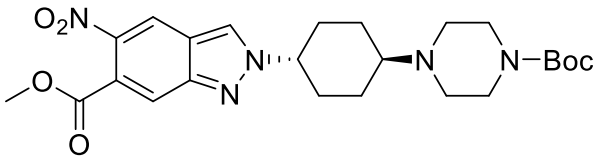
[0682] Paso 2: 5-nitro-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[0683] A una solución de 2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (160 g, 362 mmol) en H_2SO_4 conc. (98 por ciento, 1000 mL) se le añadió con lentitud $NaNO_3$ (46,155 g, 543 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se apagó con agua helada, luego se ajustó a un pH de 9 con una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM (3 x 2000 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío para obtener el producto (140 g, crudo), que se utilizó sin

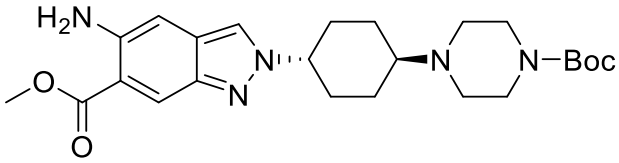
purificación adicional. [M + H] $^{+}$ = 388,1

[0684] Paso 3: 2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



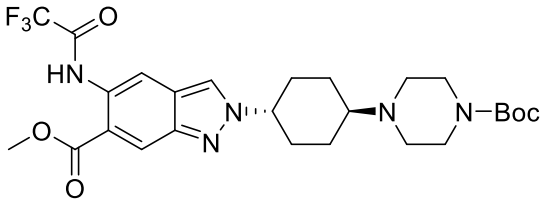
[0685] A una solución agitada de 5-nitro-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (140 g crudo, 362 mmol) en DCM (1200 mL) se le añadieron Et_3N (109, 686 g, 1086 mmol) y Boc_2O (94,7 g, 434,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 30: 1) para obtener el producto (150 g, 84,9 por ciento). $[M + H]^+$ = 488,1

[0686] Paso 4: 5-amino-2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[0687] A una solución de 2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (150 g, 308 mmol) en THF (1500 mL) se le añadió Pd/C (5 por ciento, 30 g) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo H_2. El sólido se filtró y se lavó con MeOH (800 mL). El filtrado se evaporó al vacío para la producción del producto (120 g, 85,2 por ciento). $[M + H]^+$ = 458,2

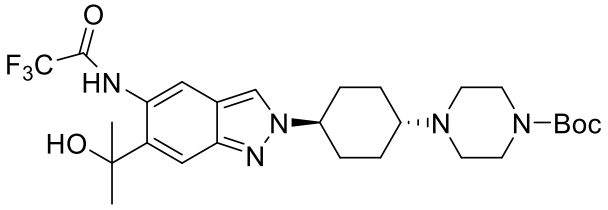
[0688] Paso 5: 2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[0689] A una solución de 5-amino-2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (120 g, 262,58 mmol) en DCM (1000 mL) se le añadió anhídrido trifluoroacético gota a gota (66,15 g, 315 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se apagó con agua helada, luego se ajustó a un pH de 8 con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (3 x 1000 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

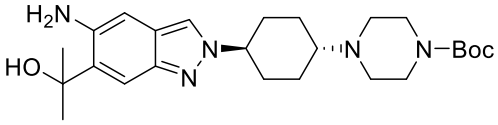
Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 30: 1) para obtener el producto (132 g, 90,9 por ciento). $[M + H]^+ = 554$.

[0690] Paso 6: 4-((1r,4r)-4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il)ciclohexil) piperazin-1-carboxilato de terbutilo



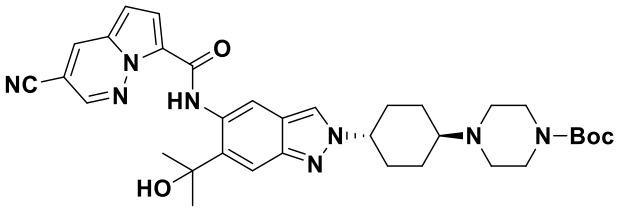
[0691] A una solución de 2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(2,2,2-trifluoro acetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (132 g, 238,698 mmol) y LiCl (50,723 g, 1193,49 mmol) en THF (1500 mL) se le añadió MeMgBr gota a gota en THF (3 M, 795,66 mL, 2386,98 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 0 °C. La mezcla se apagó con una solución saturada NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 1000 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 20: 1) para obtener el producto (105 g, 79,55 por ciento). $[M + H]^+ = 554,2$

[0692] Paso 7: 4-((1r,4r)-4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



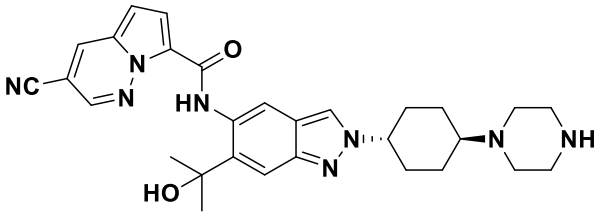
[0693] A una solución de 4-((1r,4r)-4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (105 g, 189,87 mmol) en MeOH (1000 mL) se le añadió una solución de NaOH (2 M, 950 mL, 1898,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas a 70 °C. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (600 mL) y se extrajo con DCM:MeOH (V/V=10:1,5 x 1000 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purgó con éter de petróleo (1000 mL) y se filtró. El sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el producto (80 g, 92,2 por ciento). $[M + H]^+ = 458,2$

[0694] Paso 8: 4-((1r,4r)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



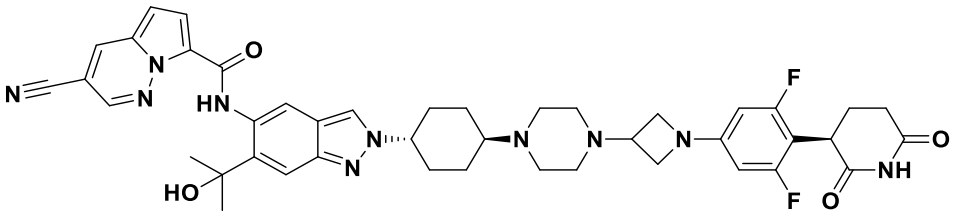
[0695] A una solución agitada de ácido 3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxílico (36 g, 192,56 mmol) y 4-((1r,4r)-4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (80 g, 175,05 mmol) en DMF (1000 mL) se le añadieron HATU (79,822 g, 210,06 mmol) y DIEA (67,744 g, 525,15 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (3000 mL). El sólido se recolectó por medio de una filtración y se lavó con agua (3 x 100 mL). El sólido se secó al vacío para obtener el producto (90 g, 82,13 por ciento). $[M + H]^+ = 627,5$

[0696] Paso 9: 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il) pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



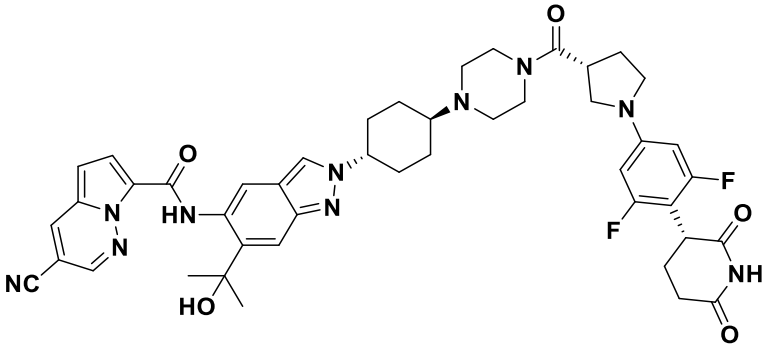
[0697] A una solución agitada de 4-((1r,4r)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxi propan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (90 g, 143,77 mmol) en MeOH (600 mL) se le añadió gota a gota HCl concentrado (36 por ciento, 300 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido se recolectó por medio de una filtración. El sólido se disolvió con agua (500 mL), luego se ajustó a un pH de 8 con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM:MeOH (V/V = 10: 1, 5 x 2000 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purgó con éter de petróleo (1000 mL) y se filtró. El sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el producto (64 g, 84,63 por ciento). $[M + H]^+ = 527,4$

[0698] Paso 10: 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il))piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



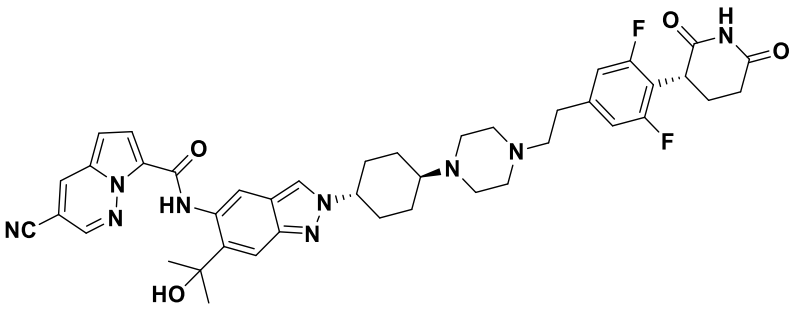
[0699] A una solución agitada de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (60 g, 114,07 mmol) y (R)-3-(2,6-difluoro-4-(3-oxo azetidin-1-il)fenil)piperidin-2,6-diona (50,3 g, 171,1 mmol) en DCE (1000 mL) se le añadió AcOH (6,844 g, 114,07 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (48,366 g, 228,14 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con MeOH (500 mL) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 15: 1). Después, se agregaron acetonitrilo (1600 mL), agua (800 mL) y ácido acético (200 mL), y se secaron por congelación para la producción del producto (66 g, 62,62 por ciento).

[0700] **Ejemplo 181:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



[0701] El compuesto del título (45 mg, 46,6 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 6,23 (d, J = 12,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,47 - 4,44 (m, 1 H), 4,02 (dd, J = 12,5, 5,0 Hz, 1 H), 3,60 - 3,42 (m, 7 H), 3,30 - 3,20 (m, 4 H), 2,82 - 2,74 (m, 1 H), 2,61 - 2,55 (m, 2 H), 2,20 - 2,15 (m, 3 H), 2,11 - 2,05 (m, 2 H), 2,00 - 1,89 (m, 6 H), 1,63 (s, 6 H), 1,57 - 1,44 (m, 3 H). [M + H] + = 847,5.

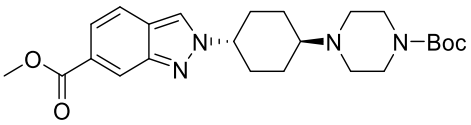
[0702] **Ejemplo 182:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0703] El compuesto del título (18 mg, 32,9 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 9. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,94 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,71 (s, 1 H), 4,46 - 4,38 (m, 1 H), 4,23 - 4,17 (m, 1 H), 2,81 - 2,75 (m, 3 H), 2,65 - 2,53 (m, 7 H), 2,36 - 2,33 (m, 1 H), 2,20 - 2,10 (m, 4 H), 2,01 - 1,90 (m, 6 H), 1,63 (s, 6 H), 1,54 - 1,45 (m, 3 H). [M + H] + = 778,7.

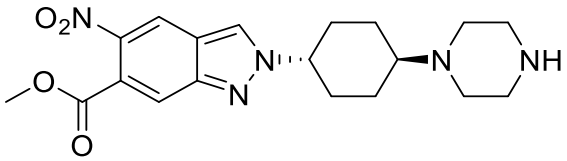
[0704] Este el compuesto también se podría sintetizar de otra manera.

[0705] Paso 1: 2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[0706] A una solución de 4-formil-3-nitrobenzoato de metilo (104,5 g, 500 mmol) en propan-2-ol (1000 mL) se le añadió 4-((1r,4r)-4-aminociclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (141,5 g, 500 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 80 °C bajo N_2. Luego, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agregó tri-n-butilfosfano (303 g, 1500 mmol) con lentitud. La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C bajo N_2. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purgó con éter de petróleo (3000 mL) y se filtró. El sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el producto (130 g, 58,7 por ciento). $[M + H]^+$ = 443,1

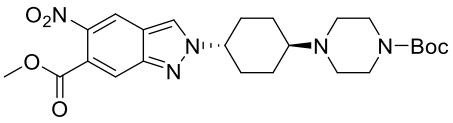
[0707] Paso 2: 5-nitro-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[0708] A una solución de 2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (130 g, 293,7 mmol) en H_2SO_4 concentrado, (98 por ciento, 1000 mL) se le añadió $NaNO_3$ (49,9 g, 587,4 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C. Luego la mezcla se vertió en agua helada, la mezcla se alcalinizó a un pH de 9 con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM (3 × 2000 mL). Las capas orgánicas combinadas

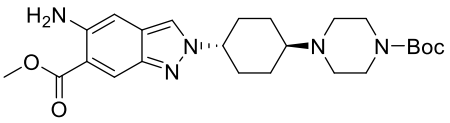
se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto (130 g, crudo), que se utilizó de un modo directo en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. $[M + H]^+ = 388,1$

[0709] Paso 3: 2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



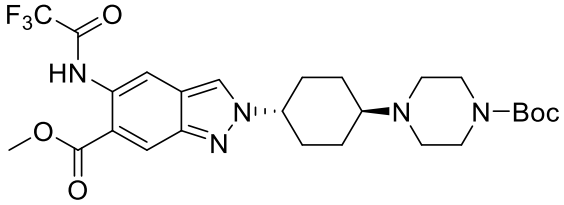
[0710] A una solución agitada de 5-nitro-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (140 g crudo) en DCM (1000 mL) se le añadió Et_3N (44,50 g, 440,55 mmol) y Boc_2O (64,1 g, 293,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (2000 mL) y se lavó con agua (1 L × 2) y una solución salina saturada (1 L × 2). Luego, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 30: 1) para obtener el producto (130 g, 90,8 por ciento en 2 pasos). $[M + H]^+ = 488,1$

[0711] Paso 4: 5-amino-2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[0712] A una solución de 2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (130 g, 266,6 mmol) en THF (1300 mL) se le añadió Pd/C (5 por ciento, 30 g) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo H_2. El sólido se filtró y se lavó con MeOH (800 mL). El filtrado se evaporó al vacío para la producción del producto (110 g, 90,3 por ciento). $[M + H]^+ = 458,2$

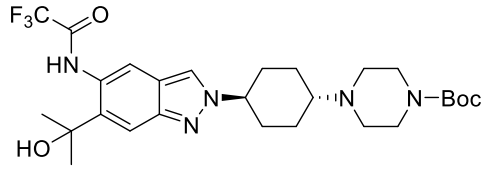
[0713] Paso 5: 2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[0714] A una solución de 5-amino-2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (105 g, 229,4 mmol) en DCM (1000 mL) se le añadió anhídrido trifluoroacético gota a gota (50,6 g, 240,9 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se apagó con agua helada, luego se ajustó a un pH de 8 con una solución saturada de

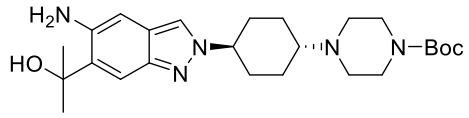
$NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (3 x 1000 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 30: 1) para obtener el producto (120 g, 94,5 por ciento). $[M + H]^+ = 554,2$

[0715] Paso 6: 4-((1r,4r)-4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il)ciclohexil) piperazin-1-carboxilato de terbutilo



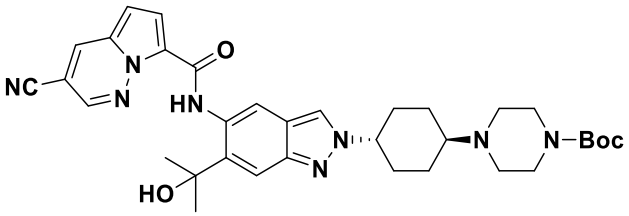
[0716] A una solución de 2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(2,2,2-trifluoro acetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (115 g, 207,7 mmol) y LiCl (44,03 g, 1038,7 mmol) en THF (1500 mL) se le añadió MeMgBr gota a gota en THF (3 M, 692,4 mL, 2077,2 mmol) a 0 °C bajo N_2. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 0 °C. La mezcla se apagó con lentitud con una solución saturada NH_4Cl (1500 mL) y se acidificó a un pH de 5 con HCl (1 mol por L). Luego se extrajo la mezcla con EtOAc (3 × 1000 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 20: 1) para obtener el producto (100 g, 86,9 por ciento). $[M + H]^+ = 554,2$

[0717] Paso 7: 4-((1r,4r)-4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



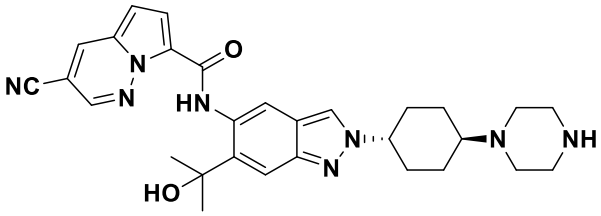
[0718] A una solución de 4-((1r,4r)-4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (100 g, 180,62 mmol) en MeOH (1000 mL) se le añadió una solución de NaOH (2 N, 903 mL, 1806,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas a 70 °C. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se precipitó un sólido. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con agua. Luego se recolectó la torta de filtro y se secó a presión reducida para dar el producto (75 g, 90,7 por ciento). $[M + H]^+ = 458,2$

[0719] Paso 8: 4-((1r,4r)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



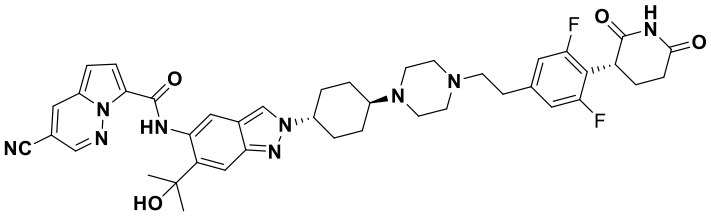
[0720] A una solución agitada de ácido 3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxílico (36,81 g, 196,67 mmol) y 4-((1r,4r)-4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (75 g, 163,89 mmol) en DMF (1000 mL) se le añadieron HATU (74,73 g, 196,67 mmol) y DIEA (42,28 g, 327,78 mmol). La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (3000 mL). El sólido se recolectó por medio de una filtración y se lavó con agua (3 x 100 mL). El sólido se secó al vacío para obtener el producto (90 g, 87,62 por ciento). $[M + H]^+ = 627,5$

[0721] Paso 9: 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il) pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



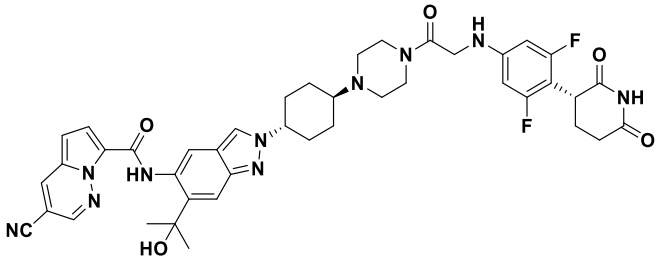
[0722] A una solución agitada de 4-((1r,4r)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxi propan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (90 g, 143,77 mmol) en MeOH (600 mL) se le añadió gota a gota HCl concentrado (36 por ciento, 300 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido se recolectó por medio de una filtración. El sólido se disolvió con agua (500 mL), luego se ajustó a un pH de 8 con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM:MeOH (V/V = 10:1,5 x 2000 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purgó con éter de petróleo (1000 mL) y se filtró. El sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el producto (70 g, 92,45 por ciento). $[M + H]^+ = 527,4$

[0723] Paso 10: 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0724] A una solución agitada de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (4,9 g, 9,30 mmol) y (R)-2-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) acetaldehído (3,23 g, 12,09 mmol) (CAS: 2758533-79-6, que se obtuvo de la misma manera que se describe en la Publicación de la Solicitud Internacional de Patente No. WO 2022012622 A1) en DCE (100 mL) se le añadieron AcOH (0,542g, 9,30 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (2,96 g, 13,95 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con MeOH (30 mL) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 15: 1) para dar el producto impuro. Luego, el producto impuro se mezcló con MeOH (30 mL) y se filtró. La torta de filtro se recolectó y se secó bajo presión para dar el producto (3,8 g, 52,53 por ciento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,95 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,47 - 4,39 (m, 1 H), 4,20 (dd, J = 12,6, 5,0 Hz, 1 H), 2,85 - 2,73 (m, 3 H), 2,62 - 2,52 (m, 7 H), 2,48 - 2,36 (m, 5 H), 2,21 - 2,08 (m, 3 H), 2,02 - 1,90 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,52 - 1,43 (m, 2 H). [M + H] + = 778,6

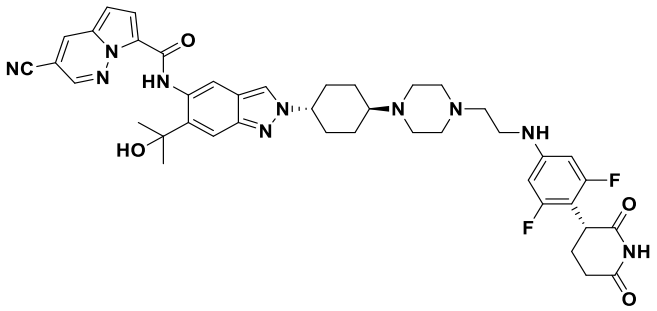
[0725] **Ejemplo 193:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)glicil) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0726] El compuesto del título (18 mg, 28,9 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,83 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 12,0 Hz, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 4,48 - 4,38 (m, 1 H), 4,03 - 3,97 (m, 1 H), 3,95 - 3,86 (m, 2 H), 3,55 - 3,40 (m, 5 H),

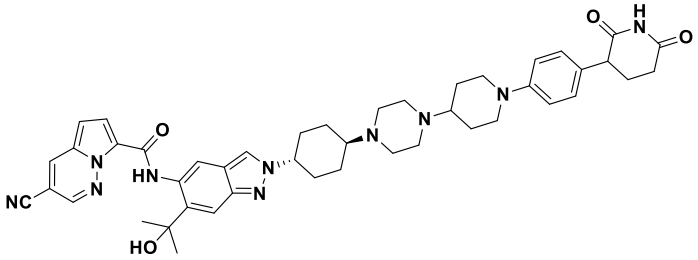
[0727] 2,83 - 2,72 (m, 1 H), 2,62 -2,54(m, 3 H), 2,22 - 2,14 (m, 2 H), 2,10 - 2,03 (m, 1 H), 2,00 - 1,88 (m, 6 H), 1,63 (s, 6 H), 1,56 - 1,40 (m, 3 H). [M + H] + = 807,6.

[0728] **Ejemplo 194:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(2-((4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)amino)etil) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



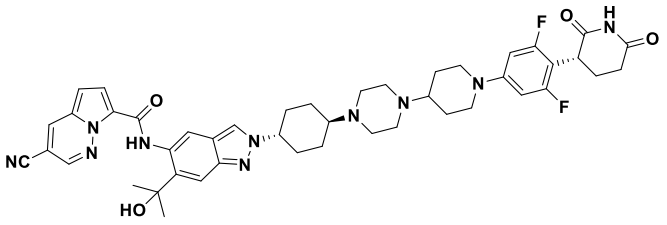
[0729] El compuesto del título (52 mg, 57,9 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 9. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,83 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 6,27 (d, J = 12,0 Hz, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 4,48 - 4,38 (m, 1 H), 3,98 (dd, J = 12,5, 5,0 Hz, 1 H), 3,14 - 3,11 (m, 3 H), 2,80 - 2,74 (m, 1 H), 2,70 -2,55(m, 6 H), 2,40 - 2,27 (m, 3 H), 2,21 - 2,16 (m, 2 H), 2,10 - 1,92 (m, 7 H), 1,63 (s, 6 H), 1,56 - 1,48 (m, 2 H), 1,22 (d, J = 6,5 Hz, 1 H). [M + H] + = 793,5.

[0730] **Ejemplo 195:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il))fenil)piperidin-4-il))piperazin-1-il)) ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0731] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 9. $[M + H]^+$ = 797,5.

[0732] **Ejemplo 196:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)piperidin-4-il)) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida

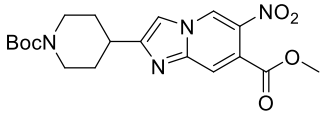


[0733] El compuesto del título (6 mg, 9,4 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 9. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,57

(s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 12,9 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,45 - 4,38 (m, 1 H), 4,08 - 4,03 (m, 1 H), 3,78 (d, J = 12,0 Hz, 2 H), 3,56 - 3,47 (m, 2 H), 2,80 - 2,70 (m, 4 H), 2,58 - 2,52 (m, 5 H), 2,40 - 2,30 (m, 3 H), 2,18 - 2,07 (m, 3 H), 1,98 - 1,90 (m, 5 H), 1,82 (d, J = 11,0 Hz, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,49 - 1,39 (m, 4 H). [M + H] + = 833,6.

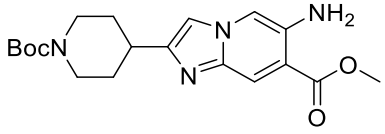
[0734] **Ejemplo 128:** (S)-N-(2-(1'-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)fenil)pirrolidin-3-carbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-7-(2-hidroxipropan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-6-(trifluorometil)picolinamida

[0735] Paso 1: 2-(1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-6-nitroimidazol[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo



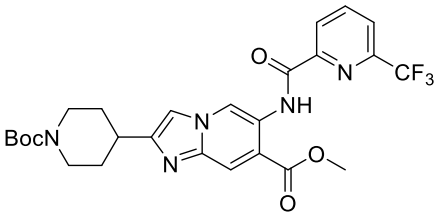
[0736] Una mezcla de 2-amino-5-nitroisonicotinato (3,5 g, 17,77 mmol), terbutilo 4-(2-bromoacetil) piperidin-1-carboxilato de metilo (10,8 g, 35,54 mmol) y MgO (1,42 g, 35,54 mmol) en tetrahidrofurano (120 mL) se agitó en un tubo de sellado a 100 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó al vacío para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó aún más con una cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 3:1 ~ 1:2 elución en gradiente) para proporcionar el producto (3,9 g, 54,3 por ciento). $[M + H]^+$ = 405,5.

[0737] Paso 2: 6-amino-2-(1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo



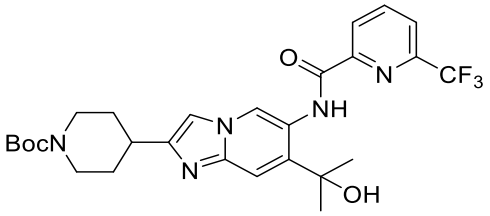
[0738] Una solución de 2-(1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-6-nitroimidazol[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo (3,9 g, 11,6 mmol), Fe (6,5 g, 116 mmol) y NH_4Cl (1,86 g, 34,8 mmol) en EtOH (80,0 mL) y agua (20,0 mL) se agitó a 90 °C durante 16 h. La reacción se monitorizó con LCMS. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOH (60,0 mL). El filtrado se concentró al vacío y se extrajo con EA (3 x 15,0 mL) y se lavó con una solución acuosa de $NaHCO_3$ (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el producto (2,5 g, 58 por ciento). $[M + H]^+$ = 375,3.

[0739] Paso 3: 2-(1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-6-(6-(trifluorometil)picolinamido)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo



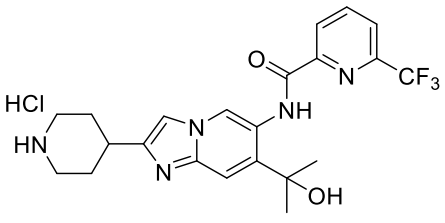
[0740] Una mezcla de ácido 6-(trifluorometil)picolínico (1,28 g, 6,68 mmol), HATU (3,81 g, 10,03 mmol) y DIEA (2,6 g, 20,06 mmol) en DMF (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se le añadió 6-amino-2-(1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo (2,5 g, 6,68 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción fue monitoreada con LCMS. Se agregó agua (80 mL) y el sólido se filtró, se lavó con agua (50,0 mL) y se secó para obtener el producto crudo, el cual se purificó aún más con una cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 3:1 ~ 1:2 elución en gradiente) para proporcionar el producto (2,5 g, 68,5 por ciento). $[M + H]^+ = 548,4$.

[0741] Paso 4: 4-(7-(2-hidroxipropan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)picolinamido)imidazo[1,2-a]piridin-2-il) piperidin-1-carboxilato de terbutilo



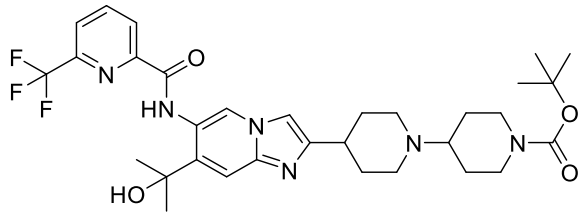
[0742] Una mezcla de MeMgCl (13,7 mL, 41,13 mmol, 3,0 M) y LiCl (575,8 mg, 13,7 mmol) en THF (60 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se le añadió 2-(1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-6-(6-(trifluorometil)picolinamido)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de metilo (2,5 g, 4,57 mmol) en THF (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción fue monitoreada con LCMS. La reacción se apagó con una solución acuosa de NH_4Cl y se extrajo con DCM (2 x 50,0 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para la producción del producto crudo, el cual se purificó aún más con una cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 3:1 ~ 1:2 elución en gradiente) para proporcionar el producto (2,5 g, 100 por ciento). $[M + H]^+ = 548,4$.

[0743] Paso 5: Clorhidrato de N-(7-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



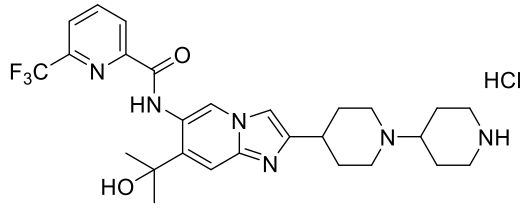
[0744] Al 4-(7-(2-hidroxipropan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)picolinamido)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato de terbutilo (2 g, 3,65 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió HCl 4 N /dioxano (40 mL) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción fue monitoreada con LCMS. El sólido se filtró, se lavó con DCM (20,0 mL) y se secó para obtener el producto (1,5 g, 92 por ciento). $[M + H]^+ = 448,3$.

[0745] Paso 6: 4-(7-(2-hidroxipropan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)picolinamido)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de terbutilo



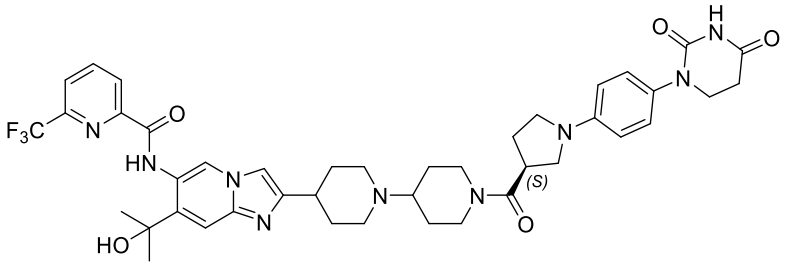
[0746] Una mezcla de clorhidrato de N-(7-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-6-(trifluorometil) picolinamida (400 mg, 0,83 mmol) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terbutilo (495 mg, 2,49 mmol) en DCM (30 mL) se agitó en un matraz de fondo redondo durante 16 h a temperatura ambiente. Luego se agregó $NaBH(AcO)_3$ (880 mg, 4,15 mmol) y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua y la mezcla se lavó una vez con $NaHCO_3$ acuoso saturado, luego se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó al vacío para proporcionar el producto crudo (400 mg). $[M + H]^+ = 631,5$.

[0747] Paso 7: Clorhidrato de N-(2-([1,4'-bipiperidin]-4-il)-7-(2-hidroxipropan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



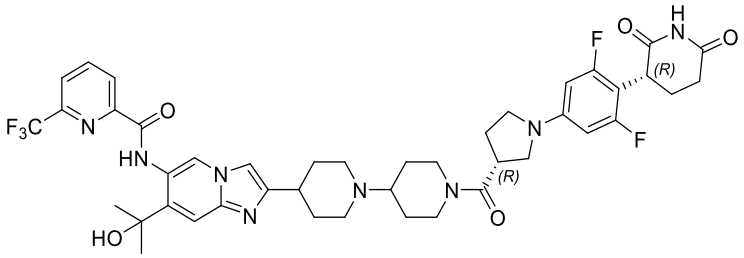
[0748] Al 4-(7-(2-hidroxipropan-2-il)-6-(6-(trifluorometil)picolinamido)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-[1,4'-bipiperidin]-1'-carboxilato de terbutilo (400 mg, 0,635 mmol) en DCM (25 mL) se le añadió HCl 4 N/ dioxano (20 mL) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción fue monitoreada con LCMS. El sólido se filtró, se lavó con DCM (20,0 mL) y se secó para obtener el producto (300 mg). $[M + H]^+ = 531,4$.

[0749] Paso 8: (S)-N-(2-(1'-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)fenil)pirrolidin-3-carbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-7-(2-hidroxipropan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



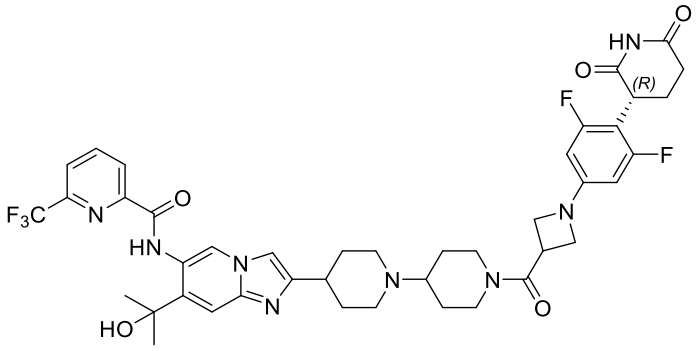
[0750] Una mezcla de ácido (S)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)fenil)pirrolidin-3-carboxílico (19 mg, 0,064 mmol), HATU (30 mg, 0,08 mmol) y DIEA (21 mg, 0,16 mmol) en DMF (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y se le añadió clorhidrato de N-(2-([1,4'-bipiperidin]-4-il)-7-(2-hidroxipropan-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-6-(trifluorometil) picolinamida (30 mg, 0,053 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción fue monitoreada con LCMS. La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 15,0 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para la producción del producto crudo. El producto crudo se purificó con una HPLC de preparación para proporcionar el producto (6, 5 mg, 15 por ciento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,47 (s, 1 H), 10,22 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,42 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,24 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 6,55 (d, J = 8,6 Hz, 3 H), 4,60 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 4,25 (d, J = 11,1 Hz, 1 H), 3,73 - 3,52 (m, 7 H), 3,32 - 3,07 (m, 5 H), 2,68 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,65 - 2,54 (m, 2 H), 2,38 - 2,28 (m, 2 H), 2,25 - 2,04 (m, 5 H), 1,98 - 1,85 (m, 2 H), 1,66 (s, 7 H), 1,60 - 1,49 (m, 1 H). [M + H] + = 816,5.

[0751] **Ejemplo 127:** N-(2-(1'-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il))-7-(2-hidroxipropan-2-il))imidazo[1,2-a]piridin-6-il))-6-(trifluorometil)picolinamida



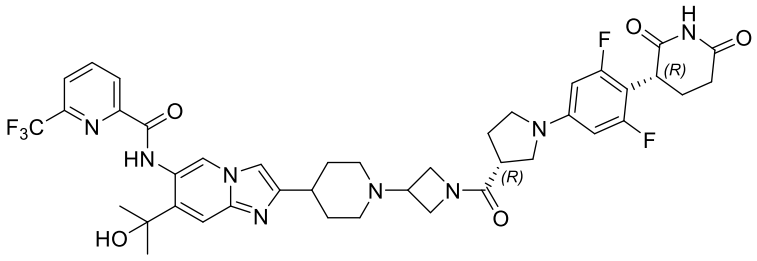
[0752] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 128. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,41 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 9,80 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,42 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 17,2, 9,2 Hz, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 6,22 (t, J = 10,8 Hz, 2 H), 4,59 (d, J = 12,6 Hz, 1 H), 4,22 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 4,05 - 3,99 (m, 1 H), 3,65 - 3,51 (m, 5 H), 3,25 - 3,02 (m, 7 H), 2,84 - 2,72 (m, 1 H), 2,67 - 2,57 (m, 1 H), 2,39 - 2,26 (m, 2 H), 2,25 - 2,02 (m, 6 H), 1,99 - 1,85 (m, 3 H), 1,75 - 1,59 (m, 7 H), 1,58 - 1,48 (m, 1 H). [M + H] + = 851,5

[0753] **Ejemplo 126:** (R)-N-(2-(1'-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il))-7-(2-hidroxipropan-2-il))imidazo[1,2-a]piridin-6-il))-6-(trifluorometil)picolinamida



[0754] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 128. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,38 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 9,50 (s, 1 H), 8,41 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 8,17 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 6,10 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 4,50 (d, J = 11,7 Hz, 1 H), 4,06 - 3,93 (m, 3 H), 3,93 - 3,76 (m, 3 H), 3,71 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 3,19 - 3,07 (m, 3 H), 3,06 - 2,95 (m, 2 H), 2,92 (s, 2 H), 2,77 - 2,66 (m, 1 H), 2,56 (t, J = 12,3 Hz, 1 H), 2,31 - 2,20 (m, 2 H), 2,09 - 1,94 (m, 4 H), 1,94 - 1,81 (m, 3 H), 1,64 - 1,53 (m, 7 H), 1,53 - 1,43 (m, 1 H). [M + H] $^+$ = 837,5.

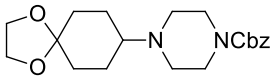
[0755] **Ejemplo 50:** N-(2-(1-(1-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil) azetidin-3-il))piperidin-4-il))-7-(2-hidroxipropan-2-il))imidazo[1,2-a]piridin-6-il))-6-(trifluorometil) picolinamida



[0756] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 128. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,43 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,42 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 6,23 (d, J = 12,4 Hz, 2 H), 4,59 - 4,41 (m, 2 H), 4,20 - 4,07 (m, 3 H), 4,02 (dd, J = 12,3, 4,7 Hz, 2 H), 3,92 - 2,89 (m, 7 H), 2,83 - 2,72 (m, 2 H), 2,35 - 2,25 (m, 2 H), 2,23 - 2,13 (m, 2 H), 2,14 - 2,02 (m, 3 H), 1,98 - 1,91 (m, 1 H), 1,91 - 1,80 (m, 2 H), 1,65 (s, 6 H). [M + H] + = 823,5.

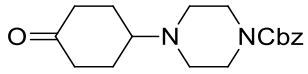
[0757] **Ejemplo 164:** N-(2-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)fenil)pirrolidin-3-carbonil) piperazin-1-il)ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida

[0758] Paso 1: 4-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo



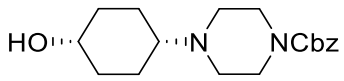
[0759] A una solución de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (50,0 g, 320 mmol) en DCM (1000 mL) se le añadió piperazin-1-carboxilato de bencilo (70,5 g, 320 mmol) a 0 °C, y luego se añadieron $NaBH(OAc)_3$ (101,8 g, 480 mmol) y AcOH (19,2 g, 320 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con H_2O (500 mL) y se extrajo con DCM (3 x 500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con 10 mL de H_2O, 20 mL de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo (51,0 g, 38 por ciento de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7,45 - 7,29 (m, 5 H), 5,12 (s, 2 H), 3,97 - 3,89 (m, 5 H), 3,66 - 3,59 (m, 4 H), 2,81 - 2,65 (m, 5 H), 1,90 - 1,77 (m, 5 H), 1,69 - 1,52 (m, 5 H).

[0760] Paso 2: 4-(4-oxociclohexil)piperazin-1-carboxilato de bencilo



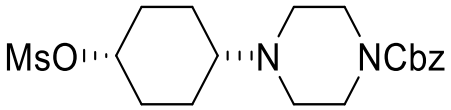
[0761] Una mezcla de 4-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (50,0 g, 139 mmol), y HCl (6 N, 1430 mL) en dioxano (1000 mL) se evacuó y se rellenó con N_2 por 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La fase acuosa se ajustó a un pH de 9 con $NaHCO_3$ sólido, la mezcla de reacción se enfrió con H_2O (500 mL) a 20 °C, y luego se extrajo con EA (3 x 500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 500 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto (48,0 g, 97 por ciento). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7,39 - 7,29 (m, 5 H), 5,17 - 5,09 (m, 2 H), 3,56 - 3,46 (m, 4 H), 2,63-2,75 (m, 1 H), 2,60 - 2,44 (m, 6 H), 2,35 - 2,25 (m, 2 H), 2,01 - 1,91 (m, 2 H), 1,90 - 1,73 (m, 2 H).

[0762] Paso 3: 4-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)piperazin-1-carboxilato de bencilo



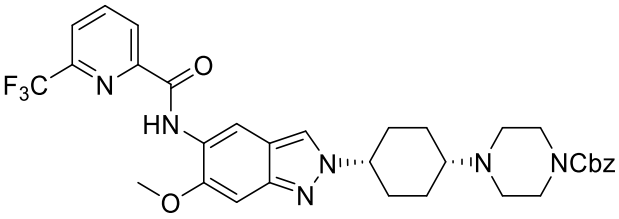
[0763] A una solución de 4-(4-oxociclohexil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (30,0 g, 95 mmol) en THF (300 mL) se le añadió una solución en THF de trisec-butilboranuida de litio (1 M, 190 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió con H_2O (200 mL) hasta 20 °C, y luego se extrajo con EA (3 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto (30, 0 g, 99 por ciento). RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7,42 - 7,30 (m, 5 H), 5,14 (s, 2 H), 4,00 (t, J = 3,0 Hz, 1 H), 3,63 (s, 4 H), 2,75 - 2,56 (m, 4 H), 2,54 - 2,41 (m, 1 H), 1,91 - 1,82 (m, 2 H), 1,79 - 1,65 (m, 4 H), 1,61 - 1,49 (m, 2 H).

[0764] Paso 4: 4-((1s,4s)-4-((metilsulfonil)oxi)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de bencilo



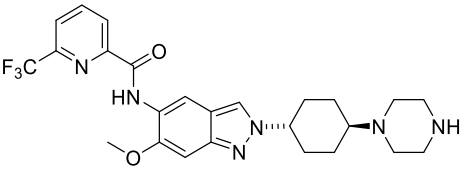
[0765] A una solución de 4-((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (16 g, 50 mmol) en DCM (120 mL) se le añadieron TEA (20,34 g, 200,00 mmol) y MsCl (17,27 g, 150 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se apagó con $NaHCO_3$ acuoso (20 mL) a 20 °C, y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar producto (6,3 g, 28 por ciento). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7,41 - 7,31 (m, 5 H), 5,13 (s, 2 H), 4,94 (s, 1 H), 3,93 (dd, J = 4,0, 7,2 Hz, 4 H), 3,15 - 3,13 (m, 1 H), 3,14 - 2,93 (m, 6 H), 2,23 - 2,35 (m, 2 H), 2,08 - 2,24 (m, 2 H), 1,90 - 1,80 (m, 2 H), 1,76 - 1,65 (m, 2 H), 1,00 - 0,74 (m, 1 H).

[0766] Paso 5: 4-((1r,4r)-4-(6-metoxi-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de bencilo



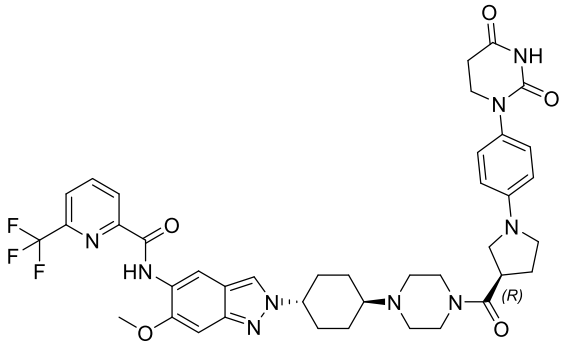
[0767] A una solución de 4-((1s,4s)-4-((metilsulfonil)oxi)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (4,0 g, 10,0 mmol) y N-(6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (754 mg, 2,2 mmol) en DMF (80 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (3,7 g, 11,2 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió con H_2O (20 mL) hasta 20 °C y se extrajo con EA (10 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó con una HPLC de preparación para obtener el producto (70 mg, 5 por ciento). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 10,71 (s, 1 H), 8,87 - 8,79 (m, 1 H), 8,50 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,12 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,92 - 7,80 (m, 2 H), 7,41 - 7,31 (m, 5 H), 7,07 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,36 - 4,27 (m, 1 H), 4,07 - 4,05 (m, 1 H), 4,03 (s, 2 H), 3,56 (br s, 4 H), 2,61 (br s, 4 H), 2,37 (br d, J = 12,0 Hz, 2 H), 2,10 (br s, 2 H), 2,02 (br d, J = 12,4 Hz, 2 H), 1,59 - 1,51 (m, 2 H), 0,93 - 0,82 (m, 1 H).

[0768] Paso 6: N-(6-metoxi-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil) picolinamida



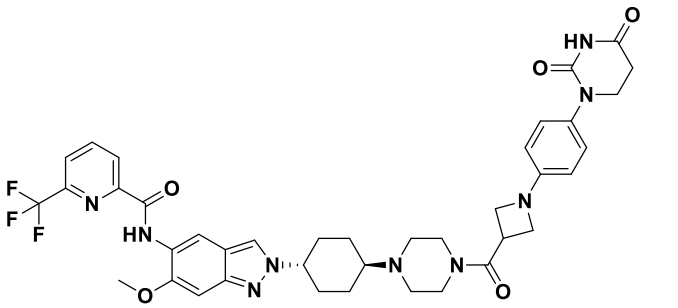
[0769] A una solución de 4-((1r,4r)-4-(6-metoxi-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-2-il)ciclohexil) piperazin-1-carboxilato de bencilo (70,0 mg, 0,11 mmol) en EtOH (5 mL) y metilamina (1 mL) se le añadió $Pd(OH)_2$ (15 mg, 0,11 mmol) y se purgó con H_2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas bajo H_2. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con EtOH (3 x 10 mL). El filtrado combinado se concentró hasta la sequedad para proporcionar el producto (20 mg, 33 por ciento). RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10,50 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 19,6 Hz, 2 H), 8,32 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 4,35 (br s, 2 H), 3,99 - 3,95 (m, 3 H), 2,71-2,65 (m, 4 H), 2,46 - 2,40 (m, 4 H), 2,25-2,09 (m, 2 H), 1,92 (br t, J = 11,2 Hz, 4 H), 1,53 - 1,41 (m, 4 H).

[0770] Paso 7: N-(2-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)fenil)pirrolidin-3-carbonil) piperazin-1-il)ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



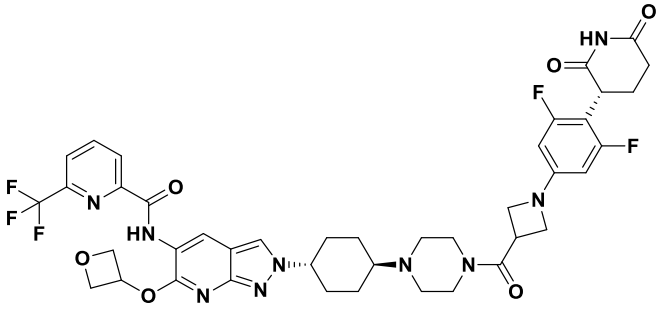
[0771] A una solución de N-(6-metoxi-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil) picolinamida (100 mg, 0,2 mmol), ácido (R)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)fenil)pirrolidin-3-carboxílico (60 mg, 0,2 mmol) y DIEA (129 mg, 1,0 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió un 50 por ciento de T_3P en EA (159 mg, 0,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se evaporó al vacío para proporcionar el residuo crudo, el cual se purificó con una HPLC de preparación para proporcionar el producto (55 mg, 35 por ciento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 10,50 (s, 1 H), 10,21 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,52 - 8,44 (m, 1 H), 8,41 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,54 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,45 - 4,33 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,67 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,61 - 3,42 (m, 6 H), 3,37 - 3,33 (m, 1 H), 3,30 - 3,24 (m, 4 H), 2,72 - 2,65 (m, 2 H), 2,62 - 2,53 (m, 3 H), 2,23 - 2,15 (m, 3 H), 2,13 - 2,06 (m, 1 H), 2,01 - 1,87 (m, 4 H), 1,57 - 1,45 (m, 2 H). [M + H] + = 788,70.

[0772] **Ejemplo 37:** N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)fenil)azetidin-3-carbonil) piperazin-1-il)ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



[0773] A una solución de N-(6-metoxi-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil) picolinamida (100 mg, 0,2 mmol), ácido 1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil)azetidin-3-carboxílico (58 mg, 0,2 mmol) y DIEA (258 mg, 2,0 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió un 50 por ciento de T_3P en EA (318 mg, 0,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, quedando aproximadamente un 40 por ciento del material de partida. A la mezcla de reacción se le añadió HATU (40 mg, 0,1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas adicionales. Después se evaporó al vacío para proporcionar el residuo crudo, el cual se purificó con una HPLC de preparación para proporcionar el producto (48 mg, 31 por ciento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 10,50 (s, 1 H), 10,24 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,41 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,45 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,46 - 4,33 (m, 1 H), 4,03 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,92 - 3,80 (m, 3 H), 3,67 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,57 - 3,22 (m, 4 H), 2,67 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 2,61 - 2,52 (m, 3 H), 2,48 - 2,40 (m, 2 H), 2,28 - 2,12 (m, 2 H), 2,06 - 1,83 (m, 4 H), 1,66 - 1,39 (m, 3 H), 0,98 - 0,88 (m, 1 H). [M + H] + = 774,50.

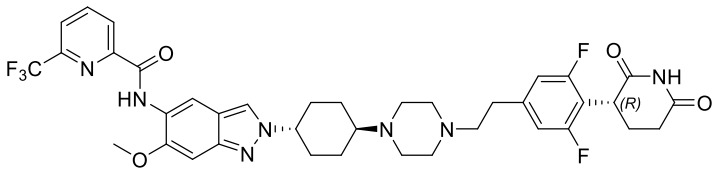
[0774] **Ejemplo 98:** N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(oxetan-3-il)oxi)-2H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il))-6-(trifluorometil)picolinamida



[0775] El compuesto del título (10 mg, rendimiento del 31,7 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 164. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 10,86 (s, 1 H), 10,54 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,48 -8,43 (m, 2 H), 8,36 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,76 - 5,74 (m, 1 H), 5,05 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 4,67 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 4,38 - 4,34 (m, 1 H), 4,05 - 4,02 (m, 2 H), 3,92 - 3,83 (m, 3 H), 3,48 (s, 2 H), 2,81 - 2,75 (m, 2 H), 2,57 - 2,48 (m,

6 H), 2,16 - 2,07 (m, 5 H), 1,95 - 1,88 (m, 5 H), 1,49- 1,47 (m, 2 H). [M + H] + = 852,6.

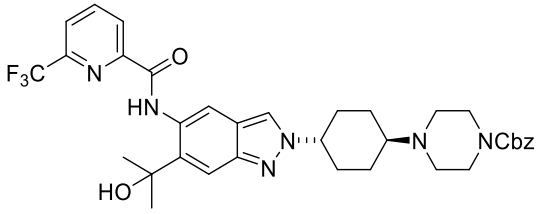
[0776] **Ejemplo 120:** N-(2-((1r,4r)-4-(4-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenetil)piperazin-1-il)) ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il))-6-(trifluorometil)picolinamida



[0777] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 9 con N-(6-metoxi-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 10,95 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,56 - 8,35 (m, 2 H), 8,32 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,03 (d, J = 10,3 Hz, 2 H), 4,41 - 4,35 (m, 1 H), 4,20 (dd, J = 15, 5 Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 2,89 - 2,71 (m, 3 H), 2,65 - 2,52 (m, 6 H), 2,49 -2,30 (m, 5 H), 2,21 - 2,07 (m, 3 H), 2,05 - 1,85 (m, 5 H), 1,54 - 1,39 (m, 2 H). [M+ H]+ = 753,5

[0778] **Ejemplo 38:** N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))-6-(trifluorometil)picolinamida

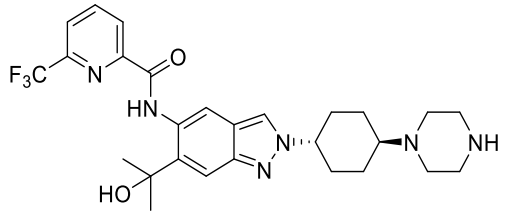
[0779] Paso 1: 4-((1r,4r)-4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-2-il) ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de bencilo



[0780] A una solución de N-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2H-indazol-5-il]-6-(trifluorometil)piridin-2-carboxamida (obtenida por la misma vía que se describe en la Publicación Internacional de Patente No. WO 2017186693 A1) (1,0 g, 2,7 mmol) y 4-(4-metilsulfoniloxiciclohexil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (5,4 g, 13,7 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (4,5 g, 13,7 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con H_2O (30 mL) y se extrajo con EA (50 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con 20 mL de H_2O, 20 mL de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró y se purificó con una HPLC de preparación para obtener el producto (300 mg, 16 por ciento). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ ppm 12,28 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,12 (t, J = 7,50 Hz, 1 H), 7,91

(s, 1 H), 7,85 (d, J = 7,50 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 5 H), 5,15 (s, 2 H), 4,36 (br t, J = 11, 60 Hz, 1 H), 3, 55 (s, 4 H), 2, 59 (s, 4 H), 2, 36 (d, J = 13, 20 Hz, 2 H), 1, 96 - 2, 14 (m, 5 H), 1, 81 (s, 6 H), 1, 46 - 1, 54 (m, 2 H). [M + H] + = 665,4.

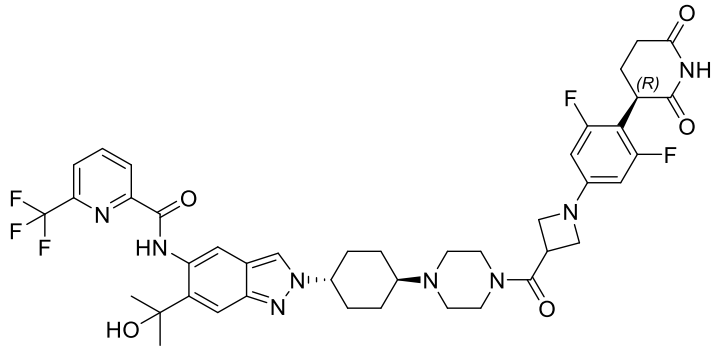
[0781] Paso 2: N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



[0782] A una solución de 4-((1r,4r)-4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(6-(trifluorometil)picolinamido)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (150 mg, 0,2 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd/C (15 mg, 0,2 mmol, 10 por ciento en peso) bajo una atmósfera de N_2. La suspensión se evacuó y se rellenó con H_2 por 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 15 Psi (103,4 kPa) a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para obtener el producto (109 mg, 84 por ciento de rendimiento). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ ppm

[0783] 12,29 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 8,11 (t, J = 7,60 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 7,70 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 4,34 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 2,94 (d, J = 10,80 Hz, 2 H), 2,53 - 2,68 (m, 6 H), 2,31 (br d, J = 10,88 Hz, 3 H), 1,94 - 2,19 (m, 4 H), 1,80 (s, 6 H), 1,46 - 1,58 (m, 2 H). [M + H] + = 531,2.

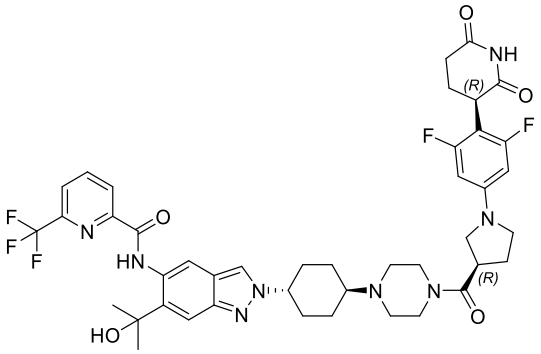
[0784] Paso 3: N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))-6-(trifluorometil)picolinamida



[0785] A una solución de N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida (50 mg, 0,09 mmol), ácido (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) azetidin-3-carboxílico (32 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (65 mg, 0,5 mmol) en DMF (2,5 mL) se le añadió HATU (38 mg, 0,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se

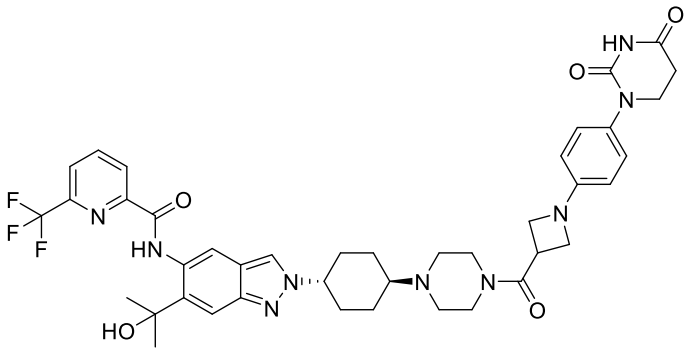
agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se evaporó al vacío para proporcionar el residuo crudo, el cual se purificó con una HPLC de preparación para proporcionar el producto (37 mg, 44 por ciento de rendimiento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,36 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,39 - 8,32 (m, 2 H), 8,16 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 6,17 (d, J = 11,0 Hz, 2 H), 5,94 (s, 1 H), 4,50 - 4,37 (m, 1 H), 4,08 - 3,99 (m, 3 H), 3,95 - 3,88 (m, 2 H), 3,87 - 3,79 (m, 1 H), 3,56 - 3,44 (m, 2 H), 2,84 - 2,71 (m, 1 H), 2,59 - 2,52 (m, 4 H), 2,49 - 2,39 (m, 4 H), 2,23 - 2,13 (m, 2 H), 2,12 - 2,03 (m, 1 H), 2,00 - 1,89 (m, 5 H), 1,62 (s, 6 H), 1,55 - 1,42 (m, 2 H). [M + H] + = 837,50.

[0786] **Ejemplo 39:** N-(2-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))-6-(trifluorometil)picolinamida



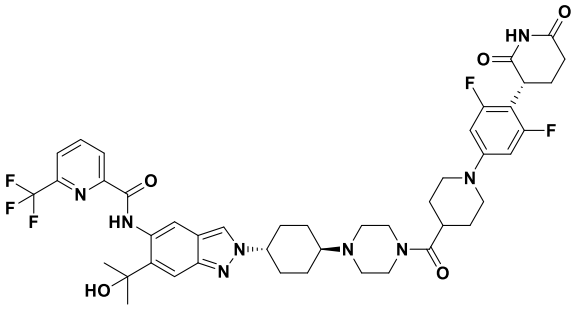
[0787] A una solución de N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida (50 mg, 0,09 mmol), ácido (R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico (34 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (65 mg, 0,5 mmol) en DMF (2,5 mL) se le añadió HATU (38 mg, 0,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se evaporó al vacío para proporcionar el residuo crudo, el cual se purificó con una HPLC de preparación para proporcionar el producto (37 mg, 44 por ciento de rendimiento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,36 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,40 - 8,27 (m, 2 H), 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 6,23 (d, J = 12,0 Hz, 2 H), 5,94 (s, 1 H), 4,51 - 4,36 (m, 1 H), 4,02 (dd, J = 12,0, 4,5 Hz, 1 H), 3,66 - 3,40 (m, 6 H), 3,38 - 3,19 (m, 6 H), 2,83 - 2,70 (m, 1 H), 2,62 - 2,53 (m, 3 H), 2,24 - 2,13 (m, 3 H), 2,12 - 2,04 (m, 2 H), 2,01 - 1,89 (m, 5 H), 1,62 (s, 6 H), 1,56 - 1,46 (m, 2 H). [M + H] + = 851,60.

[0788] **Ejemplo 40:** N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)fenil)azetidin-3-carbonil) piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



[0789] A una solución de N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida (50 mg, 0,09 mmol), ácido 1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)fenil) azetidin-3-carboxílico (29 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (65 mg, 0,5 mmol) en DMF (2,5 mL) se le añadió HATU (38 mg, 0,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se evaporó al vacío para proporcionar el residuo crudo, el cual se purificó con una HPLC de preparación para la producción del producto (37 mg, 44 por ciento de rendimiento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,36 (s, 1 H), 10,23 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,39 - 8,32 (m, 2 H), 8,16 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,45 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,94 (s, 1 H), 4,49 - 4,37 (m, 1 H), 4,02 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,90 - 3,76 (m, 3 H), 3,67 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,54 - 3,43 (m, 2 H), 2,67 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 2,58 - 2,51 (m, 4 H), 2,48 - 2,43 (m, 3 H), 2,23 - 2,12 (m, 2 H), 2,01 - 1,86 (m, 4 H), 1,62 (s, 6 H), 1,56 - 1,42 (m, 2 H). [M + H] + = 802,50.

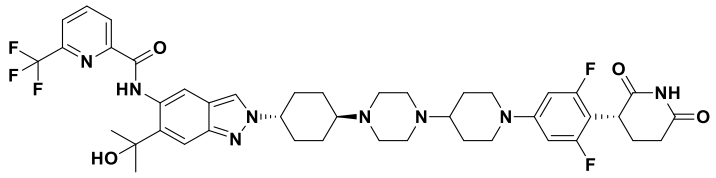
[0790] **Ejemplo 47:** N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)piperidin-4-carbonil) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))-6-(trifluorometil)picolinamida



[0791] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 38. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,36 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,46 - 8,36 (m, 3 H), 8,16 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,94 (s, 1 H), 4,44 - 4,42 (m, 1 H), 4,06 - 4,04 (m, 1 H), 3,80 - 3,77 (m, 2 H), 3,54 -3,46 (m, 4 H), 2,85 - 2,76 (m, 5 H), 2,63 - 2,53 (m, 5 H), 2,19 - 2,05 (m, 3 H), 1,96 - 1,94 (m, 5 H), 1,65 - 1,49 (m, 12 H). [M + H] + = 865,7.

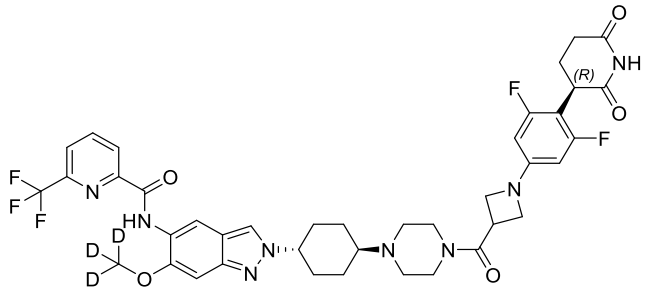
[0792] **Ejemplo 99:** N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-

difluorofenil)piperidin-4-il)) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))-6-(trifluorometil)picolinamida



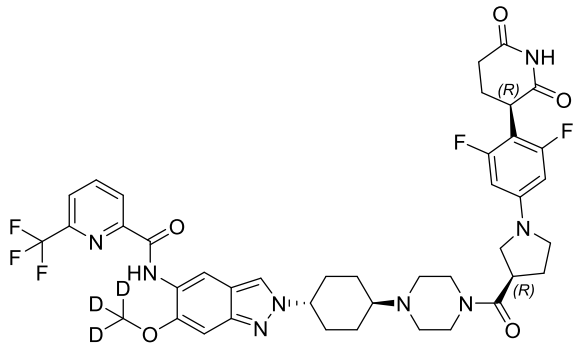
[0793] El compuesto del título (7,92 mg, rendimiento del 10,1 por ciento) se preparó con N-(6-(2-hidroxi propan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 9. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,36 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,46 -8,35 (m, 3 H), 8,16 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 6,64 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,94 (s, 1 H), 4,42 (t, J = 5,0 Hz, 1 H), 4,05 - 4,03 (m, 1 H), 3,79 - 3,77 (m, 2 H), 2,82 - 2,71 (m, 5 H), 2,39 - 2,34 (m, 4 H), 2,17 - 2,48 (m, 6 H), 2,16 - 2,05 (m, 6 H), 1,97 - 1,90 (m, 6 H), 1,83 - 1,81 (m, 2 H), 1,62 (s, 6 H), 1,47 - 1,42 (m, 5 H). [M + H] + = 837,6.

[0794] **Ejemplo 165:** N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(metoxi-d3)-2H-indazol-5-il))-6-(trifluorometil)picolinamida



[0795] A una solución de N-(6-(metoxi-d3)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluoro metil)picolinamida (obtenida de una manera similar al ejemplo 164) (50 mg, 0,1 mmol), ácido (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) azetidin-3-carboxílico (32 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (65 mg, 0,5 mmol) en DMF (2,5 mL) se le añadió HATU (38 mg, 0,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se evaporó al vacío para proporcionar el residuo crudo, el cual se purificó con una HPLC de preparación para la producción del producto (31 mg, 38 por ciento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 10,86 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,41 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,17 (d, J = 11,5 Hz, 2 H), 4,45 - 4,32 (m, 1 H), 4,04 (t, J = 8,0 Hz, 3 H), 3,92 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,87 - 3,78 (m, 1 H), 3,55 - 3,43 (m, 2 H), 3,30 - 3,28 (m, 1 H), 2,84 - 2,73 (m, 1 H), 2,56 - 2,51 (m, 4 H), 2,48 - 2,43 (m, 3 H), 2,22 - 2,13 (m, 2 H), 2,13 - 2,02 (m, 1 H), 1,99 - 1,86 (m, 5 H), 1,56 - 1,41 (m, 2 H). [M + H] + = 812,50.

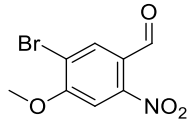
[0796] **Ejemplo 169:** N-(2-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(metoxi-d3)-2H-indazol-5-il))-6-(trifluorometil)picolinamida



[0797] A una solución de N-(6-(metoxi-d3)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluoro metil)picolinamida (50 mg, 0,09 mmol), ácido (R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) pirrolidin-3-carboxílico (34 mg, 0,1 mmol) y DIPEA (65 mg, 0,5 mmol) en DMF (2,5 mL) se le añadió HATU (38 mg, 0,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se evaporó al vacío para proporcionar el residuo crudo, el cual se purificó con una HPLC de preparación para la producción del producto (45 mg, 55 por ciento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 10,85 (s, 1 H), 10,51 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,41 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,23 (d, J = 12,0 Hz, 2 H), 4,46 - 4,36 (m, 1 H), 4,02 (dd, J = 12,5, 5,0 Hz, 1 H), 3,64 - 3,50 (m, 3 H), 3,49 - 3,42 (m, 2 H), 3,37 - 3,33 (m, 2 H), 3,31 - 3,23 (m, 3 H), 2,82 - 2,74 (m, 1 H), 2,54 - 2,51 (m, 3 H), 2,50 - 2,47 (m, 2 H), 2,27 - 2,15 (m, 3 H), 2,13 - 2,02 (m, 3 H), 2,00 - 1,86 (m, 4 H), 1,73 - 1,38 (m, 2 H). [M + H] + = 826,60.

[0798] **Ejemplo 33:** 1-ciclopropil-N-(2-((1r,4r)-4-((4-((R)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenil) pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

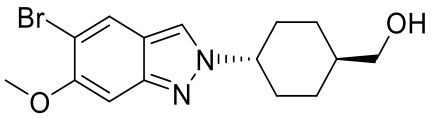
[0799] Paso 1: 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído



[0800] A una solución en MeOH (200 mL) de 5-bromo-4-fluoro-2-nitro-benzaldehído (20,0 g, 80,64 mmol) se le añadió metanolato de sodio (6,5 g, 120,96 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C bajo N_2 durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y el precipitado se filtró. La torta de filtro se lavó con H_2O (100 mL), y se secó para obtener el producto (18,0 g, 80 por

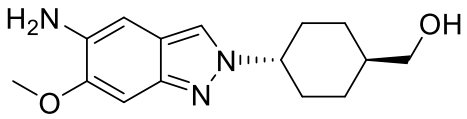
ciento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,04 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 4,06 (s, 3 H); [M+ H] + = 247,0.

[0801] Paso 2: ((1r,4r)-4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexil)metanol



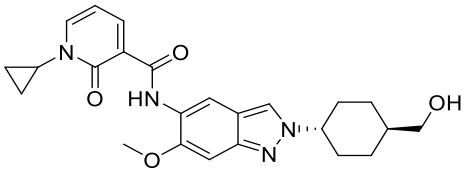
[0802] Una mezcla de 5-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzaldehído (18,0 g, 69,22 mmol) y ((1r,4r)-4-amino ciclohexil)metanol (9,8 g, 76,14 mmol) en IPA (180 mL) se evacuó y se rellenó con N_2 por 3 veces, y la mezcla se agitó a 80 °C bajo N_2 durante 3 horas. Luego la mezcla se enfrió hasta 20 °C, se agregó tributilfosfano (42,0 g, 207,66 mmol, 51 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C bajo N_2 durante 16 horas. La mezcla se diluyó con H_2O (100 mL), se extrajo con EA (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con 50 mL de H_2O, 50 mL de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por medio de una cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo = 20: 1 a 1/1) para proporcionar el producto (22,0 g, 93 por ciento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8, 26 (s, 1 H) 7, 95 (s, 1 H) 7, 10 (s, 1 H) 4, 36 (DDT, J=11, 51, 7, 66, 3, 86, 3, 86 Hz, 1 H) 3, 86 (s, 3 H) 3, 28 (t, J=5, 69 Hz, 2 H) 2, 07 - 2, 14 (m, 2 H) 1, 86 - 1, 92 (m, 3 H) 1, 56 - 1, 61 (m, 2 H) 1, 07 - 1, 21 (m, 2 H); [M + H] + = 339,1.

[0803] Paso 3: ((1r,4r)-4-(5-amino-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexil)metanol



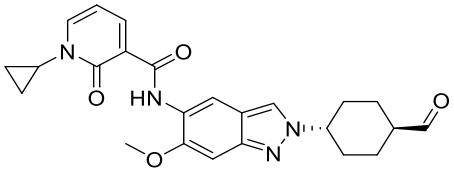
[0804] Una mezcla de ((1r,4r)-4-(5-bromo-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexil)metanol (4,0 g, 11,79 mmol), CuI (2,3 g, 11,79 mmol), L-PROLINA (1,6 g, 14,15 mmol) y $NH_3.H_2O$ (21,8 g, 155,80 mmol, 24 mL, 25 por ciento de pureza) en DMSO (24 mL) se evacuó y se rellenó con N_2 por 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 80 °C bajo N_2 durante 12 horas. Luego se filtró la suspensión y se lavó la torta de filtro con EtOAc (3 x 500 mL). El filtrado combinado se concentró hasta la sequedad para la producción del producto crudo. El producto crudo se purificó por medio de una cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo = 10: 1 a 0: 1) para la producción del producto (10,0 g, 30 por ciento). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,85 (s, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 4,56 (s, 2 H) 4,47 (t, J = 5, 30 Hz, 1 H) 4,17 - 4,27 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 3,27 (t, J = 5,78 Hz, 2 H) 2,04 - 2,11 (m, 2 H) 1,77 - 1,92 (m, 4 H) 1,44 (TDT, J = 14,72, 5,89, 5,89, 3,08, 3,08 Hz, 1 H) 1,05 - 1,17 (m, 2 H); [M + H] + = 276,2.

[0805] Paso 4: 1-ciclopropil-N-(2-((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



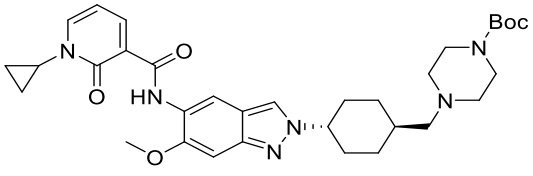
[0806] A una solución en DMF (6 mL) de ((1r,4r)-4-(5-amino-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexil)metanol (576 mg, 2,095 mmol) se le añadieron ácido 1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico (450 mg, 2,514 mmol), HATU (1,2 g, 3,143 mmol) y DIEA (2 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo N_2. El disolvente se retiró al vacío, y se le añadió agua (50 mL) y se extrajo con EA (3 x 50 mL). La capa orgánica se purificó con Combi flash, y se eluyó con EA: PE = 0: 1 ~ 1: 0 para proporcionar el producto (860 mg, 94 por ciento). $[M + H]^+$ = 437,2.

[0807] Paso 5: 1-ciclopropil-N-(2-((1r,4r)-4-formilciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidro piridin-3-carboxamida



[0808] A una solución en DMSO (20 mL) de 1-ciclopropil-N-(2-((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (860 mg, 1,9 mmol) se le añadió IBX (1,06 g, 3,8 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo N_2. A la mezcla se le añadió Na_2CO_3 acuoso (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La capa orgánica se purificó con Combi flash, y se eluyó con EA: PE = 0: 1 ~ 1: 0 para proporcionar el producto (700 mg, 85 por ciento). $[M + H]^+$ = 435,2.

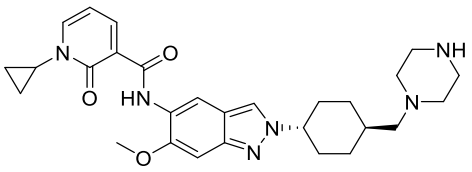
[0809] Paso 6: 4-(((1r,4r)-4-(5-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexil)metil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[0810] A una solución en DCM:MeOH (10 mL: 2 mL) de 1-ciclopropil-N-(2-((1r,4r)-4-formilciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (700 mg, 1,61 mmol) se le añadieron piperazin-1-carboxilato de terbutilo (360 mg, 1,93 mmol) y AcOH (5 gotas). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo N_2. A la mezcla se le añadió $NaBH(Ac)_3$ (119 mg, 0,56 mmol), y luego se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente bajo N_2. La reacción se apagó con Na_2CO_3 acuoso (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar el producto (650 mg, 67 por ciento). $[M + H]^+$ =

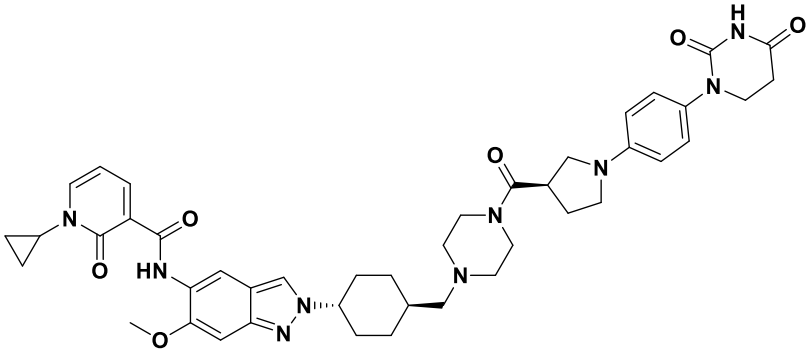
605,3.

[0811] Paso 7: 1-ciclopropil-N-(6-metoxi-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



[0812] A una solución en DCM (10 mL) de 4-(((1r,4r)-4-(5-(1-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexil)metil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (650 mg, 1,07 mmol) se le añadió TFA (5 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo N_2. El disolvente se retiró al vacío. Se le añadió Na_2CO_3 acuoso (50 mL) al residuo y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar el producto (500 mg, 93 por ciento). $[M + H]^+ = 505,3$.

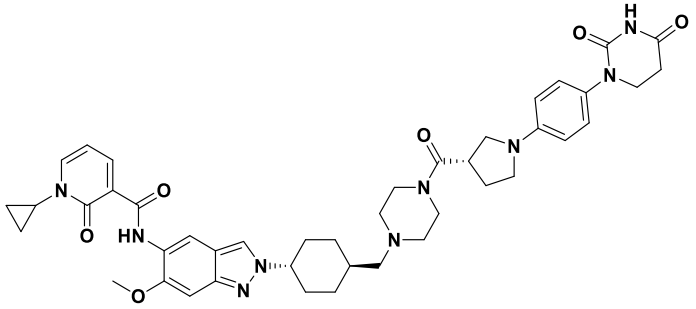
[0813] Paso 8: 1-ciclopropil-N-(2-((1r,4r)-4-((4-((R)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)fenil) pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



[0814] A una solución en DCM (5 mL) de 1-ciclopropil-N-(6-metoxi-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-ilmetil) ciclohexil)-2H-indazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida (50 mg, 0,099 mmol) se le añadieron ácido (R)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)fenil) pirrolidin-3-carboxílico (36 mg, 0,1188 mmol), T_3P (6 gotas) y DIEA (0,5 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla resultante se purificó con Combi flash, y se eluyó con DCM:MeOH = 1: 0 ~ 1:10 para la producción del producto crudo que se purificó aún más con una HPLC de preparación para proporcionar el producto (15 mg, 19 por ciento). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 12,31 (s, 1 H), 10,21 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 6,64 - 6,61 (m, 1 H), 6,53 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 6,07 - 6,01 (m, 1 H), 5,24 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 5,12 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,74 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 4,35 (t, J = 10,0 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,68 - 3,65 (m, 2 H), 3,57 - 3,44 (m, 7 H), 3,27 - 3,26 (m, 2 H), 2,68 (t, J = 10,0 Hz, 2 H), 2,40 - 2,33 (m, 4 H), 2,19 - 2,08 (m, 6 H), 1,97 - 1,86 (m, 4 H), 1,69 -

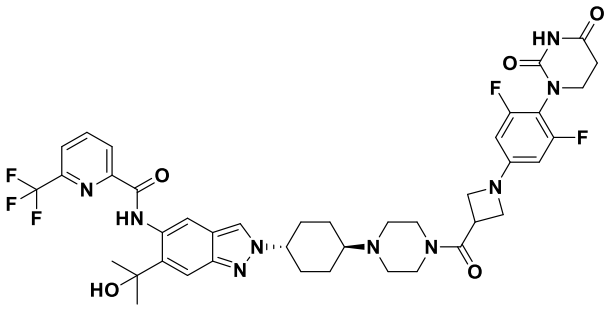
1,59 (m, 1 H), 1,15 - 1,08 (m, 2 H). [M + H] + = 790,6.

[0815] **Ejemplo 34:** 1-ciclopropil-N-(2-((1S,4r)-4-((4-((S)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)fenil) pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



[0816] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 33. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,31 (s, 1 H), 10,21 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 6,64 - 6,61 (m, 1 H), 6,53 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 6,07 - 6,01 (m, 1 H), 5,24 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 5,12 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,74 (d, J = 5,0 Hz, 2 H), 4,35 (t, J = 10,0 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,68 - 3,65 (m, 2 H), 3,57 - 3,44 (m, 7 H), 3,27 - 3,26 (m, 2 H), 2,68 (t, J = 10,0 Hz, 2 H), 2,40 - 2,33 (m, 4 H), 2,19 - 2,07 (m, 6 H), 1,96 - 1,85 (m, 4 H), 1,69 - 1,59 (m, 1 H), 1,15 - 1,08 (m, 2 H). [M + H] + = 790,6.

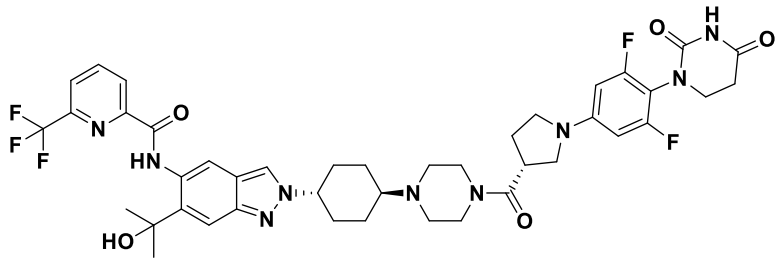
[0817] **Ejemplo 114:** N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



[0818] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 102. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,36 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 8,38 - 8,36 (m, 2 H), 8,16 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 6,25 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,94 (s, 1 H), 4,45 - 4,42 (m, 1 H), 4,07 - 4,04 (m, 2 H), 3,96 - 3,93 (m, 2 H), 3,86 - 3,84 (m, 1 H), 3,59 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,51 - 3,47 (m, 2 H), 2,68 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 2,58- 2,52 (m, 5 H), 2,49 - 2,45 (m, 2 H), 2,19 - 2,17 (m, 2 H), 1,98 - 1,93 (m, 4 H), 1,62 (s, 6 H), 1,53 - 1,48 (m, 2 H). [M + H] + = 838,6.

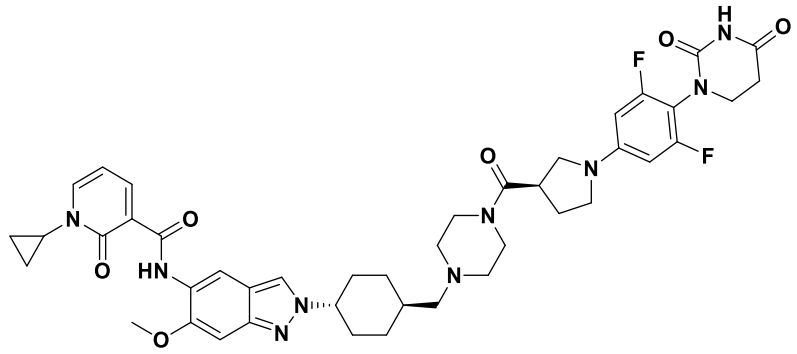
[0819] **Ejemplo 115:** N-(2-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3,5-

difluorofenil) pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil) picolinamida



[0820] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 102. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,36 (s, 1 H), 10,48 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 8,38 - 8,36 (m, 2 H), 8,16 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 6,31 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,94 (s, 1 H), 4,46 - 4,41 (m, 1 H), 3,60 - 3,52 (m, 8 H), 3,37 - 3,25 (m, 4 H), 2,68 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 2,58 - 2,54 (m, 4 H), 2,19 - 2,17 (m, 3 H), 2,09 - 2,07 (m, 1 H), 1,96 - 1,92 (m, 4 H), 1,62 (s, 6 H), 1,52 - 1,47 (m, 2 H). [M + H] + = 852,6.

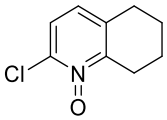
[0821] **Ejemplo 171:** 1-ciclopropil-N-(2-((1r,4r)-4-((4-((R)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-2-oxo-1,2-dihidro piridin-3-carboxamida



[0822] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 102. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,31 (s, 1 H), 10,47 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,25 (m, 1 H), 8,05(d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,64 - 6,61 (m, 1 H), 6,31 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 6,05 - 6,04 (m, 1 H), 5,25 - 5,10 (m, 2 H), 4,73(s, 2 H), 4,36 - 4,34 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 2,40 - 2,32 (m, 4 H), 2,19 - 2,05 (m, 7 H), 1,96 - 1,85 (m, 4 H), 1,68 - 1,55 (m, 2 H), 1,15 - 1,10 (m, 2 H). [M + H] + = 827,3.

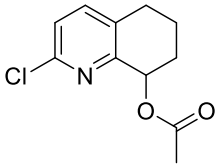
[0823] **Ejemplo 172:** N-(2-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))-8,8-difluoro-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxamida

[0824] Paso 1: 1-óxido de 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidroquinolina



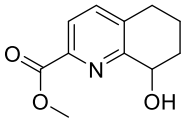
[0825] A una solución en DCM (30 mL) de 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (2 g, 11,94 mmol) se le añadió mCPBA (2,9 g, 14,33 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido se filtró y el filtrado se purificó con Combi flash, eluyendo con EA: PE = 0: 1 ~ 1: 0 para dar el producto (2,1 g, 95,8 por ciento). $[M + H]^+$ = 184,3.

[0826] Paso 2: Acetato de 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilo



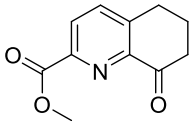
[0827] Una solución de 1-óxido de 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (2,1 g, 11,44 mmol) en Ac_2O (50 mL) se agitó durante 1 h a 120 °C bajo N_2. El disolvente se retiró al vacío y se le añadió Na_2CO_3 acuoso (30 mL), luego se extrajo con DCM (2 x 50 mL). La capa orgánica se purificó con Combi flash, y se eluyó con EA:PE = 0:1 ~ 1: 0 para proporcionar el producto (1,7 g, 66 por ciento). $[M + H]^+$ = 226,3.

[0828] Paso 3: 8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de metilo



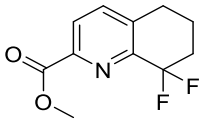
[0829] A una solución en MeOH (20 mL) de acetato de 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilo (1,7 g, 7,56 mmol) se le añadió el aducto de $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (830 mg, 1,134 mmol) y Et_3N (2 mL). La mezcla se agitó durante la noche a 90 °C bajo CO (4 atm). La mezcla se concentró y se purificó con Combi flash, eluyendo con DCM:MeOH = 1:0 ~ 1:5 para proporcionar el producto (800 mg, 51 por ciento). $[M + H]^+$ = 208,1.

[0830] Paso 4: 8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de metilo



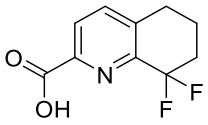
[0831] A una solución en DMSO (10 mL) de 8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de metilo (800 mg, 3,86 mmol) se le añadió IBX (2,2 g, 7,72 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se agregó H_2O (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La capa orgánica se purificó con Combi flash, y se eluyó con DCM:MeOH = 1:0 ~ 1:5 para proporcionar el producto (700 mg, 88 por ciento). $[M + H]^+$ = 206,1.

[0832] Paso 5: 8,8-difluoro-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de metilo



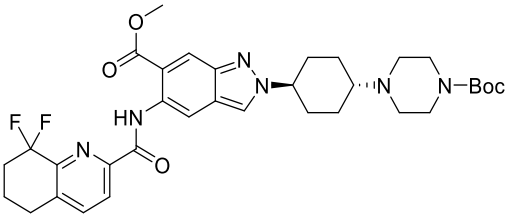
[0833] A una solución en DCM (20 mL) de 8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de metilo (700 mg, 3,41 mmol) se le añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil) amino azufre (BAST) (3 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente bajo N_2. La reacción se apagó con Na_2CO_3 acuoso (50 mL) y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). La capa orgánica se concentró y se purificó con Combi flash, y se eluyó con DCM:MeOH = 1:0 ~ 1:5 para proporcionar el producto (700 mg, 90 por ciento). $[M + H]^+$ = 228,1.

[0834] Paso 6: Ácido 8,8-difluoro-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico



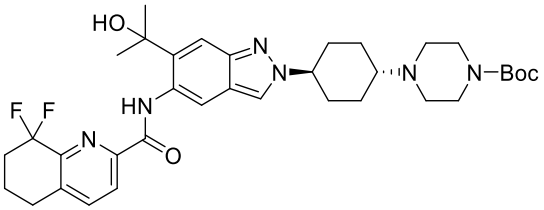
[0835] A una solución de 8,8-difluoro-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxilato de metilo (700 mg, 3,07 mmol) en MeOH (20 mL) y H_2O (5 mL) se le añadió NaOH (246 mg, 6,14 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró bajo vacío. El residuo se acidificó hasta un pH < 7 con HCl acuoso, el sólido se filtró y se secó para la producción del producto (600 mg, 91 por ciento). $[M + H]^+$ = 214,1.

[0836] Paso 7: 2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(8,8-difluoro-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



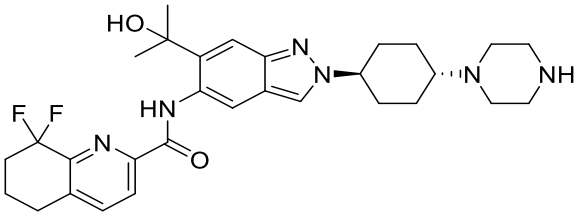
[0837] A una solución en DMF (3 mL) de ácido 8,8-difluoro-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxílico (20 mg, 0,093 mmol) se le añadieron 5-amino-2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (50 mg, 0,11 mmol), DIEA (0,5 mL) y HATU (53 mg, 0,14 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se purificó con Combi flash, y se eluyó con DCM:MeOH = 1 ~ 0 a 1:10 para proporcionar el producto (50 mg, 82 por ciento). $[M + H]^+$ = 653,3.

[0838] Paso 8: 4-((1r,4r)-4-(5-(8,8-difluoro-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxamido)-6-(2-hidroxi propan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



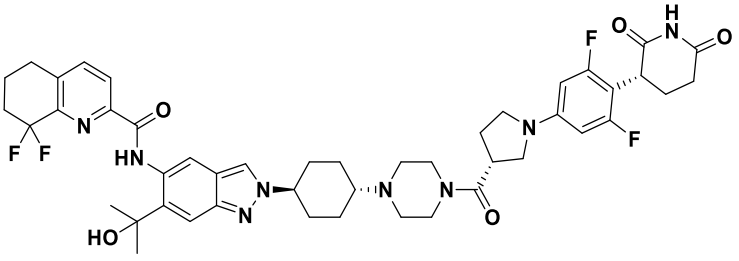
[0839] A una solución de 2-((1r,4r)-4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(8,8-difluoro-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (50 mg, 0,077 mmol) en THF (10 mL) se le añadió CH_3MgBr (3,2 N, 0,24 mL) a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con NH_4Cl acuoso (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La capa orgánica se purificó con Combi flash, y se eluyó con MeOH en DCM (0 por ciento a 10 por ciento) para proporcionar el producto (20 mg, 40 por ciento). $[M + H]^+ = 653,3$.

[0840] Paso 9: 8,8-difluoro-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxamida



[0841] A una solución en DCM (10 mL) de 4-((1r,4r)-4-(5-(8,8-difluoro-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (20 mg, 0,31 mmol) se le añadió TFA (3 mL). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se basificó hasta un pH > 7 con Na_2CO_3 acuoso, y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar un producto crudo (13 mg, 77 por ciento). $[M + H]^+ = 553,3$.

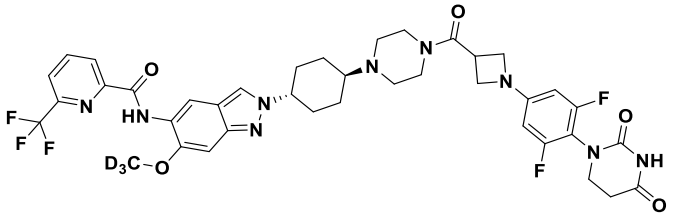
[0842] Paso 10: N-(2-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))-8,8-difluoro-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxamida



[0843] A una solución en DMF (5 mL) de 8,8-difluoro-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-carboxamida (13 mg, 0,024 mmol) se le añadieron ácido (R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-

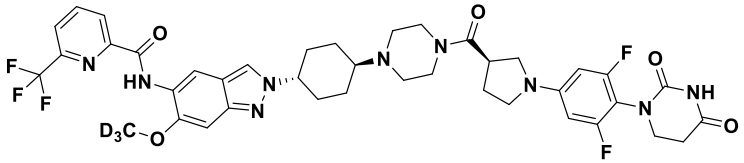
carboxílico (10 mg, 0,0288 mmol), DIEA (0,5 mL) y HATU (14 mg, 0,036 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se purificó con Combi flash, y se eluyó con DCM:MeOH = 1 ~ 0 a 1:10 para la producción del producto crudo que se purificó aún más con una HPLC de preparación para proporcionar el producto (11 mg, 54 por ciento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,17 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,19(d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,97(d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 6,23 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,79(s, 1 H), 4,43(t, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,04 - 4,00 (m, 1 H), 3,55 - 3,42(m, 9 H), 3,28 - 3,24 (m, 2 H), 2,97 (s, 2 H), 2,78 - 2,74 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 2,44 - 2,40 (m, 2 H), 2,17 - 2,07 (m, 6 H), 1,96 - 1,91 (m, 7 H), 1,60 (s, 6 H), 1,52 - 1,49 (m, 2 H). [M + H] + = 873,4.

[0844] **Ejemplo 173:** N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(metoxi-d3)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



[0845] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 164. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 10,50 (s, 2 H), 8,69 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 8,42 - 8,39 (m, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,25 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,39 - 4,37 (m, 1 H), 4,07 - 4,04 (m, 2 H), 3,96 - 3,93 (m, 2 H), 3,86 - 3,83 (m, 1 H), 3,59 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,51 - 3,47 (m, 2 H), 2,68 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 2,58 - 2,42 (m, 7 H), 2,19 - 2,17 (m, 2 H), 1,94 - 1,89 (m, 4 H), 1,53 - 1,48 (m, 2 H). [M + H] + = 813,3.

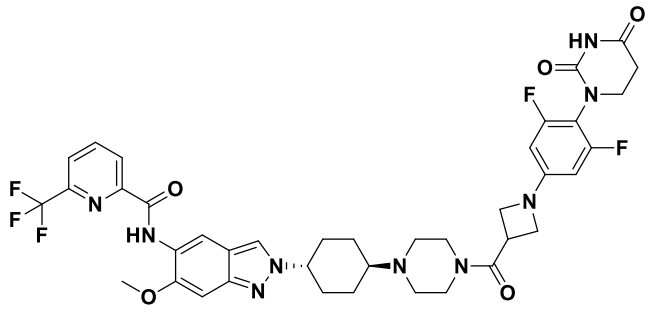
[0846] **Ejemplo 174:** N-(2-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3,5-difluorofenil) pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(metoxi-d3)-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



[0847] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 164. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 10,54 - 10,48 (m, 2 H), 8,69 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 8,42 - 8,39 (m, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,32 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,39 - 4,37 (m, 1 H), 3,60 - 3,45 (m, 7 H), 3,38 - 3,27 (m, 4 H), 2,69 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 2,58 - 2,42 (m, 6 H), 2,19 - 2,07 (m, 4 H), 1,95 - 1,89 (m, 3 H), 1,53 - 1,48 (m, 2 H). [M + H] + = 827,6.

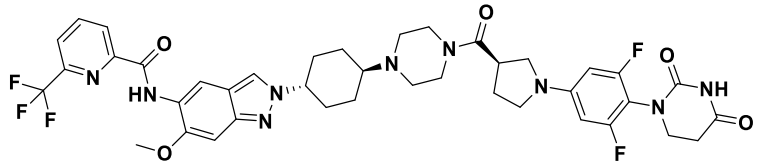
[0848] **Ejemplo 176:** N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3,5-

difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



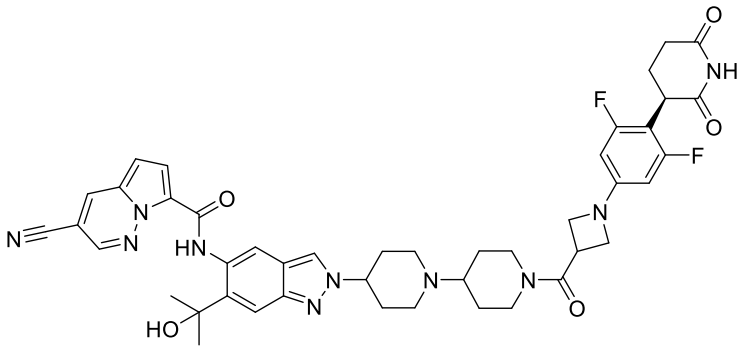
[0849] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 164. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 10,50 (s, 2 H), 8,69 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 8,42 - 8,39 (m, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,25 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,38 - 4,35 (m, 1 H), 4,07 - 4,04 (m, 2 H), 3,96 - 3,93 (m, 5 H), 3,85 - 3,83 (m, 1 H), 3,59 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,49 (m, 2 H), 2,68 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 2,58- 2,45 (m, 7 H), 2,19 - 2,17 (m, 2 H), 1,95 - 1,89 (m, 4 H), 1,53 - 1,48 (m, 2 H). [M + H] + = 810,6.

[0850] **Ejemplo 177:** N-(2-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3,5-difluorofenil) pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il)-6-(trifluorometil)picolinamida



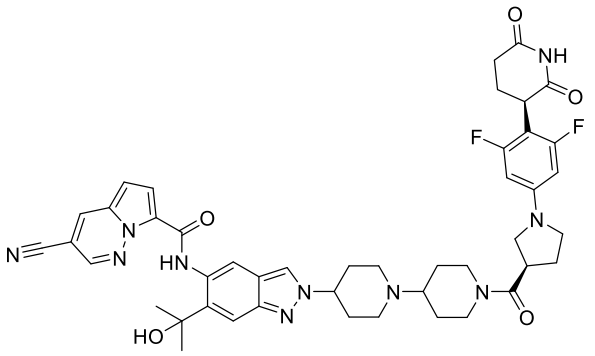
[0851] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 164. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 10,50 - 10,48 (s, 2 H), 8,69 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 8,42 - 8,39 (m, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 6,32 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,44 - 4,35 (m, 1 H), 3,98(s, 3 H), 3,60 - 3,47 (m, 7 H), 3,38 - 3,27 (m, 4 H), 2,69 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 2,58- 2,45 (m, 6 H), 2,19 - 2,10 (m, 4 H), 1,98- 1,89 (m, 3 H), 1,53 - 1,48 (m, 2 H). [M + H] + = 824,7.

[0852] **Ejemplo 346:** (R)-3-ciano-N-(2-(1'-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



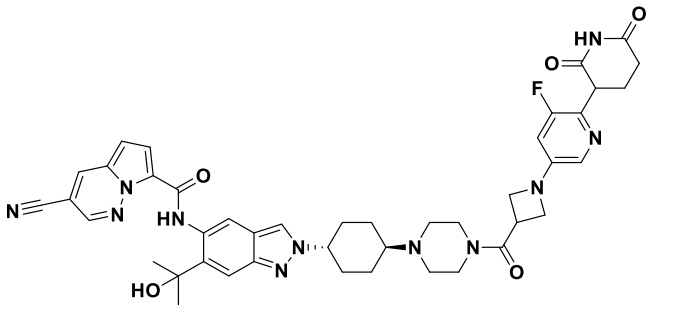
[0853] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 10 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,46 - 4,38 (m, 2 H), 4,07 - 4,00 (m, 3 H), 3,95 - 3,86 (m, 2 H), 3,85 - 3,81 (m, 1 H), 3,04 - 2,95 (m, 3 H), 2,82 - 2,73 (m, 1 H), 2,64 - 2,53 (m, 2 H), 2,48 - 2,33 (m, 4 H), 2,14 - 2,02 (m, 4 H), 1,98 - 1,90 (m, 1 H), 1,82 - 1,75 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,45 - 1,37 (m, 1 H), 1,35 - 1,27 (m, 1 H). [M + H] $^+$ = 833,6.

[0854] **Ejemplo 347:** 3-ciano-N-(2-(1'-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



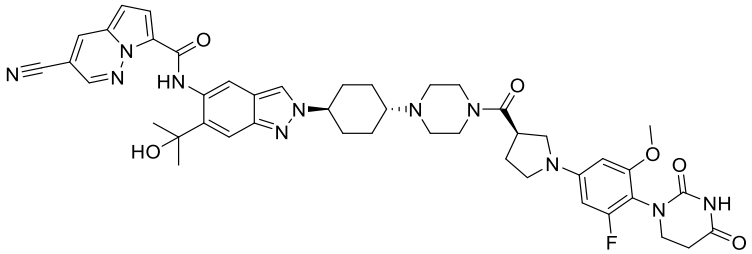
[0855] El compuesto del título (14,67 mg, 34,7 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,23 (t, J = 10 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,48 - 4,37 (m, 2 H), 4,10 - 3,98 (m, 2 H), 3,57 - 3,51 (m, 2 H), 3,47 - 3,41 (m, 2 H), 3,29 - 3,22 (m, 2 H), 3,10 - 2,98 (m, 4 H), 2,83 - 2,74 (m, 2 H), 2,65 - 2,55 (m, 2 H), 2,45 - 2,34 (m, 2 H), 2,20 - 2,02 (m, 5 H), 1,97 - 1,91 (m, 1 H), 1,86 - 1,75 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,52 - 1,37 (m, 1 H), 1,35 - 1,23 (m, 1 H). [M + H] $^+$ = 847,8.

[0856] **Ejemplo 187:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoropiridin-3-il)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



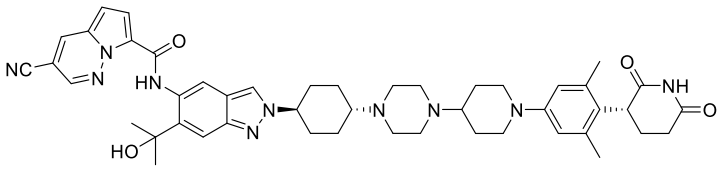
[0857] El compuesto del título (96,33 mg, 62,2 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,82 (d, J = 10 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,47 - 4,40 (m, 1 H), 4,13 - 4,06 (m, 3 H), 3,99 (t, J = 5 Hz, 2 H), 3,92 - 3,85 (m, 1 H), 3,52 - 3,45 (m, 2 H), 3,36 - 3,33 (m, 4 H), 2,72 - 2,63 (m, 1 H), 2,57 - 2,51 (m, 4 H), 2,25 - 2,15 (m, 3 H), 2,07 - 1,90 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,56 - 1,45 (m, 2 H). [M + H] + = 816,6.

[0858] **Ejemplo 212:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3-fluoro-5-metoxifenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0859] El compuesto del título (86,48 mg, 53 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,29 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,03 - 5,98 (m, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,47 - 4,40 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,60 - 3,43 (m, 8 H), 3,42 - 3,35 (m, 2 H), 3,31 - 3,25 (m, 2 H), 2,66 - 2,55 (m, 4 H), 2,54 - 2,51 (m, 2 H), 2,55 - 2,02 (m, 4 H), 2,01 - 1,90 (m, 4 H), 1,63 (s, 6 H), 1,56 - 1,46 (m, 2 H). [M + H] + = 860,7.

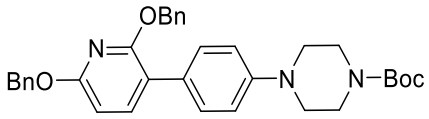
[0860] **Ejemplo 289:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-dimetilfenil)piperidin-4-il)) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0861] El compuesto del título (17,63 mg, 21,4 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,76 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 5,72 (s, s, 1 H), 4,46 - 4,38 (m, 1 H), 4,02 (dd, J = 10, 5 Hz, 1 H), 3,71 - 3,65 (m, 2 H), 2,83 - 2,74 (m, 1 H), 2,65 - 2,52 (m, 10 H), 2,48 - 2,35 (m, 2 H), 2,33 - 2,23 (m, 4 H), 2,20 - 2,14 (m, 2 H), 2,11 - 2,01 (m, 4 H), 2,00 - 1,89 (m, 4 H), 1,87 - 1,80 (m, 3 H), 1,63 (s, 6 H), 1,52 - 1,42 (m, 4 H). [M + H] + = -825,6

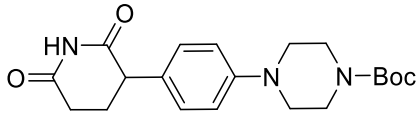
[0862] **Ejemplo 292:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il))fenil)piperazin-1-carbonil) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida

[0863] Paso 1: 4-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



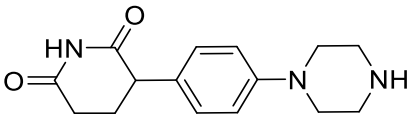
[0864] A una solución de 2,6-bis(benciloxi)-3-bromopiridina (3,69 g, 10 mmol) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1, 3, 2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (4,656 g, 12 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) y agua (10 mL) se le añadieron K_2CO_3 (2,76 g, 20 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (0,732 g, 1 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a 100 °C bajo N_2. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 3: 1) para dar el producto (4,8 g, 87,1 por ciento). $[M + H]^+$ = 552,3.

[0865] Paso 2: 4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



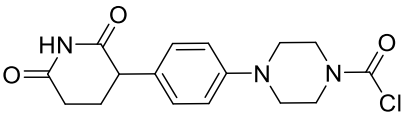
[0866] A una solución de 4-(4-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (4,8 g, 8,71 mmol) en DMF (40 mL) e IPA (40 mL) se le añadió Pd/C (1 g) a temperatura ambiente. A la solución anterior se le introdujo H_2 (g). La mezcla se agitó durante la noche a 45 °C. La mezcla se filtró. El filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el producto (2,4 g, 73,8 por ciento), que se utilizó sin purificación adicional. $[M + H]^+$ = 374,2

[0867] Paso 3: 3-(4-(piperazin-1-il)fenil)piperidin-2,6-diona



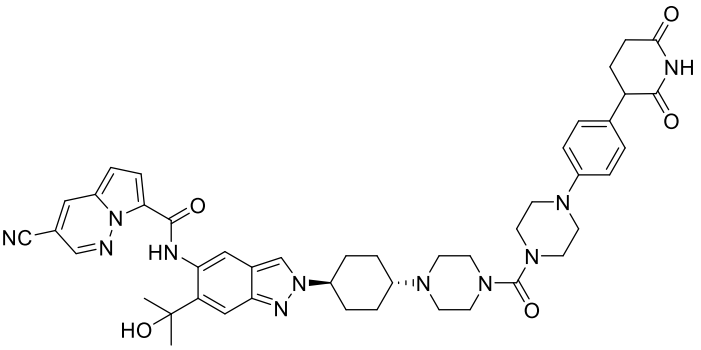
[0868] A una solución agitada de 4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2,4 g, 6,43 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió TFA (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua, se ajustó a un pH de 8 con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el producto (1,5 g, 85,3 por ciento). $[M + H]^+ = 274,1$.

[0869] Paso 4: Cloruro de 4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperazin-1-carbonilo



[0870] A una solución de trifosgeno (89,1 mg, 0,3 mmol) y Et_3N (151,5 mg, 1,5 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió 3-(4-(piperazin-1-il)fenil)piperidin-2,6-diona (246,6 mg, 0,9 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el producto (145 mg, 48 por ciento). $[M + H]^+ = 336,1$.

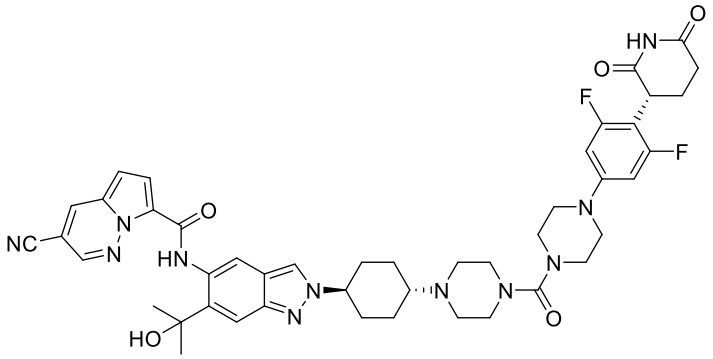
[0871] Paso 5: 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(4-(4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il))fenil)piperazin-1-carbonil) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0872] A una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (52,6 mg, 0,1 mmol) y Et_3N (30,3 mg, 0,3 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió cloruro de 4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)fenil)piperazin-1-carbonilo (50,4 mg, 0,15 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en

agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para dar el producto deseado (37,93 mg, 45,9 por ciento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 - 7,05 (m, 3 H), 6,92 (d, J = 10 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,46 - 4,38 (m, 1 H), 3,74 (dd, J = 10, 5 Hz, 1 H), 3,22 - 3,17 (m, 4 H), 3,14 - 3,08 (m, 4 H), 2,67 - 2,59 (m, 2 H), 2,57 - 2,53 (m, 4 H), 2,48 - 2,43 (m, 1 H), 2,22 - 2,10 (m, 3 H), 2,04 - 1,90 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,55 - 1,44 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 826,4.

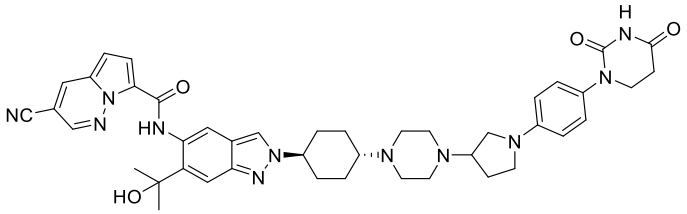
[0873] **Ejemplo 225:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(4-(4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)piperazin-1-carbonil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0874] El compuesto del título (57, 64 mg, 66,9 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 292. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,88 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,66 (d, J = 15 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,46 - 4,39 (m, 1 H), 4,06 (dd, J = 10, 5 Hz, 1 H), 3,28 - 3,17 (m, 12 H), 2,83 - 2,74 (m, 1 H), 2,56 - 2,52 (m, 5 H), 2,47 - 2,43 (m, 1 H), 2,22 - 2,04 (m, 3 H), 2,00 - 1,90 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,55 - 1,44 (m, 2 H). [M + H] + = 862,4.

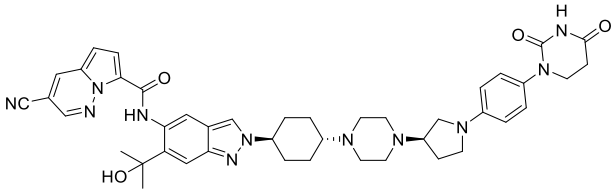
[0875] **Ejemplo 294 y Ejemplo 295:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il) fenil)pirrolidin-3-il)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida y 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-(4-((S)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)fenil)pirrolidin-3-il)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida

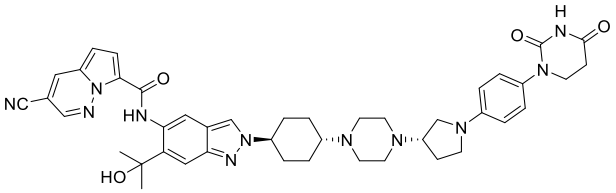
[0876] Paso 1: 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)fenil)pirrolidin-3-il) piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0877] El compuesto del título (80 mg, 25,5 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. [M + H] $^{+}$ = 784,4.

[0878] Paso 2: 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)fenil)pirrolidin-3-il)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida y 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-(4-((S)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)fenil)pirrolidin-3-il)piperazin-1-il) ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



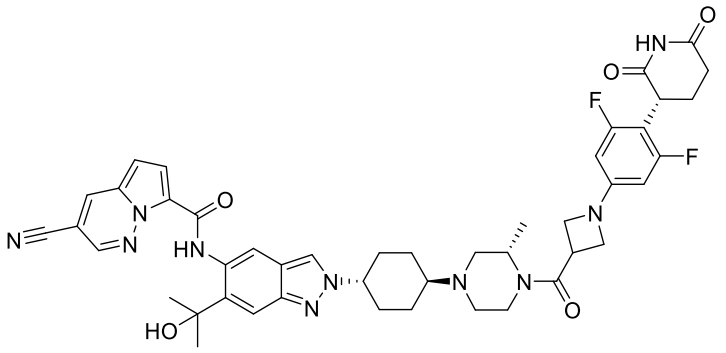


Pico A Pico B

[0879] La 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)fenil)pirrolidin-3-il) piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo [1,2-b] piridazin-7-carboxamida (80 mg, 0,102 mmol) se separó por medio de una HPLC quiral en una QUIRALPAK IA con hexano:EtOH = 70:30 como eluyente a una velocidad de flujo de 20 mL por min. Después de la separación quiral por medio de una HPLC en condiciones neutras, se obtuvieron el pico A (27,76 mg, 34,7 por ciento) y el pico B (26,63 mg, 33,3 por ciento) respectivamente. Pico A: RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,21 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,12 - 7,04 (m, 3 H), 6,53 (d, J = 10 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,46-4,39 (m, 1 H), 3,66 (t, J = 5 Hz, 2 H), 3,46 - 3,44 (m, 1 H), 3,37 - 3,34 (m, 1 H), 3,30 - 3,27 (m, 1 H), 3,07 - 3,03 (m, 1 H), 2,96 - 2,85 (m, 1 H), 2,68 (t, J = 5 Hz, 2 H), 2,65 - 2,52 (m, 5 H), 2,48 - 2,35 (m, 3 H), 2,22 - 2,12 (m, 3 H), 2,02 - 1,90 (m, 4 H), 1,86 - 1,77 (m, 1 H), 1,63 (s, 6 H), 1,54 - 1,43 (m, 2 H). [M + H] + = 784,7

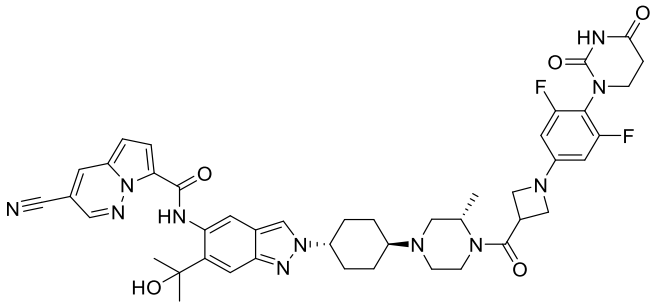
[0880] Pico B: RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,21 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,12 - 7,04 (m, 3 H), 6,53 (d, J = 10 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,46 - 4,39 (m, 1 H), 3,66 (t, J = 5 Hz, 2 H), 3,46 - 3,44 (m, 1 H), 3,37 - 3,34 (m, 2 H), 3,26 - 3,19 (m, 1 H), 3,07 - 3,03 (m, 1 H), 2,96 - 2,85 (m, 1 H), 2,68 (t, J = 5 Hz, 2 H), 2,65 - 2,52 (m, 5 H), 2,48 - 2,35 (m, 3 H), 2,22 - 2,12 (m, 3 H), 2,02 - 1,90 (m, 4 H), 1,86 - 1,77 (m, 1 H), 1,63 (s, 6 H), 1,54 - 1,43 (m, 2 H). [M + H] + = 784,7

[0881] **Ejemplo 311:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



[0882] El compuesto del título (45,86 mg, 54,1 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,17 (dd, J = 10, 5 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,57 - 4,51 (m, 0,5 H), 4,46 - 4,39 (m, 1 H), 4,24 - 4,17 (m, 0,5 H), 4,10 - 3,96 (m, 3 H), 3,96 - 3,76 (m, 3,5 H), 3,42 - 3,36 (m, 0,5 H), 3,22 - 3,15 (m, 0,5 H), 2,88 - 2,70 (m, 3,5 H), 2,48 - 2,42 (m, 2 H), 2,39 - 2,28 (m, 1 H), 2,26 - 2,14 (m, 3 H), 2,13 - 2,03 (m, 1 H), 2,00 - 1,87 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,55 - 1,40 (m, 2 H), 1,28 - 1,25 (m, 1,5 H), 1,17 - 1,14 (m, 1,5 H). [M + H] + = 847,4

[0883] **Ejemplo 312:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3,5-difluoro fenil)azetidin-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida

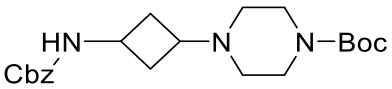


[0884] El compuesto del título (39,48 mg, 46,6 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 311. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,49 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,25 (dd, J = 10, 5 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,57 - 4,51 (m, 0,5 H), 4,46 - 4,39 (m, 1 H), 4,24 - 4,17 (m, 0,5 H), 4,13 - 3,78 (m, 5,5 H), 3,59 (t, J = 5 Hz, 2 H), 3,42 - 3,36 (m, 0,5 H), 3,22 - 3,15 (m, 0,5 H), 2,88 - 2,81 (m, 1,5 H), 2,75 - 2,71 (m, 1 H), 2,70 - 2,65 (m, 2 H), 2,48 - 2,43 (m, 1 H), 2,40 - 2,27 (m, 1 H), 2,26 - 2,13 (m, 3 H), 2,00 - 1,87 (m, 4 H), 1,63 (s, 6 H),

1,55 - 1,41 (m, 2 H), 1,28 - 1,25 (m, 1,5 H), 1,17 - 1,14 (m, 1,5 H). $[M + H]^+$ = 848,4.

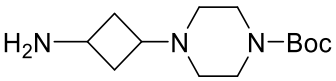
[0885] **Ejemplo 201:** 3-ciano-N-(2-((1r,3r)-3-(4-(1-(4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il))ciclobutil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida

[0886] Paso 1: 4-(3-((((benciloxi)carbonil)amino)ciclobutil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



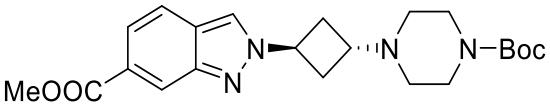
[0887] A una solución de (3-oxociclobutil) carbamato de metil bencilo (10 g, 45,6 mmol) en DCE (200 mL) se le añadieron piperazin-1-carboxilato de terbutilo (8,5 g, 45,6 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (14,5 g, 68,4 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a 50 °C bajo N_2. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA =3: 1) para dar el producto (14,38 g, 81 por ciento). $[M + H]^+$ = 390,2.

[0888] Paso 2: 4-(3-aminociclobutil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



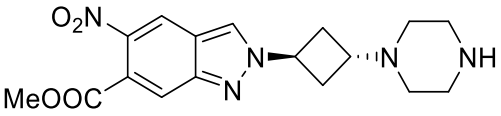
[0889] A una solución de 4-(3-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclobutil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (14,38 g, 36,94 mmol) en MeOH (200 mL) se le añadió Pd/C (al 10 por ciento, húmedo, 50 por ciento de agua). La mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de H_2. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto (9 g, 95 por ciento). $[M + H]^+$ = 256,2.

[0890] Paso 3: 2-((1r,3r)-3-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclobutil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



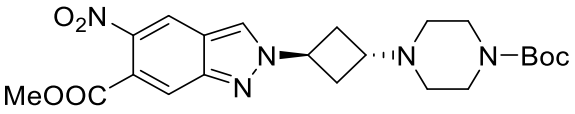
[0891] A una solución de 4-formil-3-nitrobenzoato de metilo (7,37 g, 35,23 mmol) en propan-2-ol (100 mL) se le añadió 4-(3-aminociclobutil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (9 g, 35,23 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 80 °C bajo N_2. A la solución anterior se le añadió tributilfosfano (21,35 g, 105,69 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C bajo N_2. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 3:1 a 1:1) para dar el producto (5,82 g, 40 por ciento). $[M + H]^+$ = 415,2.

[0892] Paso 4: 5-nitro-2-((1r,3r)-3-(piperazin-1-il)ciclobutil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



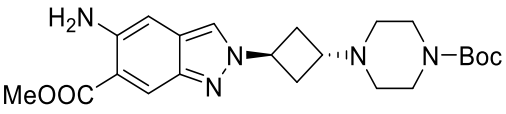
[0893] A una solución de 2-((1r,3r)-3-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclobutil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (5,8 g, 14 mmol) en H_2SO_4 concentrado (30 mL) se le añadió con lentitud $NaNO_3$ (1,43 g, 16,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se apagó con agua helada, luego se ajustó a un pH de 9 con una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto (4,0 g, 80 por ciento), que se utilizó sin purificación adicional. $[M + H]^+ = 360,2$.

[0894] Paso 5: 2-((1r,3r)-3-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclobutil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



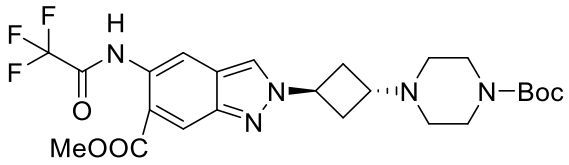
[0895] A una solución agitada de 5-nitro-2-((1r,3r)-3-(piperazin-1-il)ciclobutil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (4,0 g, 11,14 mmol) en DCM (60 mL) se le añadieron Et_3N (2,25 g, 22,28 mmol) y Boc_2O (2,91 g, 13,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 3:1 a 1:1) para dar el producto (4,35 g, 85 por ciento). $[M + H]^+ = 460,2$.

[0896] Paso 6: 5-amino-2-((1r,3r)-3-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclobutil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



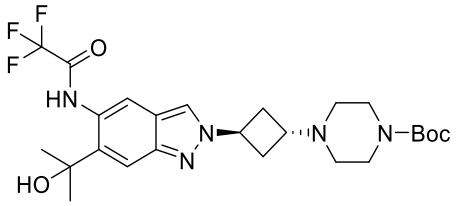
[0897] A una solución de 2-((1r,3r)-3-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclobutil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (4,35 g, 9,47 mmol) en MeOH (50 mL) y agua (10 mL) se le añadió NH_4Cl (5,07 g, 94,7 mmol) y polvo de Fe (2,65 g, 47,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 70 °C. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 15:1) para dar el producto (3,25 g, 80 por ciento). $[M + H]^+ = 430,2$.

[0898] Paso 7: 2-((1r,3r)-3-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclobutil)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



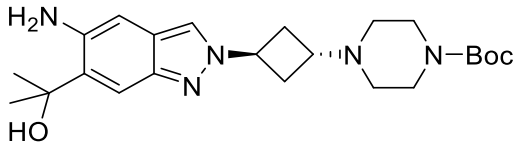
[0899] A una solución de 5-amino-2-((1r,3r)-3-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclobutil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (3,25 g, 7,58 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió TFAA (1,91 g, 9,10 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se apagó con agua (20 mL) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (EA) para dar el producto (3,60 g, 90,7 por ciento). $[M + H]^+ = 526,2$.

[0900] Paso 8: 4-((1r,3r)-3-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il)ciclobutil) piperazin-1-carboxilato de terbutilo



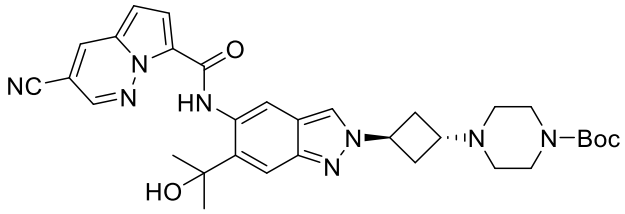
[0901] A una solución de 2-((1r,3r)-3-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)ciclobutil)-5-(2,2,2-trifluoro acetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (3,60 g, 6,84 mmol) en THF (30 mL) se le añadió MeMgBr (3 M en THF) (22,8 mL, 68,4 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se apagó con una solución saturada de NH_4Cl. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y se concentró. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 15:1) para dar el producto (3,06 g, 85 por ciento). $[M + H]^+ = 526,2$.

[0902] Paso 9: 4-((1r,3r)-3-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclobutil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



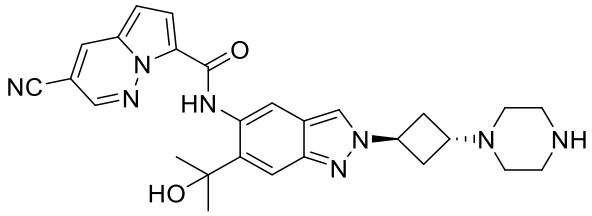
[0903] A una solución de 4-((1r,3r)-3-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il)ciclobutil)piperazin-1-carboxilato de metil terbutilo (3,06 g, 5,81 mmol) en MeOH (30 mL) se le añadió NaOH (2,32 g, 58,1 mmol) en agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 70 °C. La mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 10:1) para dar el producto (2,04 g, 82 por ciento). $[M + H]^+ = 430,3$.

[0904] Paso 10: 4-((1r,3r)-3-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclobutil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



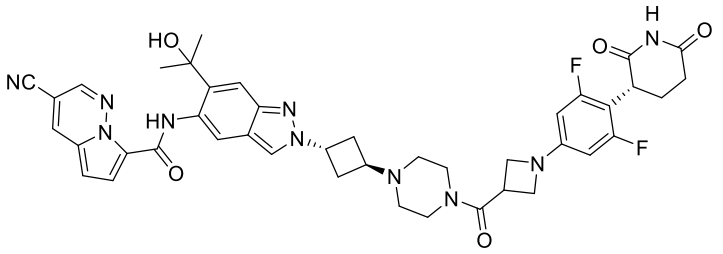
[0905] A una solución de 4-((1r,3r)-3-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclobutil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2,04 g, 4,76 mmol) y ácido 3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxílico (0,89 g, 4,76 mmol) en DMF (10 mL) se le añadieron TEA (0,96 g, 9,53 mmol) y HATU (2,17 g, 5,71 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para dar el producto (2,42 g, 85 por ciento). $[M + H]^+ = 599,3$.

[0906] Paso 11: 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,3r)-3-(piperazin-1-il)ciclobutil)-2H-indazol-5-il) pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



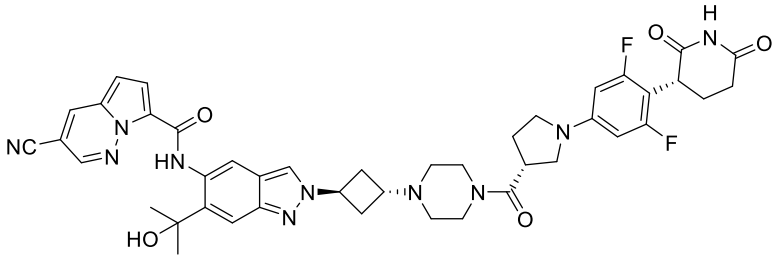
[0907] A una solución de 4-((1r,3r)-3-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclobutil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2,42 g, 4,11 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadieron DCM (10mL) y HCl concentrado (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se apagó con una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el producto (2,01 g, 84 por ciento). $[M + H]^+ = 499,3$.

[0908] Paso 12: 3-ciano-N-(2-((1r,3r)-3-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il))ciclobutil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0909] A una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,3r)-3-(piperazin-1-il)ciclobutil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (40 mg, 0,08 mmol) y ácido (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carboxílico (26 mg, 0,08 mmol) en DCM (5 mL) se le añadieron DIPEA (30,96 mg, 0,24 mmol) y T_3P en EtOAc (50 por ciento, 101,76 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para dar el producto deseado (30 mg, 46,8 por ciento).[M + H]$^+$ = 805, 3. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,04 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 11,0 Hz, 2 H), 5,75 (s, 1 H), 5,21 - 5,12 (m, 1 H), 4,04 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 3,93 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,85 (dt, J = 16,2, 8,0 Hz, 1 H), 3,54 (brs, 2 H), 3,43 - 3,34 (m, 3 H), 3,21 - 3,12 (m, 1 H), 2,83 - 2,72 (m, 1 H), 2,67 - 2,54 (m, 4 H), 2,41 - 2,28 (m, 4 H), 2,13 - 2,01 (m, 1 H), 1,95 (dd, J = 9,3, 3,8 Hz, 1 H), 1,64 (s, 6 H).

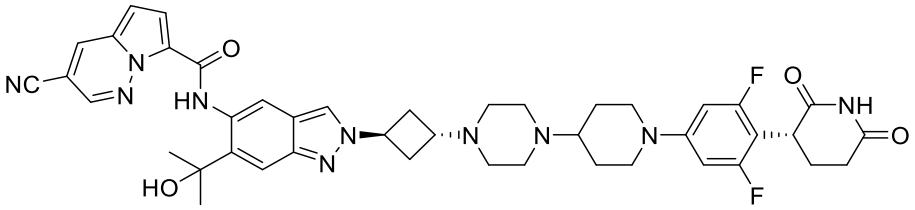
[0910] **Ejemplo 329:** 3-ciano-N-(2-((1r,3r)-3-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il))ciclobutil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



[0911] El compuesto del título (30 mg, 49 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 201. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,05 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,23 (d, J = 12,2 Hz, 2 H), 5,76 (s, 1 H), 5,20 - 5,13 (m, 1 H), 4,02 (dd, J = 12,5, 4,9 Hz, 1 H), 3,67 - 3,50 (m, 5 H), 3,49 - 3,40 (m, 1 H), 3,32 - 3,21 (m, 4 H), 3,19 - 3,13 (m, 1 H), 2,84 - 2,73 (m, 1 H), 2,66 - 2,55 (m, 4 H), 2,46 - 2,27 (m, 4 H), 2,23 - 2,04 (m, 3 H),

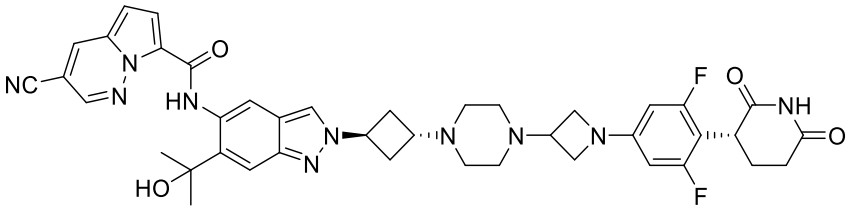
2,01 - 1,89 (m, 1 H), 1,64 (s, 6 H). [M + H] + = 819,4.

[0912] **Ejemplo 330:** 3-ciano-N-(2-((1r,3r)-3-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)piperidin-4-il))piperazin-1-il))ciclobutil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0913] A una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,3r)-3-(piperazin-1-il)ciclobutil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (40 mg, 0,08 mmol) y (R)-3-(2,6-difluoro-4-(4-oxo piperidin-1-il)fenil)piperidin-2,6-diona (25,86 mg, 0,08 mmol) en DCE (5 mL) se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (34 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 55 °C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para dar el producto deseado (20 mg, 31,0 por ciento). $[M + H]^+$ = 805,4 RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 12,04 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 12,8 Hz, 2 H), 5,75 (s, 1 H), 5,18 - 5,10 (m, 1 H), 4,04 (dd, J = 12,6, 5,0 Hz, 1 H), 3,79 (d, J = 12,3 Hz, 2 H), 3,29 (d, J = 13,6 Hz, 2 H), 3,09 (s, 1 H), 2,84 - 2,70 (m, 3 H), 2,67 - 2,50 (m, 9 H), 2,42 - 2,25 (m, 3 H), 2,11 - 2,05 (m, 1 H), 1,99 - 1,92 (m, 1 H), 1,83 (d, J = 10,9 Hz, 2 H), 1,64 (s, 6 H), 1,51 - 1,39 (m, 2 H).

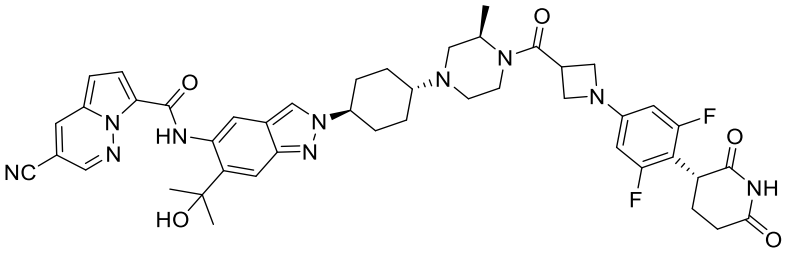
[0914] **Ejemplo 331:** 3-ciano-N-(2-((1r,3r)-3-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il))piperazin-1-il))ciclobutil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0915] El compuesto del título (21 mg, 34 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 330. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 12,04 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 5,75 (s, 1 H), 5,13 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,03 (dd, J = 12,6, 4,9 Hz, 1 H), 3,92 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 3,31 - 3,22 (m, 3 H), 3,17

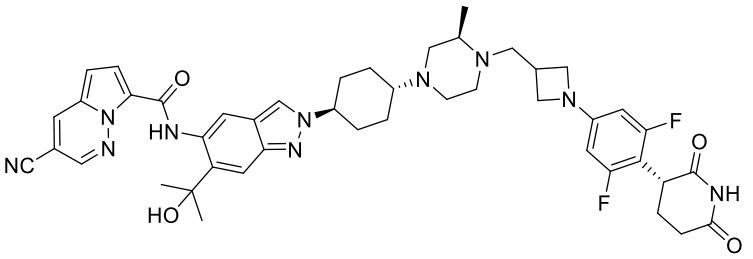
- 3,08 (m, 1 H), 2,85 - 2,72 (m, 1 H), 2,65 - 2,52 (m, 6 H), 2,46 - 2,25 (m, 5 H), 2,08 (dt, J = 16,4, 11,4 Hz, 1 H), 1,94 (dd, J = 14,1, 8,9 Hz, 1 H), 1,64 (s, 6 H). [M + H] + = 777,30.

[0916] **Ejemplo 309:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



[0917] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 12,03 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,17 (dd, J = 11,0, 7,2 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,57-4,51 (m, 1 H), 4,43 (t, J = 11,5 Hz, 1 H), 4,20 (d, J = 12,9 Hz, 0,5 H), 4,05 (m, 3 H), 3,97 - 3,74 (m, 3,5 H), 3,43 - 3,36 (m, 1,5 H), 3,24 - 3,13 (m, 0,5 H), 2,90 - 2,77 (m, 2 H), 2,76 - 2,63 (m, 1 H), 2,48-2,42 (m, 1 H), 2,34 (dd, J = 31,5, 8,0 Hz, 1 H), 2,28 - 2,02 (m, 4 H), 2,03-1,87 (m, 5 H), 1,61 (s, 6 H), 1,56 - 1,39 (m, 2 H), 1,24 (d, 12,1 Hz, 1,2 H), 1,11 (d, J = 12,1 Hz, 2 H). [M + H] $^+$ = 847,4

[0918] **Ejemplo 310:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-((1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) azetidin-3-il))metil)-3-metilpiperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida

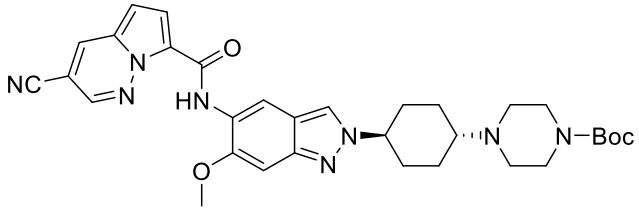


[0919] A una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-((R)-3-metilpiperazin-1-il) ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (40 mg, 0,074 mmol) y (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbaldehído (22,81 mg, 0,074 mmol) en DCE (5 mL) se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (32 mg, 0,148 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente)

para dar el producto deseado (32 mg, 52,0 por ciento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,15 (s, 0,53 H, FA), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,42 (t, J = 11,3 Hz, 1 H), 4,02 (dd, J = 12,5, 4,9 Hz, 1 H), 3,98 - 3,86 (m, 2 H), 3,54 - 3,49 (m, 2 H), 2,98 - 2,86 (m, 3 H), 2,84 - 2,69 (m, 4 H), 2,44 -2,31 (m, 4 H), 2,21-2,15 (m, 3 H), 2,13-2,04 (m, 2 H), 1,99-1,87 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,47 (d, J = 11,9 Hz, 2 H), 1,01 (d, J = 6, 0 Hz, 3 H). [M + H] + = 833,407.

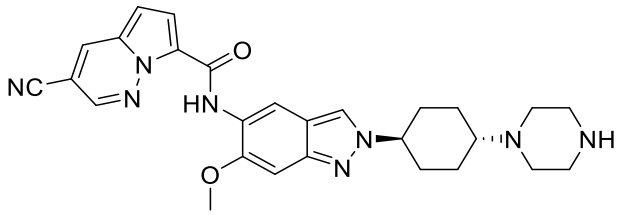
[0920] **Ejemplo 336:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida

[0921] Paso 1: 4-((1r,4r)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-metoxi-2H-indazol-2-il) ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[0922] A una solución de 4-((1r,4r)-4-(5-amino-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (500 mg, 1,164 mmol) y ácido 3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxílico (218 mg, 1,164 mmol) en DMF (5 mL) se le añadieron TEA (235 mg, 2,33 mmol) y HATU (530 mg, 1,39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para dar el producto (592 mg, 85 por ciento). [M + H] $^+$ = 599,3.

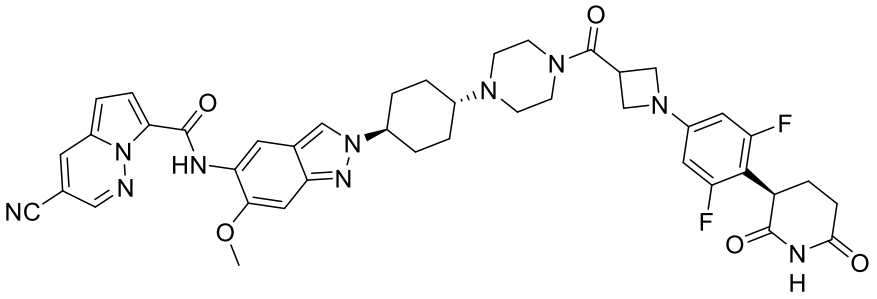
[0923] Paso 2: 3-ciano-N-(6-metoxi-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



[0924] A una solución de 4-((1r,4r)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-metoxi-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (590 mg, 0,986 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadieron DCM (10 mL) y HCl concentrado (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se apagó con una solución saturada de Na_2CO_3

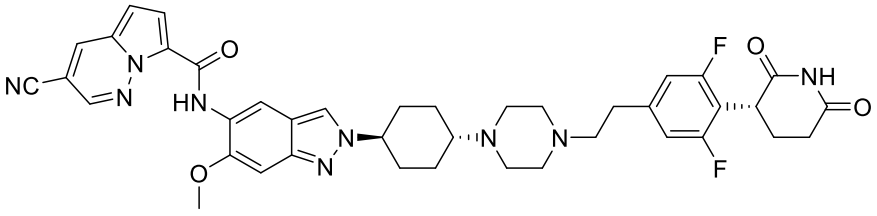
y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el producto (420 mg, 86 por ciento). $[M + H]^+ = 499,3$.

[0925] Paso 3: 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0926] A una solución de 3-ciano-N-(6-metoxi-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo [1,2-b]piridazin-7-carboxamida (40mg, 0,08 mmol) en DCM (5 mL) se le añadieron DIPEA (30,96 mg, 0,24 mmol) y T_3P en EtOAc (50 por ciento, 101,76 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para dar el producto deseado (30 mg, 46,8 por ciento). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1 H), 11,52 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 9,07 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 9,07 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,99 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,99 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 6,17 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 6,17 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 4,41 - 4,32 (m, 1 H), 4,07 (s, 3 H), 4,03 (t, J = 8,0 Hz, 3 H), 3,92 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,87 -3,79 (m, 1 H), 3,53 -3,45 (m, 3 H), 3,43 - 3,40 (m, 2 H), 2,84 - 2,72 (m, 1 H), 2,60 - 2,52 (m, 3 H), 2,47 - 2,42 (m, 2 H), 2,18 (d, J = 9,3 Hz, 2 H), 2,13 - 2,02 (m, 1 H), 1,98 - 1,86(m, 5 H), 1,56 - 1,42 (m, 2 H). [M + H] + = 805,3.

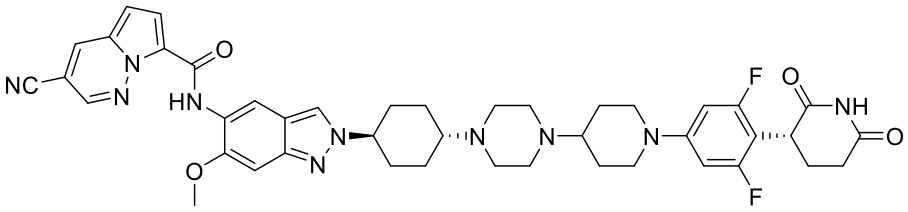
[0927] **Ejemplo 337:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0928] A una solución de 3-ciano-N-(6-metoxi-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-

5-il)pirrolo [1,2-b]piridazin-7-carboxamida (40 mg, 0,08 mmol) y (R)-2-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) acetaldehído (21,5 mg, 0,08 mmol) en DCE (5 mL) se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (34 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para dar el producto deseado (33 mg, 55,0 por ciento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1 H), 10,95 (s, 1 H), 9,08 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,99 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 7,03 (d, J = 10,1 Hz, 2 H), 4,35 (t, J = 11,3 Hz, 1 H), 4,20 (dd, J = 12,6, 4,9 Hz, 1 H), 4,07 (s, 3 H), 2,88 - 2,73 (m, 4 H), 2,63 - 2,52 (m, 6 H), 2,47 - 2,34 (m, 4 H), 2,22 - 2,06 (m, 4 H), 2,06 - 1,86 (m, 6 H), 1,52 - 1,41 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 750,30.

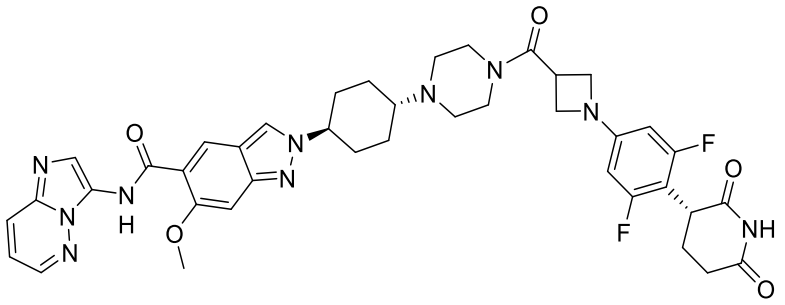
[0929] **Ejemplo 338:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)piperidin-4-il)) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-metoxi-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0930] A una solución de 3-ciano-N-(6-metoxi-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo [1,2-b]piridazin-7-carboxamida (40 mg, 0,08 mmol) y (R)-3-(2,6-difluoro-4-(4-oxopiperidin-1-il)fenil) piperidin-2,6-diona (25,9 mg, 0,08 mmol) en DCE (5 mL) se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (34 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a 55 °C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para dar el producto deseado (22 mg, 34, 4 por ciento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 2 H), 4,38 - 4,31 (m, 1 H), 4,07 (s, 3 H), 4,02 (dd, J = 12,4, 4,9 Hz, 1 H), 3,92 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,52 - 3,43 (m, 4 H), 2,94 - 2,87 (m, 1 H), 2,82 - 2,71 (m, 1 H), 2,60 - 2,52 (m, 5 H), 2,45 - 2,31 (s, 5 H), 2,16 (d, J = 11,3 Hz, 2 H), 2,07 (dd, J = 24,1, 11,1 Hz, 1 H), 1,97 - 1,85 (m, 5 H), 1,51 -1,40 (dd, J = 23,4, 11,3 Hz, 2 H). [M + H] + = 805,40.

[0931] **Ejemplo 343:** 2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-

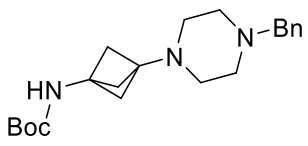
3-carbonil) piperazin-1-il))ciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il))-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida



[0932] A una solución de N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-6-metoxi-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-carboxamida (40 mg, 0,084 mmol) (obtenida de una manera similar a la que se describe en la Publicación de la Solicitud Internacional de Patente No. WO 2022122876 A1) y ácido (R)-1-(4-(2,6-dioxo piperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carboxílico (27,34 mg, 0,084 mmol) en DCM (5 mL) se le añadieron DIPEA (32,51 mg, 0,252 mmol) y T_3P en EtOAc (50 por ciento, 106,91 mg, 0,168 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para dar el producto deseado (40 mg, 30, 4 por ciento). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 11,05 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,67 - 8,63 (m, 1 H), 8,58 (s, 2 H), 8,17 - 8,13 (m, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,22 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 4,46 (t, J = 11,6 Hz, 1 H), 4,12 (s, 3 H), 4,07 - 4,00 (m, 3 H), 3,92 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,87 - 3,79 (m, 1 H), 3,55 - 3,41 (m, 3 H), 3,32 - 3,16 (m, 3 H), 2,84 - 2,72 (m, 1 H), 2,63- 2,52 (m, 4 H), 2,21 (d, J = 9,4 Hz, 2 H), 2,14- 2,03 (m, 1 H), 1,94 (t, J = 11,0 Hz, 5 H), 1,60 - 1,42 (m, 2 H). [M + H] + = 781,3.

[0933] **Ejemplo 157:** (R)-3-ciano-N-(2-(3-(4-(1-(4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil) piperazin-1-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida

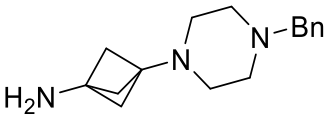
[0934] Paso 1: (3-(4-bencilpiperazin-1-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)carbamato de terbutilo



[0935] A una solución de (3-aminobiciclo[1,1.1]pentan-1-il) carbamato de terbutilo (20 g, 101 mmol) en EtOH (300 mL) se le añadió cloruro de hidrógeno de N-bencil-2-cloro-N-(2-cloroetil)etan-1-amina (40,2 g, 150 mmol) y $NaHCO_3$ (29,4 g, 350 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a

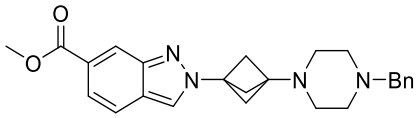
80 °C bajo N_2. La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C bajo N_2. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 5:1 a 1:1) para dar el producto (22 g, 61 por ciento). $[M + H]^+ = 358,2$.

[0936] Paso 2: 3-(4-bencilpiperazin-1-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-amina



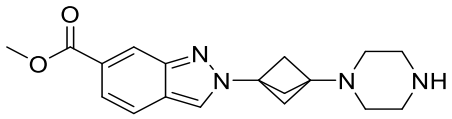
[0937] A una solución de (3-(4-bencilpiperazin-1-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il) carbamato de terbutilo (22 g, 61,59 mmol) en DCM (150 mL) se le añadió TFA (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se concentró al vacío y luego se ajustó a un pH de 9 con una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío para obtener un producto crudo (13 g, 82 por ciento). $[M + H]^+ = 258,2$.

[0938] Paso 3: 2-(3-(4-bencilpiperazin-1-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[0939] A una solución de 4-formil-3-nitrobenzoato de metilo (10,56 g, 50 mmol) en propan-2-ol (150 mL) se le añadió 3-(4-bencilpiperazin-1-il)biciclo[1,1.1] pentan-1-amina (13 g, 50 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 80 °C bajo N_2. A la solución anterior se le añadió tributilfosfano (20,36 g, 100,8 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C bajo N_2. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 5:1 a 1:1) para dar el producto (7,5 g, 35,7 por ciento). $[M + H]^+ = 417,2$.

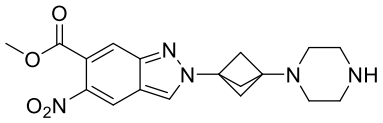
[0940] Paso 4: 2-(3-(piperazin-1-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[0941] A una solución de 2-(3-(4-bencilpiperazin-1-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (7,5 g, 18 mmol) en DCM (50 mL) se le añadió carbonocloridato de 1-cloroetilo (3,86 g, 27 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (50 mL). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 5:1 a

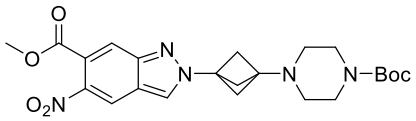
1:1) para dar el producto (4,7 g, 80 por ciento). [M + H] $^+$ = 327,2.

[0942] Paso 5: 5-nitro-2-(3-(piperazin-1-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



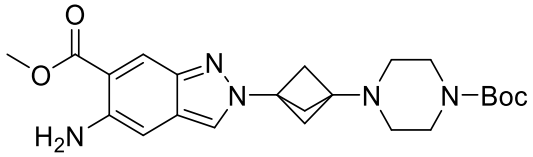
[0943] A una solución de 2-(3-(piperazin-1-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (4,5 g, 13,80 mmol) en H_2SO_4 concentrado (25 mL) se le añadió con lentitud $NaNO_3$ (1,41 g, 16,56 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se apagó con agua helada, luego se ajustó a un pH de 9 con una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto (4,3 g, 84 por ciento), que se utilizó sin purificación adicional. [M + H] $^+$ = 372, 2.

[0944] Paso 6: 2-(3-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



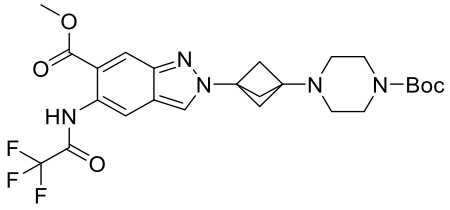
[0945] A una solución agitada de 5-nitro-2-(3-(piperazin-1-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (4,3 g, 11,6 mmol) en DCM (60 mL) se le añadieron Et_3N (2,34 g, 23,2 mmol) y Boc_2O (3,04 g, 13,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA=3: 1 a 1: 1) para dar el producto (4,75 g, 87 por ciento). [M + H] $^+$ = 472,2.

[0946] Paso 7: 5-amino-2-(3-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



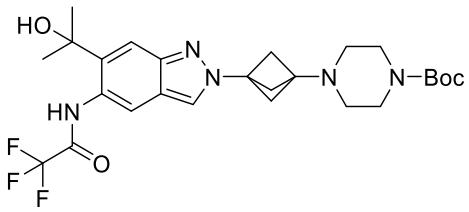
[0947] A una solución de 2-(3-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (4,5 g, 9,5 mmol) en MeOH (50 mL) y agua (10 mL) se le añadieron NH_4Cl (5,08 g, 95 mmol) y polvo de Fe (2,66 g, 47,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a 70 °C. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 15:1) para dar el producto (3,03 g, 72 por ciento). [M + H] $^+$ = 442,3.

[0948] Paso 8: 2-(3-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)-5-(2,2,2-trifluoro acetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



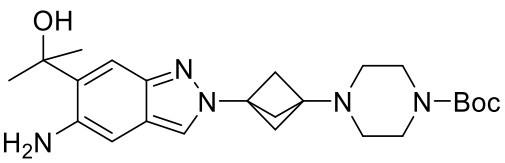
[0949] A una solución de 5-amino-2-(3-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (3 g, 6,8 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió TFAA gota a gota (1,71 g, 8,16 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se apagó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 10:1) para dar el producto (3,1 g, 85 por ciento). $[M + H]^+ = 538,2$.

[0950] Paso 9: 4-(3-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il)biciclo[1,1.1] pentan-1-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[0951] A una solución de 2-(3-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (3,1 g, 5,8 mmol) en THF (30 mL) se le añadió MeMgBr (3 M en THF) (19,3 mL, 58 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se apagó con NH_4Cl saturado, y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para dar el producto (2,54 g, 82 por ciento). $[M + H]^+ = 538,2$.

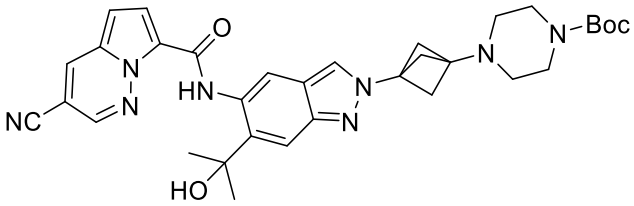
[0952] Paso 10: 4-(3-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[0953] A una solución de 4-(3-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il)biciclo [1,1.1]pentan-1-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2,5 g, 5,66 mmol) en MeOH (20 mL)

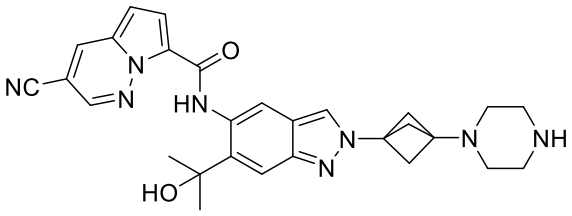
se le añadió NaOH (2,26 g, 56,6 mmol) en agua (15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 70 °C. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para dar el producto (1,52 g, 74 por ciento). $[M + H]^+ = 442,3$.

[0954] Paso 11: 4-(3-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[0955] A una solución de 4-(3-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1,5 g, 3,40 mmol) en DMF (20 mL) se le añadieron ácido 3-ciano pirrolo [1,2-b] piridazin-7-carboxílico (635 mg, 3,40 mmol), TEA (687 mg, 6,80 mmol), y HATU (1,55 mg, 4,08 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 20:1) para dar el producto (1,55 g, 75 por ciento). $[M + H]^+ = 611,4$.

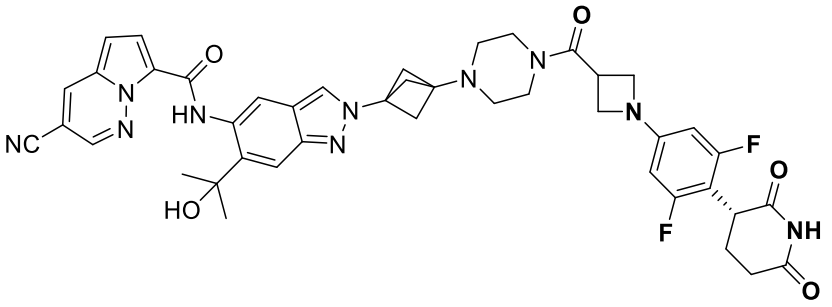
[0956] Paso 12: 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(3-(piperazin-1-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0957] A una solución de 4-(3-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1,5 g, 2,45 mmol) en DCM (10 mL) se le añadieron MeOH (10 mL) y HCl concentrado (10 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se apagó con una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el producto (1,1 g, 88 por ciento). $[M + H]^+ = 511,3$.

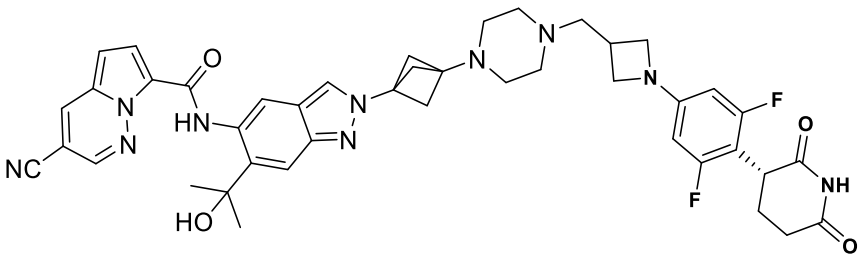
[0958] Paso 13: (R)-3-ciano-N-(2-(3-(4-(1-(4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il))biciclo[1,1.1]pentan-1-il))-6-(2-hidroxipropan-2-il))-

2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



[0959] A una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(3-(piperazin-1-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (40 mg, 0,078 mmol) y ácido (R)-1-(4-(2,6-dioxo piperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) azetidin-3-carboxílico (25,4 mg, 0,078 mmol) en DCM (5 mL) se le añadieron DIPEA (28,6 mg, 0,22 mmol) y T_3P en EtOAc (50 por ciento, 100 mg, 0,156 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para dar el producto deseado (30 mg, 46,8 por ciento). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 12,06 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,18 (d, J = 11,0 Hz, 2 H), 5,78 (s, 1 H), 4,10 - 4,00 (m, 3 H), 3,93 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,85 (dt, J = 15,0, 7,5 Hz, 1 H), 3,59 -3,51 (m, 2 H), 3,44 - 3,35 (m, 4 H), 2,83 - 2,72 (m, 1 H), 2,48 -2,43 (m, 3 H), 2,35 (s, 6 H), 2,13 - 2,01 (m, 1 H), 1,99 - 1,89 (m, 1 H), 1,63 (s, 6 H). [M + H] + = 817,3.

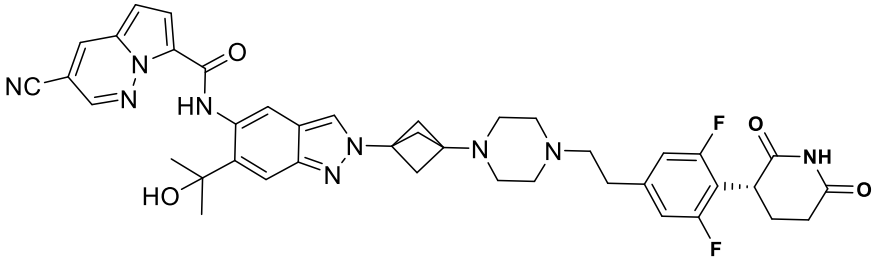
[0960] **Ejemplo 332:** (R)-3-ciano-N-(2-(3-(4-((1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il))metil) piperazin-1-il))biciclo[1,1.1]pentan-1-il))-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0961] A una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(3-(piperazin-1-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (40 mg, 0,078 mmol) y (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbaldehído (24,2 mg, 0,078 mmol) en DCE (5 mL) se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (33,2 mg, 0,157 mmol) a temperatura ambiente. La

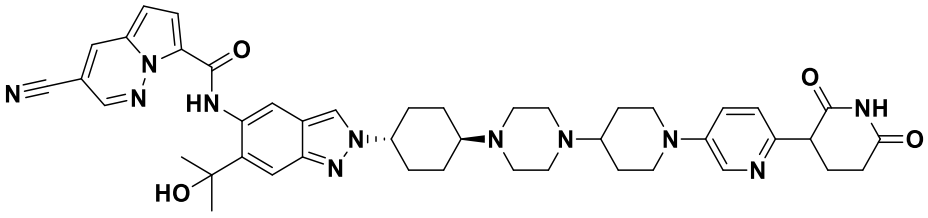
mezcla resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para dar el producto deseado (29,6 mg, 47,0 por ciento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,05 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,16 - 6,07 (d, J = 11,2 Hz, 2 H), 5,78 (s, 1 H), 4,02 (dd, J = 12,5, 4,8 Hz, 1 H), 3,93 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,48 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 2,97 - 2,87 (m, 1 H), 2,82 - 2,72 (m, 1 H), 2,58 (d, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,48 - 2,37 (m, 6 H), 2,33 (s, 6 H), 2,12 - 2,02 (m, 1 H), 1,99 - 1,91 (m, 1 H), 1,63 (s, 6 H). [M + H] + = 803,4.

[0962] **Ejemplo 159:** (R)-3-ciano-N-(2-(3-(4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenetil)piperazin-1-il))biciclo [1,1.1]pentan-1-il))-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0963] El compuesto del título (24 mg, 40,2 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 332. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,05 (s, 1 H), 10,94 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,78 (s, 1 H), 4,20 (dd, J = 12,7, 5,0 Hz, 1 H), 3,42 - 3,36 (m, 2 H), 2,86 - 2,74 (m, 3 H), 2,63 - 2,51 (m, 6 H), 2,47 - 2,38 (m, 3 H), 2,33 (s, 6 H), 2,18-2,06 (m, 1 H), 2,03-1,97 (m, 1 H), 1,63 (s, 6 H). [M + H] + = 762,3.

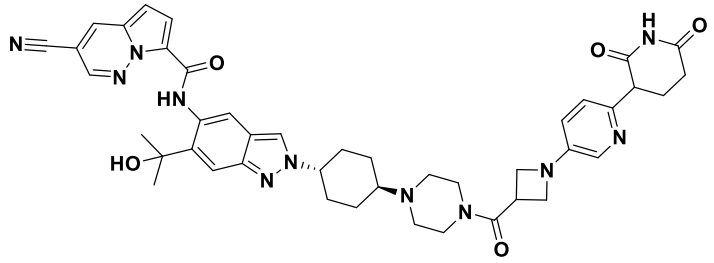
[0964] **Ejemplo 254:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0965] El compuesto del título (18 mg, 29,7 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,7 Hz,

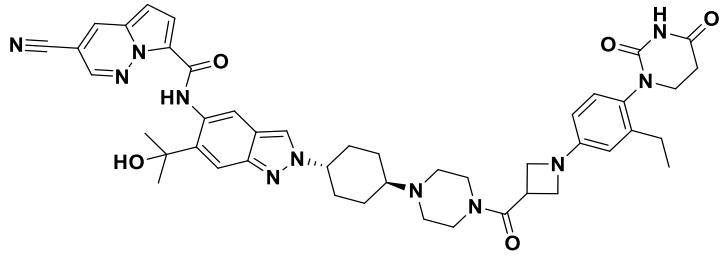
1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,9, 1,9 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 5,74 (s, 1 H), 4,44 (t, J = 14,7 Hz, 1 H), 3,90 - 3,86 (m, 1 H), 3,79 (d, J = 10,7 Hz, 2 H), 2,83 - 2,68 (m, 9 H), 2,65 - 2,54 (m, 5 H), 2,24 - 2,15 (m, 3 H), 2,13 - 2,02 (m, 3 H), 1,98-1,88 (m, 4 H), 1,63 (s, 6 H), 1,59 - 1,49 (m, 4 H). [M + H] + = 798,6.

[0966] **Ejemplo 255:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il))piridin-3-il))azetidin-3-carbonil) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0967] El compuesto del título (18 mg, 29 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,76 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 6,86 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 4,43 (t, J = 9,7 Hz, 1 H), 4,08 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,94 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,90 - 3,83 (m, 2 H), 3,53 - 3,45 (m, 2 H), 2,61 - 2,52 (m, 6 H), 2,48 - 2,35 (m, 3 H), 2,23 - 2,14 (m, 3 H), 2,12 - 2,06 (m, 1 H), 2,00 - 1,90 (m, 4 H), 1,63 (s, 6 H), 1,55 - 1,45 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 798,6.

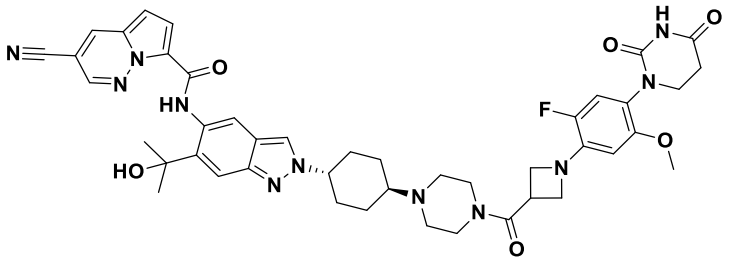
[0968] **Ejemplo 257:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3-etilfenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0969] El compuesto del título (23 mg, 29,26 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,23 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,35 - 6,29 (m, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,43 (t, J = 11,3 Hz, 1 H), 4,03 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,88 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,85 - 3,78 (m, 1 H), 371 - 3,65 (m, 1 H), 3,51 - 3,46 (m, 2 H), 3,44 - 3,38 (m, 1 H), 2,77 - 2,61 (m, 2 H), 2,58 - 2,51 (m, 6

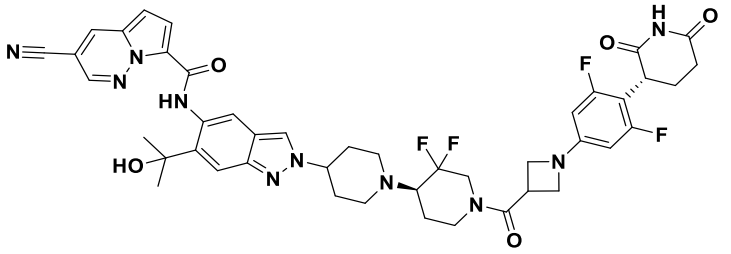
H), 2,49 - 2,41 (m, 3 H), 2,22 - 2,15 (m, 2 H), 2,01 - 1,89 (m, 4 H), 1,63 (s, 6 H), 1,50 (q, J = 12,0 Hz, 2 H), 1,12 (t, J = 7,6 Hz, 3 H). [M + H] + = 826,6.

[0970] **Ejemplo 258:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-2-fluoro-5-metoxi fenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



[0971] El compuesto del título (12 mg, 14,93 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,25 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 12,6 Hz, 1 H), 6,22 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 4,43 (t, J = 11,5 Hz, 1 H), 4,14 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,02 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,88 - 3,80 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,55 - 3,46 (m, 4 H), 2,64 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,58 - 2,51 (m, 7 H), 2,21 - 2,14 (m, 2 H), 2,01 - 1,88 (m, 4 H), 1,63 (s, 6 H), 1,56 - 1,44 (m, 2 H). [M + H] + = 846,6.

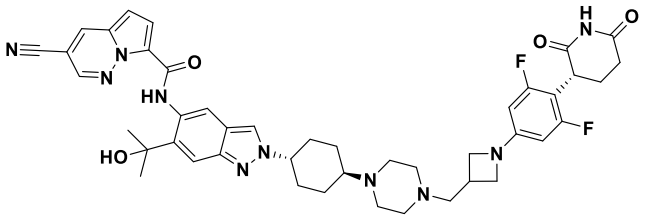
[0972] **Ejemplo 288:** 3-ciano-N-(2-((R)-1'-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)-3', 3'-difluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0973] El compuesto del título (30 mg, 38,20 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,18 (t, J = 11,1 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,63 - 4,42 (m, 2 H), 4,11 - 4,01 (m, 3 H), 3,94 - 3,87 (m, 3 H), 3,85 - 3,71 (m, 1 H), 3,50 - 3,37 (m, 1 H), 3,26 - 2,96 (m, 5 H), 2,88 - 2,61 (m, 4 H), 2,15 - 2,01 (m, 5 H), 1,97 - 1,91 (m, 1 H), 1,88 - 1,82 (m, 1 H), 1,63 (s, 6 H). [M + H] + = 869,6.

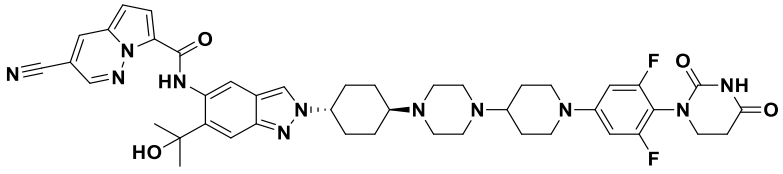
[0974] **Ejemplo 290:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il)) metil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-

il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[0975] A una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (50 mg, 0,095 mmol) y (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) azetidin-3-carbaldehído (43,9 mg, 0,142 mmol) en DCE (2 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (40,24 mg, 0,190 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego, la mezcla se diluyó con DCM (15 mL), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL) y salmuera (10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una columna de sílice (DCM:MeOH = 10:1) y HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para dar la 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il))metil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxi propan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (20 mg, 25,71 por ciento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,10 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,42 (t, J = 11,6 Hz, 1 H), 4,02 (dd, J = 12,5, 5,0 Hz, 1 H), 3,93 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,47 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 2,97 - 2,86 (m, 1 H), 2,82 - 2,72 (m, 1 H), 2,63 - 2,52 (m, 6 H), 2,49 - 2,29 (m, 6 H), 2,20 - 2,15 (m, 2 H), 2,16 - 2,02 (m, 1 H), 2,00 - 1,88 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,52 - 1,41 (m, 2 H). [M + H] + = 819,6.

[0976] **Ejemplo 293:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3,5-difluorofenil) piperidin-4-il)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida

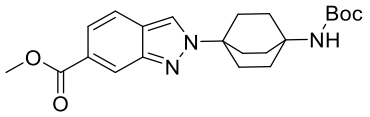


[0977] El compuesto del título (16 mg, 20,21 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 12,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,42 (t, J = 11,5 Hz, 1 H), 3,81 (d, J = 12,1 Hz, 2 H), 3,60 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,77 (t, J = 11,7 Hz, 2 H), 2,68 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,60 - 2,51 (m, 8 H), 2,40 - 2,32 (m, 2 H), 2,20 - 2,13 (m, 2 H), 2,00 - 1,88 (m, 4 H), 1,85 - 1,78 (m, 2 H),

1,63 (s, 6 H), 1,46 (dd, J = 26,6, 12,6 Hz, 4 H). [M + H] + = 834,6.

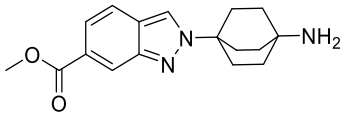
[0978] **Ejemplo 333:** (R)-3-ciano-N-(2-(4-(4-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)piperidin-4-il) piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida

[0979] Paso 1: 2-(4-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



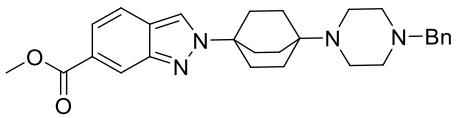
[0980] A una solución de 4-formil-3-nitrobenzoato de metilo (7,87 g, 37,50 mmol) en propan-2-ol (100 mL) se le añadió (4-aminobiciclo[2,2.2]octan-1-il)carbamato de terbutilo (9 g, 37,50 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 80 °C bajo N_2. A la solución anterior se le añadió tributilfosfano (22,72 g, 112,50 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C bajo N_2. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 3:1 a 1:1) para dar el producto 12,0 g, 80 por ciento. [M + H]+ = 400,2

[0981] Paso 2: 2-(4-aminobiciclo[2,2.2]octan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[0982] A una solución de 2-(4-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (12,0 g, 30,0 mmol) en DCM (100 mL) se le añadió TFA (25 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en DCM (100 mL), luego se ajustó a un pH de 9 con una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto (8,0 g, 89,9 por ciento), que se utilizó sin purificación adicional. $[M + H]^+ = 300,2$

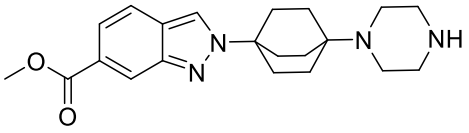
[0983] Paso 3: 2-(4-(4-bencilpiperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[0984] A una solución agitada de 2-(4-aminobiciclo[2,2.2]octan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (8,0 g, 26,75 mmol) en ACN (200 mL) se le añadieron K_2CO_3 (14,76 g, 107 mmol) y sal de cloruro de hidrógeno de N-bencil-2-cloro-N-(2-cloroetil)etan-1-amina (10,78 g, 40,12 mmol), KI (1,76 g, 10,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla se concentró al

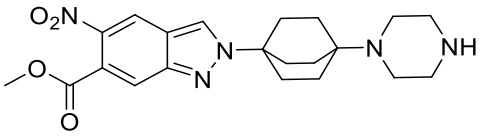
vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 3: 1 a 1: 1) para dar el producto (4,0 g, 32,6 por ciento). $[M + H]^+ = 459,3$

[0985] Paso 4: 2-(4-(piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



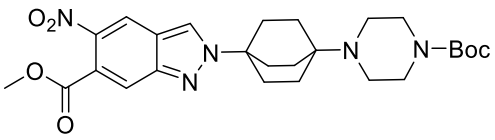
[0986] A una solución de 2-(4 -(4-bencilpiperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (4,0 g, 8,73 mmol) en DCM (40 mL) se le añadieron DIEA (1,35 g, 10,48 mmol) y carbonoclorhidrato de 1-cloroetilo (1,50 g, 10,48 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (50 mL), luego se agitó durante 2 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró de un modo directo. El residuo se volvió a disolver en agua. La solución se ajustó a un pH de 9 con una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto (3,0 g, 93,7 por ciento), que se utilizó sin purificación adicional. $[M + H]^+ = 369,2$.

[0987] Paso 5: 5-nitro-2-(4-(piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[0988] A una solución de 2-(4-(piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (3,0 g, 8,15 mmol) en H_2SO_4 (20 mL) se le añadieron con lentitud $NaNO_3$ (0,83 g, 9,78 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua helada. La solución se ajustó a un pH de 9 con Na_2CO_3 y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío para obtener un producto crudo (3,0 g, 89,0 por ciento), que se utilizó sin purificación adicional. $[M + H]^+ = 414,2$.

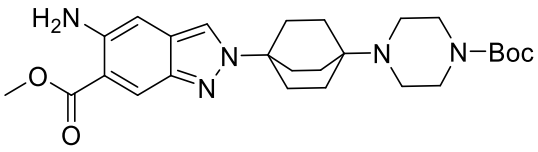
[0989] Paso 6: 2-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[0990] A una solución de 5-nitro-2-(4-(piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (3,0 g, 7,26 mmol) en DCM (20 mL) se le añadieron con lentitud $(Boc)_2O$ (1,9 g, 8,72 mmol) y TEA (1,47 g, 14,52 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2

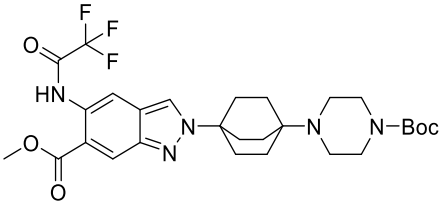
horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 3:1 a 1:1) para dar el producto (2,0 g, 53,7 por ciento). $[M + H]^+ = 514,3$

[0991] Paso 7: 5-amino-2-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



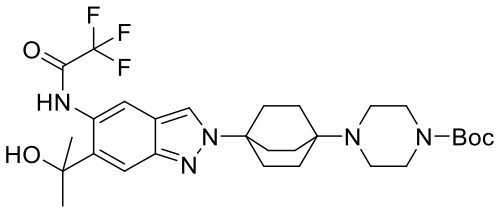
[0992] A una solución de 2-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (4,5 g, 8,77 mmol) en MeOH (100 mL) se le añadieron con lentitud NH_4Cl (4,69 g, 87,7 mmol) y polvo de Fe (2,46 g, 43,85 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla se puso al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (PE EA = 3:1 a 0:1) para obtener el producto crudo (3,3 g, 77,8 por ciento). $[M + H]^+ = 484,3$.

[0993] Paso 8: 2-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-5-(2,2,2-trifluoro acetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



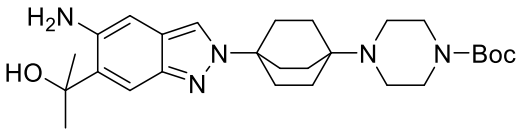
[0994] A una solución de 5-amino-2-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (3,3 g, 6,83 mmol) en DCM (50 mL) se le añadieron con lentitud TFAA (2,15 g, 10,24 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se puso al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 3:1 a 0:1) para obtener el producto crudo (3,6 g, 91 por ciento). $[M + H]^+ = 580,3$.

[0995] Paso 9: 4-(4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il)biciclo[2,2.2] octan-1-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



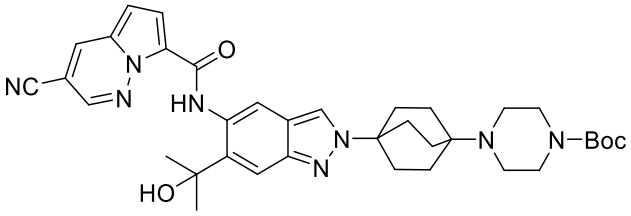
[0996] A una solución de 2-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-5-(2,2,2-trifluoro acetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (3,6 g, 6,21 mmol) en THF seco (50 mL) se le añadieron con lentitud MeMgBr (10,4 mL, 31,07 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se apagó con NH_4Cl saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (PE:EA = 3:1 a 0:1) para obtener el producto crudo (3,0 g, 83,3 por ciento). $[M + H]^+ = 580,3$.

[0997] Paso 10: 4-(4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



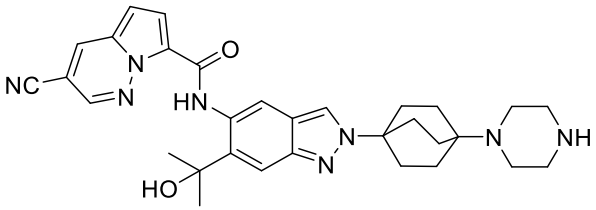
[0998] A una solución de 4-(4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il)biciclo [2,2.2]octan-1-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (3,0 g, 5,18 mmol) en MeOH (15 mL) se le añadió NaOH acuoso (2,07 g, 51,8 mmol) en 15 mL de agua. La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. La suspensión se filtró, y se recolectó el sólido. Esto dio el producto (2,0 g, 80,0 por ciento). $[M + H]^+ = 484,3$.

[0999] Paso 11: 4-(4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



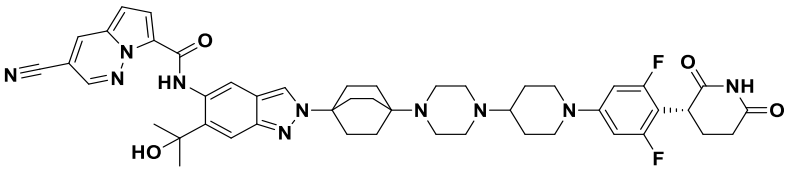
[1000] A una solución de 4-(4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il) piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2,0 g, 4,13 mmol) en DMF (20 mL) se le añadieron ácido 3-ciano pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxílico (772 mg, 4313 mmol), TEA (834 mg, 8,26 mmol) y HATU (1,73 g, 4,54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. La suspensión se vertió en agua (80 mL) y se agitó durante 10 minutos. El sólido se recolectó y se secó al vacío. Esto dio el producto (2,3 g, 85,0 por ciento). $[M + H]^+ = 653,3$.

[1001] Paso 12: 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(4-(piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



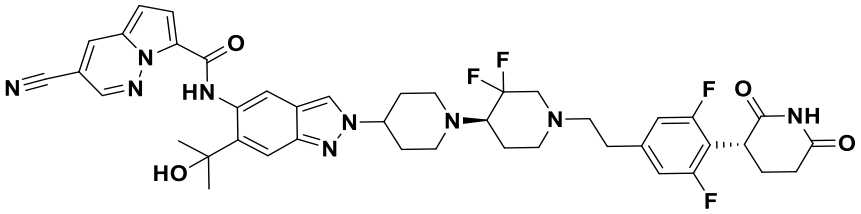
[1002] A una solución de 4-(4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2,3 g, 3,53 mmol) en DCM (10 mL) se le añadieron MeOH (10 mL) y HCl concentrado (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se diluyó con agua (30 mL). La solución se ajustó a un pH de 9 con Na_2CO_3 y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó aún más con evaporación instantánea en fase inversa. Esto dio el producto (1,3 g, 67,0 por ciento). $[M + H]^+ = 553,3$.

[1003] Paso 13: (R)-3-ciano-N-(2-(4-(4-(1-(4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)piperidin-4-il)) piperazin-1-il))biciclo[2,2.2]octan-1-il))-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1004] El compuesto del título (18,5 mg, 23,33 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 12,8 Hz, 2 H), 5,71 (s, 1 H), 4,04 (dd, J = 12,5, 5,0 Hz, 1 H), 3,78 (d, J = 12,3 Hz, 2 H), 2,82 - 2,70 (m, 3 H), 2,60 - 2,52 (m, 9 H), 2,40 - 2,38 (m, 1 H), 2,24 - 2,15 (m, 6 H), 2,13 - 2,03 (m, 1 H), 1,98 - 1,93 (m, 1 H), 1,86 - 1,80 (m, 2 H), 1,80 - 1,71 (m, 6 H), 1,63 (s, 6 H), 1,42 (dd, J = 20,9, 11,3 Hz, 2 H). [M + H] + = 859,6.

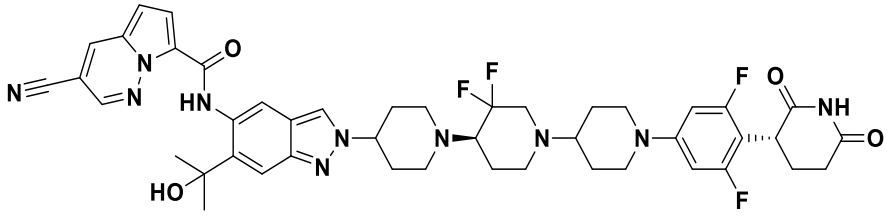
[1005] **Ejemplo 340:** 3-ciano-N-(2-((R)-1'-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenetil)-3', 3'-difluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-il))-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1006] El compuesto del título (32 mg, 44,18 por ciento) se preparó de una manera similar a la

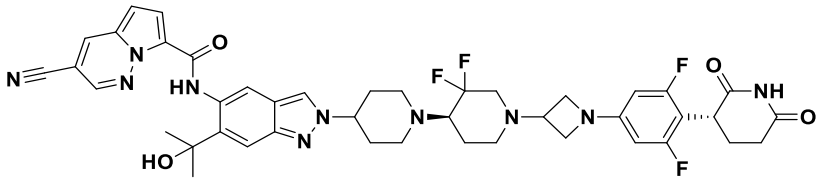
que se describe en el ejemplo 290. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,94 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 10,1 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,49 - 4,40 (m, 1 H), 4,20 (dd, J = 12,6, 4,9 Hz, 1 H), 3,18 - 3,06 (m, 3 H), 3,03 - 2,86 (m, 2 H), 2,85 - 2,70 (m, 5 H), 2,67 - 2,59 (m, 2 H), 2,56 - 2,53 (m, 1 H), 2,39 - 2,26 (m, 1 H), 2,18 - 1,97 (m, 7 H), 1,89 - 1,72 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H). [M + H] + = 814,6.

[1007] **Ejemplo 341**: 3-ciano-N-(2-((R)-1''-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)-3', 3'-difluoro-[1, 4': 1', 4''-terpiperidin]-4-il))-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1008] El compuesto del título (35 mg, 45,26 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 12,8 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,44 (tt, J = 10,0, 5,0 Hz, 1 H), 4,04 (dd, J = 12,4, 5,0 Hz, 1 H), 3,80 (d, J = 12,1 Hz, 2 H), 3,15 - 2,99 (m, 4 H), 2,90 - 2,68 (m, 6 H), 2,59 - 2,52 (m, 2 H), 2,46 - 2,35 (m, 1 H), 2,31 - 2,24 (m, 1 H), 2,14 - 2,00 (m, 5 H), 1,99 - 1,93 (m, 1 H), 1,82 - 1,72 (m, 4 H), 1,63 (s, 6 H), 1,51 - 1,40 (m, 2 H). [M + H] + = 869,6.

[1009] **Ejemplo 342:** 3-ciano-N-(2-((R)-1'-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il)-3', 3'-difluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida

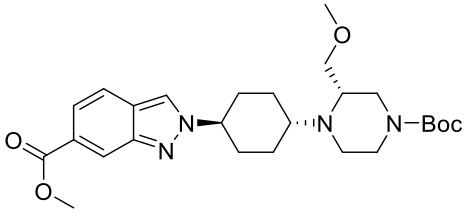


[1010] El compuesto del título (36 mg, 23,28 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,13 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,49 - 4,40 (m, 1 H), 4,04 (dd, J = 12,6, 4,9 Hz, 1 H), 3,92 (dd, J = 16,5, 7,8 Hz, 2 H), 3,70 - 3,60 (m, 2 H), 3,46 - 3,39 (m, 1 H), 3,30 - 3,26 (m, 1 H), 3,16 - 3,05 (m, 2 H), 3,02 - 2,88 (m, 3 H), 2,82 - 2,71 (m, 3 H), 2,28 (dd, J = 29,4, 11,3 Hz, 1 H), 2,13 - 2,02 (m, 6 H), 1,97 - 1,91 (m, 1 H), 1,87 - 1,79 (m, 2 H), 1,63 (s,

6 H). [M + H] + = 841,6.

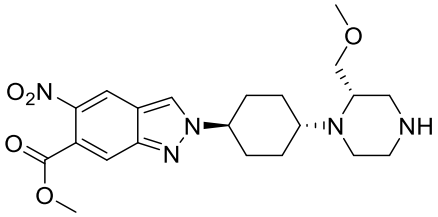
[1011] **Ejemplo 183:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida

[1012] Paso 1: 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



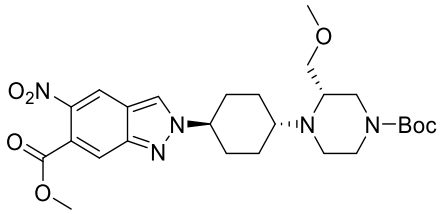
[1013] A una solución de 4-formil-3-nitrobenzoato de metilo (6,4 g, 30,5 mmol) en propan-2-ol (100 mL) se le añadió (S)-4-((1r,4s)-4-aminociclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (10,0 g, 30,5 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 80 °C bajo N_2. A la solución anterior se le añadió tributilfosfano (18,5 g, 91,5 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C bajo N_2. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 30:1) para obtener el producto (10,5 g, 70 por ciento). $[M + H]^+ = 487,3$.

[1014] Paso 2: 2-((1S,4r)-4-((S)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



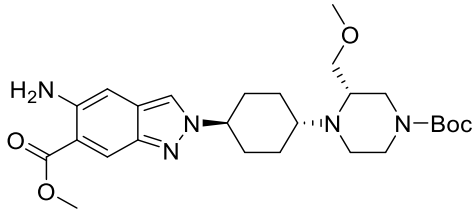
[1015] A una solución de 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (10,5 g, 21,5 mmol) en H_2SO_4 concentrado (40 mL) se le añadió con lentitud $NaNO_3$ (2,1 g, 32,3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se apagó con agua helada, luego se ajustó a un pH de 9 con una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto (9 g, 97 por ciento), que se utilizó sin purificación adicional. $[M + H]^+ = 432,2$

[1016] Paso 3: 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



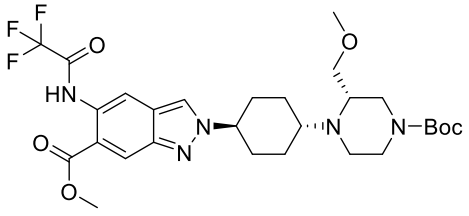
[1017] A una solución de 2-((1S,4r)-4-((S)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (9 g, 20,8 mmol) en DCM (100 mL) se le añadieron DIEA (5,4 g, 41,6 mmol) y Boc_2O (5,4 g, 24,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 30:1) para obtener el producto (7,7 g, 70 por ciento). $[M + H]^+ = 532,2$.

[1018] Paso 4: 5-amino-2-((1S,4r)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[1019] A una solución de 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (7,7 g, 14,5 mmol) en MeOH (100 mL) y agua (20 mL) se le añadió NH_4Cl (3,9 g, 72,5 mmol) y polvo de Fe (4,1 g, 72,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 70 °C. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 15: 1) para proporcionar el producto (6,0 g, 82 por ciento). $[M + H]^+ = 502,3$.

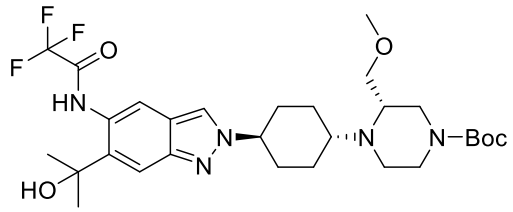
[1020] Paso 5: 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[1021] A una solución de 5-amino-2-((1S,4r)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il) ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (6,0 g, 11,95 mmol) en DCM (100 mL) se le añadió $(CF_3CO)_2O$ (3,0 g, 14,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio

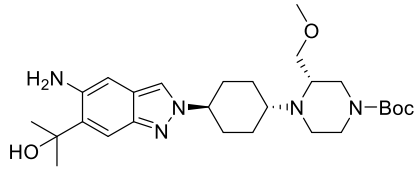
de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 30:1) para la producción del producto (6,5 g, 91 por ciento). [M + H] $^+$ = 598,3.

[1022] Paso 6: (S)-4-((1r,4s)-4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il) ciclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



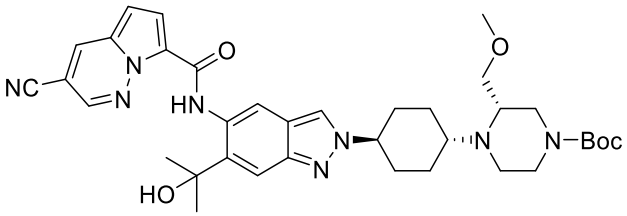
[1023] A una solución de 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (6,5 g, 10,87 mmol) y LiCl (1,8 g, 43,48 mmol) en THF (100 mL) se le añadió MeMgBr gota a gota en THF (3,2 M, 27 mL, 86,96 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se apagó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó en una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 10: 1) para proporcionar el producto (6g, 92 por ciento). [M + H] $^+$ = 598,3.

[1024] Paso 7: (S)-4-((1r,4s)-4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-(metoximetil) piperazin-1-carboxilato de terbutilo



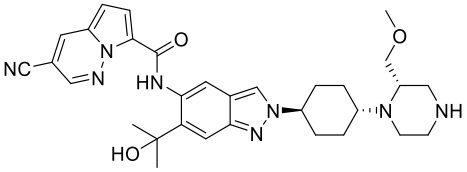
[1025] A una solución de (S)-4-((1r,4s)-4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (6,0 g, 10,0 mmol) en MeOH (50 mL) se le añadió NaOH gota a gota en H_2O (2,0 M, 50 mL, 100 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a 70 °C. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó en una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar el producto (5,0 g, 99 por ciento). [M + H] $^+$ = 502,3

[1026] Paso 8: (S)-4-((1r,4s)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



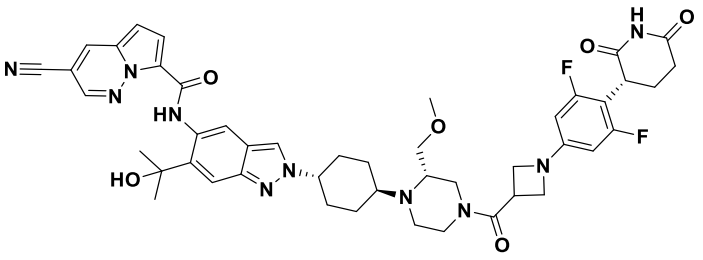
[1027] A una solución agitada de ácido 3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxílico (744 mg, 3,98 mmol) y (S)-4-((1r,4s)-4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2,0 g, 3,98 mmol) en DMF (210 mL) se le añadieron HATU (2,3 g, 5,97 mmol) y DIEA (1,0 g, 7,96 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Luego, la solución se diluyó con EA (200 mL), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó con Combi-Flash (columna de sílice, 4 g, DCM:MeOH = 20:1) para obtener el producto (2,1 g, 78 por ciento). [M + H] $^+$ = 671,4.

[1028] Paso 9: 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1S,4r)-4-((S)-2-(metoximetil)piperazin-1-il) ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1029] A una solución agitada de (S)-4-((1r,4s)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2,1 g, 3,13 mmol) en DCM (20 mL) y MeOH (20 mL) se le agregó con lentitud HCl concentrado (20 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h a temperatura ambiente, y a la mezcla se le añadió H_2O (50 mL), y luego se ajustó a un pH > 8 con $NaHCO_3$ sólido. La mezcla se extrajo con DCM (6 x 100 mL), la capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo (1,5 g, 84 por ciento). [M + H] $^+$ = 571,3.

[1030] Paso 10: 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) azetidin-3-carbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il)) pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida

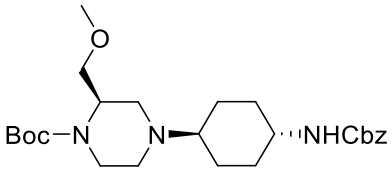


[1031] A una solución de (R)-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)-2-((1S,4r)-4-((S)-2-(metoximetil) piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (100 mg, 0,175 mmol), ácido (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carboxílico (68 mg, 0,21 mmol) y DIEA (0,5 mL) en DCM (5 mL) se le añadió T_3P (10 gotas) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se apagó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el residuo crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 10:1 elución en gradiente) para proporcionar el producto, que se purificó aún más con una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para la producción del producto deseado (58 mg, 37,9 por ciento).

[1032] RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,45 - 4,41 (m, 1 H), 4,06 - 4,01 (m, 3 H), 3,93 - 3,90 (m, 2 H), 3,86 -3,69 (m, 2 H), 3,52 - 3,42 (m, 2 H), 3,37 - 3,35 (m, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,22 - 3,05 (m, 2 H), 2,83 - 2,74 (m, 4 H), 2,48 - 2,46 (m, 1 H), 2,20 - 2,15 (m, 2 H), 2,09 - 1,94 (m, 5 H), 1,85 - 1,80 (m, 1 H), 1,70 - 1,63 (m, 7 H), 1,44 - 1,40 (m, 1 H). $[M + H]^+$ = 877,7.

[1033] **Ejemplo 185:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida

[1034] Paso 1: (R)-4-((1r,4r)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



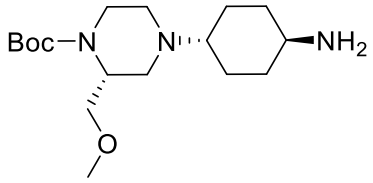
[1035] En un reactor de 1 L, se agregaron (R)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (37,00 g, 160,658 mmol), THF (400 mL), HOAc (2 mL) y 4-N-Cbz-ciclohexanona (39,73 g, 160,658 mmol). Se agregó STAB (68,10 g, 321,316 mmol) gota a gota a la mezcla resultante a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó agua (200 mL) a la mezcla y el pH se ajustó a 7 con Na_2CO_3 acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL) y las capas orgánicas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo como un aceite amarillo claro.

[1036] El producto crudo se purificó por medio de una HPLC de preparación para dar el (R)-4-((1r,4r)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo

(30,00 g, 40,45 por ciento). RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,38 - 7,28 (m, 5 H), 5,10 (s, 2 H), 4,62 - 4,56 (m, 1 H), 4,20 - 4,14 (m, 1 H), 3,88 - 3,84 (m, 1 H), 3,72 - 3,67 (m, 1 H), 3,44 - 3,32 (m, 5 H), 2,94 - 2,89 (m, 2 H), 2,73 - 2,67 (m, 1 H), 2,28 - 2,23 (m, 3 H), 2,11 - 2,07 (m, 2 H), 1,87 - 1,80 (m, 2 H), 1,50 - 1,10 (m, 13 H).

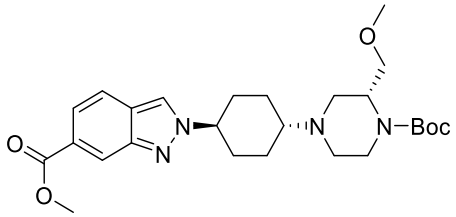
[1037] Instrumento: Shimadzu LC-20AP (QC-R-LC-09); Columna: YMC Triart C18 50 * 250 mm 10 µm, Fase móvil: A para H_2O ($NH_3{\cdot}H_2O$ al 0,1 por ciento) y B para MEOH, Gradiente: B, 75 por ciento en 27 min, Velocidad de flujo: 70 mL por min, Temperatura de la columna: 40 °C, Longitud de onda: 220 nm y 210 nm, Tiempo de ejecución: 27 min, Preparación de la muestra: El compuesto se disolvió en ~800 mL de MEOH/H_2O, Inyección: 24,0 mL por inyección.

[1038] Paso 2: (R)-4-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[1039] A una solución de (R)-4-((1r,4r)-4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohexil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (30,00 g, 64,992 mmol) en MeOH (300 mL) se le añadió Pd/C al 10 por ciento (6,0 g). Bajo una atmósfera de hidrógeno de 1 atm, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró y se concentró para dar el producto crudo. Se agregó DCM (200 mL). La solución se concentró bajo presión reducida para dar el (R)-4-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (16,34 g, 76,78 por ciento). RMN de ^{1}H (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 4,15 (s, 1 H), 3,84 - 3,80 (m, 1 H), 3,70 - 3,65 (m, 1 H), 3,33 - 3,31 (m, 4 H), 2,91 - 2,87 (m, 2 H), 2,70 - 2,57 (m, 2 H), 2,28 - 2,23 (m, 3 H), 1,90 - 1,78 (m, 4 H), 1,45 (s, 9 H), 1,32 - 1,12 (m, 6 H).

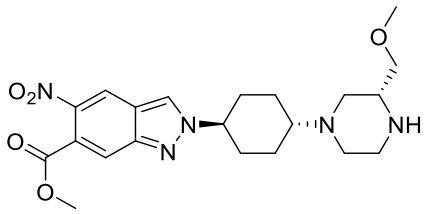
[1040] Paso 3: 2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[1041] A una solución de 4-formil-3-nitrobenzoato de metilo (5,2 g, 24,4 mmol) en propan-2-ol (100 mL) se le añadió (R)-4-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (8,0 g, 24,4 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 80 °C bajo N_2. A la solución anterior se le añadió tributilfosfano (15,0 g, 73,2 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C bajo N_2.

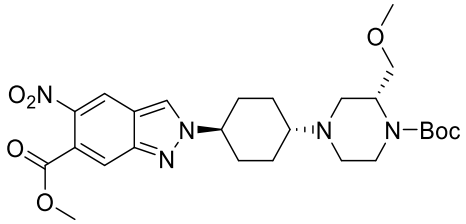
La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 30:1) para obtener el producto (8,7 g, 74 por ciento). $[M + H]^+ = 487,3$.

[1042] Paso 4: 2-((1r,4r)-4-((R)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



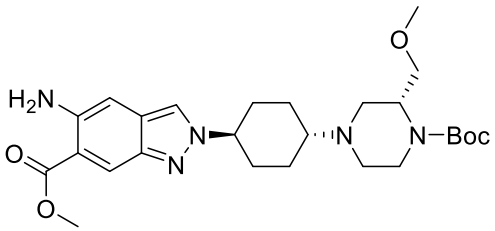
[1043] A una solución de 2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (8,7 g, 17,9 mmol) en H_2SO_4 concentrado (30 mL) se le añadió con lentitud $NaNO_3$ (2,3 g, 35,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se apagó con agua helada, luego se ajustó a un pH de 9 con una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto (7,5 g, 97 por ciento), que se utilizó sin purificación adicional. $[M + H]^+ = 432,2$.

[1044] Paso 5: 2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



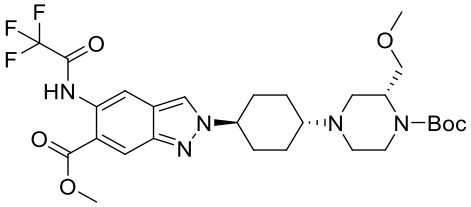
[1045] A una solución de 2-((1r,4r)-4-((R)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (7,5 g, 17,4 mmol) en DCM (100 mL) se le añadieron DIEA (4,5 g, 34,8 mmol) y Boc_2O (4,8 g, 20,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 30:1) para obtener el producto (8,5 g, 92 por ciento). $[M + H]^+ = 532,2$.

[1046] Paso 6: 5-amino-2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



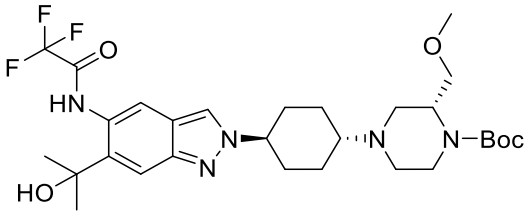
[1047] A una solución de 2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (8,5 g, 16,0 mmol) en MeOH (100 mL) y agua (20 mL) se le añadió NH_4Cl (4,3 g, 80,0 mmol) y polvo de Fe (4,5 g, 80,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 70 °C. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 15:1) para proporcionar el producto (5,7 g, 71 por ciento). $[M + H]^+ = 502,3$.

[1048] Paso 7: 2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[1049] A una solución de 5-amino-2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il) ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (5,7 g, 11,4 mmol) en DCM (100 mL) se le añadió $(CF_3CO)_2O$ (2,9 g, 13,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 30:1) para obtener el producto (5,8 g, 85 por ciento). [M + H] + = 598,3.

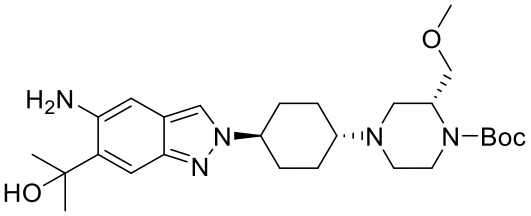
[1050] Paso 8: (R)-4-((1r,4r)-4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il) ciclohexil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[1051] A una solución de 2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (5,8 g, 9,7 mmol) y LiCl (1,63 g, 38,8 mmol) en THF (100 mL) se le añadió MeMgBr gota a gota en THF (3,2 M, 24 mL, 77,6

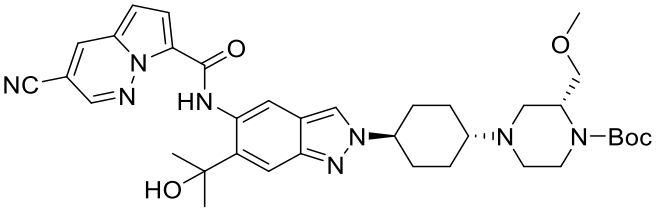
mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se apagó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó en una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 10: 1) para proporcionar el producto (5,5 g, 95 por ciento). $[M + H]^+ = 598,3$.

[1052] Paso 9: (R)-4-((1r,4r)-4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-2-(metoximetil) piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[1053] A una solución de (R)-4-((1r,4r)-4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (5,5 g, 9,2 mmol) en MeOH (50 mL) se le añadió NaOH gota a gota en H_2O (2,0 M, 46 mL, 92 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a 70 °C. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó en una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 10: 1) para proporcionar el producto (4,5 g, 98 por ciento). $[M + H]^+ = 502,3$.

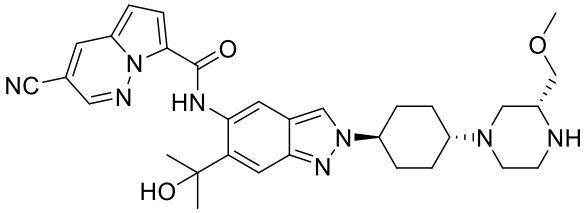
[1054] Paso 10: (R)-4-((1r,4r)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[1055] A una solución agitada de ácido 3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxílico (744 mg, 3,98 mmol) y (R)-4-((1r,4r)-4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il) ciclohexil)-2-(metoximetil) piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2,0 g, 3,98 mmol) en DMF (210 mL) se le añadieron HATU (2,3 g, 5,97 mmol) y DIEA (1,0 g, 7,96 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Luego, la solución se diluyó con EA (200 mL), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó con Combi-Flash (columna de sílice, 4 g, DCM:MeOH = 20:1) para la producción del producto (2,0 g, 78 por ciento).

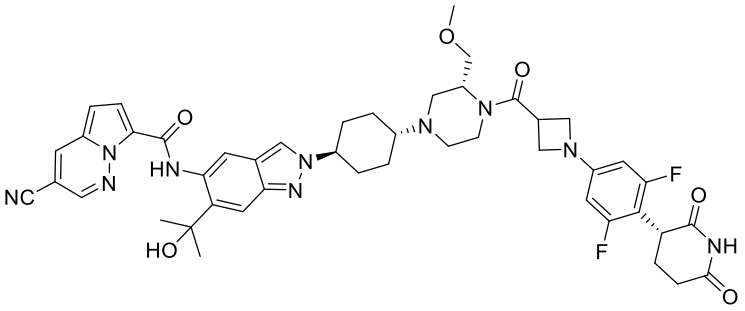
$[M + H]^+ = 671,4$.

[1056] Paso 11: 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-((R)-3-(metoximetil)piperazin-1-il) ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1057] A una solución agitada de (R)-4-((1r,4r)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2g, 2,98 mmol) en DCM (20 mL) y MeOH (20 mL) se le agregó con lentitud HCl concentrado (20 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h a temperatura ambiente, y a la mezcla se le añadió H_2O (50 mL), y luego se ajustó el pH > 8 con $NaHCO_3$ sólido. La mezcla se extrajo con DCM (6 x 100 mL), la capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo (1,5 g, 88 por ciento). $[M + H]^+ = 571,3$.

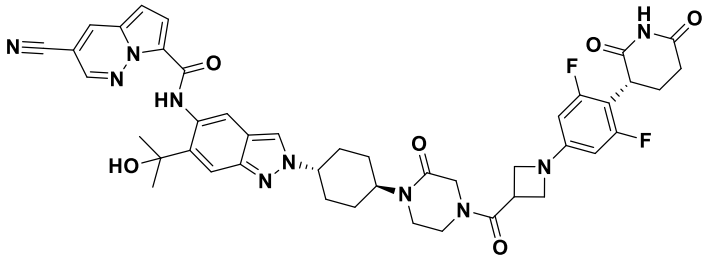
[1058] Paso 12: 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) azetidin-3-carbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il)) pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1059] A una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-((R)-3-metoximetil) piperazin-1-il) ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (50 mg, 0,0876 mmol), ácido (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) azetidin-3-carboxílico (34 mg, 0,1051 mmol) y DIEA (0,5 mL) en DCM (5 mL) se le añadió T_3P (7 gotas) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se apagó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el residuo crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 10:1 elución en gradiente) para proporcionar el producto, que se purificó aún más con una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución

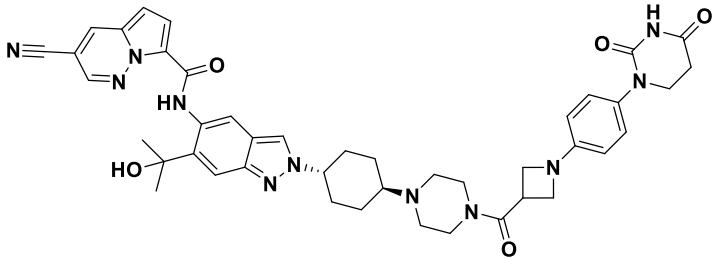
en gradiente) para la producción del producto deseado (36 mg, 47 por ciento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,56 - 4,22 (m, 2 H), 4,06 - 4,03 (m, 2 H), 3,94 - 3,84 (m, 4 H), 3,70 -3,59 (m, 1 H), 3,52 - 3,38 (m, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 3,12 - 2,74 (m, 4 H), 2,09 - 2,06 (m, 1 H), 1,96 - 1,88 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,50 - 1,43 (m, 2 H). [M + H] + = 877,7.

[1060] **Ejemplo 199:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)-2-oxopiperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1061] El compuesto del título (30 mg, 35 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 185. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,49 - 4,39 (m, 2 H), 4,05 - 4,03 (m, 5 H), 3,95 - 3,88 (m, 3 H), 3,69 -3,68 (m, 2 H), 3,59 - 3,58 (m, 1 H), 3,39 - 3,32 (m, 2 H), 2,81 - 2,74 (m, 1 H), 2,22 - 2,20 (m, 2 H), 2,07 - 2,02 (m, 3 H), 1,96 - 1,93 (m, 1 H), 1,86 - 1,75 (m, 4 H), 1,64 (s, 6 H). [M + H] + = 847,5.

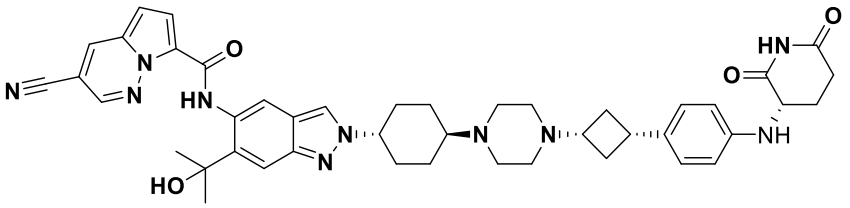
[1062] **Ejemplo 265:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)fenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1063] El compuesto del título (18 mg, 24 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,23 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,12 - 7,09 (m, 3 H), 6,45 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,56 - 4,41 (m, 1 H), 4,03 - 4,01 (m, 2 H), 3,87 - 3,82 (m, 4 H), 3,68 -3,66 (m, 3 H), 3,49 - 3,47 (m, 2 H), 2,67 - 2,63 (m, 3 H),

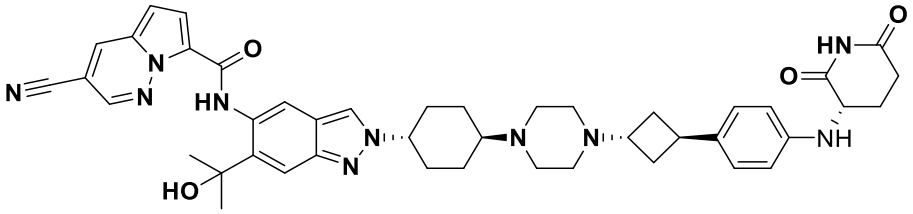
2,55 - 2,54 (m, 3 H), 2,19 - 2,17 (m, 3 H), 1,96 - 1,94 (m, 4 H), 1,63 (s, 6 H), 1,51 - 1,49 (m, 2 H). [M + H] $^{+}$ = 798,6.

[1064] **Ejemplo 273:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((1R, 3S)-3-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il))amino)fenil) ciclobutil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



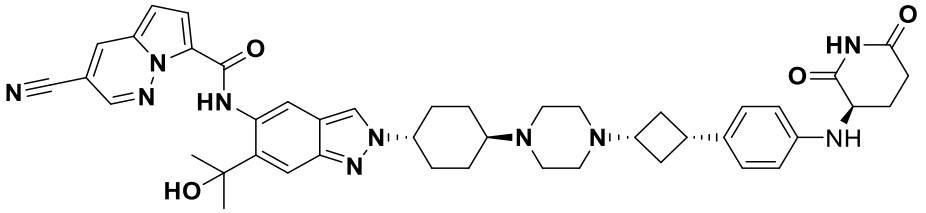
[1065] El compuesto del título (52 mg, 17 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,76 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10(d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 6,61(d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 5,67 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 4,43 - 4,40 (m, 1 H), 4,30 - 4,25 (m, 1 H), 2,96 - 2,93 (m, 1 H), 2,78 - 2,71 (m, 1 H), 2,64 - 2,55 (m, 7 H), 2,43- 2,25 (m, 6 H), 2,18 - 2,08 (m, 3 H), 1,97 - 1,84 (m, 5 H), 1,76 - 1,73 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,51 - 1,47 (m, 2 H). [M + H] $^{+}$ = 783,6.

[1066] **Ejemplo 274:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((1S, 3R)-3-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il))amino)fenil) ciclobutil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



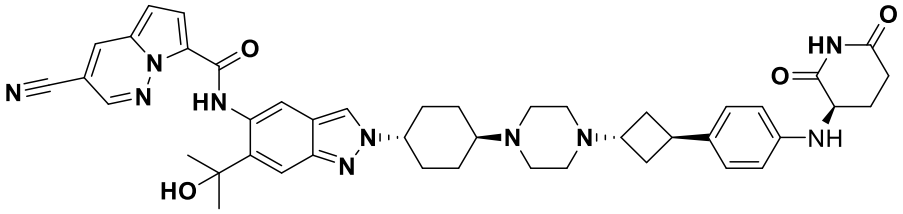
[1067] El compuesto del título (13 mg, 4,4 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,77 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 6,63 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 5,67 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 4,43 - 4,40 (m, 1 H), 4,30 - 4,25 (m, 1 H), 3,29 - 3,27 (m, 1 H), 2,82 - 2,71 (m, 2 H), 2,64 - 2,55 (m, 5 H), 2,43 - 2,23 (m, 6 H), 2,18 - 2,02 (m, 6 H), 1,96 - 1,84 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,51 - 1,47 (m, 2 H). [M + H] + = 783,6.

[1068] **Ejemplo 271:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((1S, 3S)-3-(4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))amino)fenil) ciclobutil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



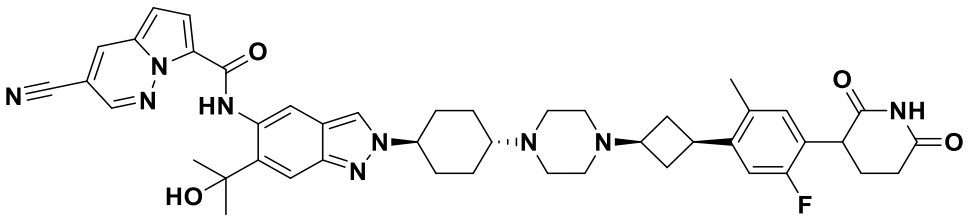
[1069] El compuesto del título (17 mg, 5,7 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,76 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 6,61 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 5,67 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 4,43 - 4,40 (m, 1 H), 4,30 - 4,25 (m, 1 H), 2,96 - 2,93 (m, 1 H), 2,78 - 2,71 (m, 1 H), 2,64 - 2,55 (m, 7 H), 2,43 - 2,25 (m, 6 H), 2,18 - 2,08 (m, 3 H), 1,97 - 1,84 (m, 5 H), 1,76 - 1,73 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,51 - 1,47 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 783,6.

[1070] **Ejemplo 272:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((1r,3r)-3-(4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))amino)fenil) ciclobutil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1071] El compuesto del título (4 mg, 1,3 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,77 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 6,63 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,43 - 4,40 (m, 1 H), 4,30 - 4,25 (m, 1 H), 3,29 - 3,27 (m, 1 H), 2,82 -2,71 (m, 2 H), 2,64 - 2,55 (m, 5 H), 2,43- 2,23 (m, 6 H), 2,18 - 2,02 (m, 6 H), 1,96 - 1,84 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,51 - 1,47 (m, 2 H). [M + H] + = 783,6.

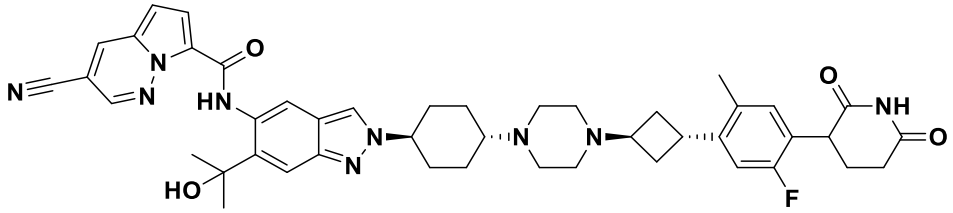
[1072] **Ejemplo 296:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((1s, 3S)-3-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-5-fluoro-2-metilfenil) ciclobutil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1073] El compuesto del título (34 mg, 76 por ciento) se preparó de una manera similar a la que

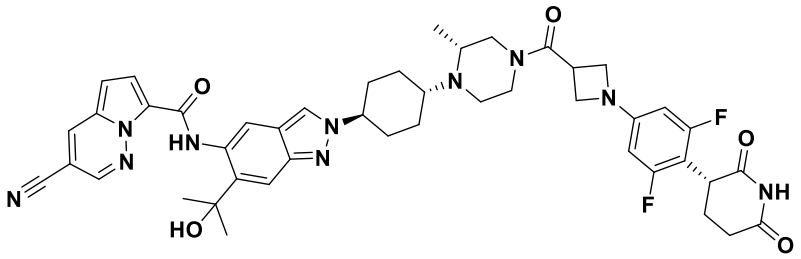
se describe en el ejemplo 290. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 4,43 - 4,40 (m, 1 H), 4,00 - 3,93 (m, 1 H), 3,20 - 3,17 (m, 3 H), 2,77 -2,71 (m, 3 H), 2,54 - 2,33 (m, 9 H), 2,20 - 2,12 (m, 6 H), 1,97 - 1,90 (m, 5 H), 1,83 - 1,79 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,51 - 1,47 (m, 2 H). [M + H] + = 800,7.

[1074] **Ejemplo 297:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((1r,3r)-3-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-5-fluoro-2-metilfenil) ciclobutil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1075] El compuesto del título (6 mg, 8 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,13 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 4,45 - 4,40 (m, 1 H), 3,97 - 3,94 (m, 1 H), 3,50 - 3,48(m, 3 H), 2,80 -2,70 (m, 2 H), 2,58 - 2,55 (m, 4 H), 2,41 - 2,31 (m, 6 H), 2,22 - 2,12 (m, 8 H), 1,99 - 1,91 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,52 - 1,45 (m, 2 H). [M + H] + = 800,7.

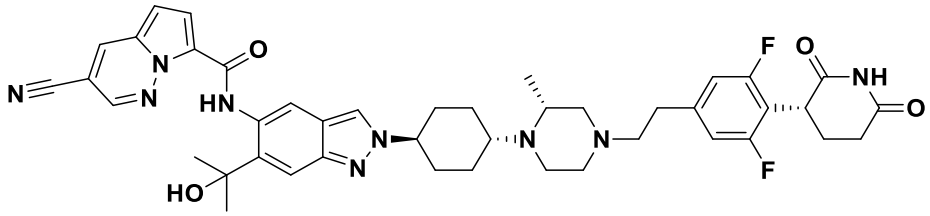
[1076] **Ejemplo 298:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)-2-metilpiperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



[1077] El compuesto del título (174 mg, 21 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 185. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,45 - 4,40 (m, 1 H), 4,03- 3,83 (m, 7 H), 3,48 - 3,42 (m, 1 H), 3,15 - 2,69 (m, 5 H), 2,65 -2,63 (m, 1 H), 2,36 - 2,26 (m, 1 H), 2,20 - 2,16 (m, 2 H), 2,09 - 1,87 (m, 5 H), 1,76 - 1,72 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,43 - 1,35 (m, 2

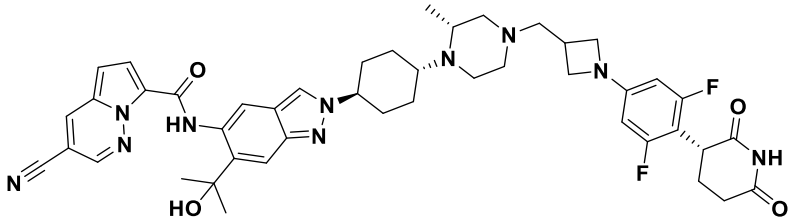
H), 1,07 - 1,03 (m, 3 H). [M + H] + = 847,7.

[1078] **Ejemplo 299:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenetil)-2-metil piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



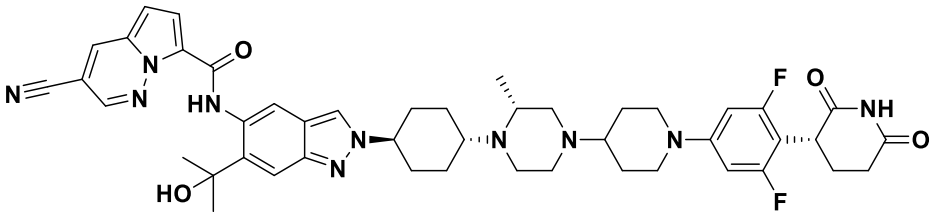
[1079] El compuesto del título (31 mg, 39 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 314. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,95 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,44 - 4,39 (m, 1 H), 4,22- 4,18 (m, 1 H), 2,91 - 2,72 (m, 8 H), 2,55 - 2,54 (m, 2 H), 2,46 -2,42 (m, 1 H), 2,20 - 2,07 (m, 4 H), 1,99 - 1,89 (m, 5 H), 1,74 - 1,70 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,44 - 1,38 (m, 2 H), 1,04 (d, J = 5,0Hz, 3 H). [M + H] + = 792,8.

[1080] **Ejemplo 300:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-((1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) azetidin-3-il))metil)-2-metilpiperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



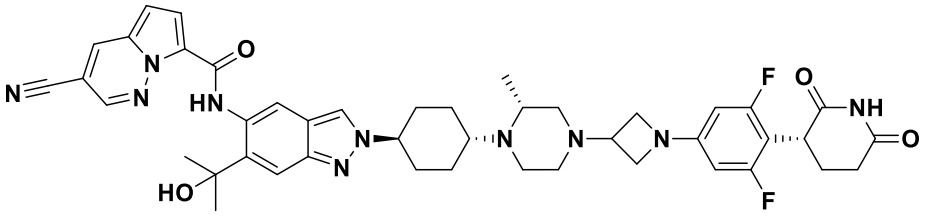
[1081] El compuesto del título (41 mg, 49 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 314. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,11 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,44 - 4,39 (m, 1 H), 4,05- 4,01 (m, 1 H), 3,94 - 3,91 (m, 2 H), 3,48 - 3,45 (m, 2 H), 2,93 -2,89 (m, 2 H), 2,80 - 2,62 (m, 5 H), 2,54 - 2,49 (m, 2 H), 2,41 - 2,36 (m, 1 H), 2,18 - 2,16 (m, 2 H), 2,10 - 2,01 (m, 3 H), 1,98 - 1,84 (m, 4 H), 1,76 - 1,71 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,43 - 1,35 (m, 2 H), 1,02 (d, J = 5,0 Hz, 3 H). [M + H] + = 833,7.

[1082] **Ejemplo 301:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) piperidin-4-il))-2-metilpiperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



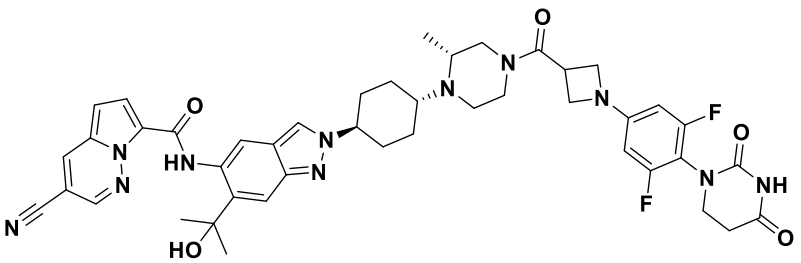
[1083] El compuesto del título (9 mg, 11 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 314. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,64 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,44 - 4,39 (m, 1 H), 4,05- 4,02 (m, 1 H), 3,81 - 3,79 (m, 2 H), 2,89 - 2,75 (m, 8 H), 2,54 -2,53 (m, 1 H), 2,40 - 2,30 (m, 2 H), 2,25 -1,87 (m, 9 H), 1,82 - 1,72 (m, 4 H), 1,63 (s, 6 H), 1,43 - 1,35 (m, 3 H), 1,02 (d, J = 5,0 Hz, 3 H). [M + H] + = 847,8.

[1084] **Ejemplo 302:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il))-2-metilpiperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



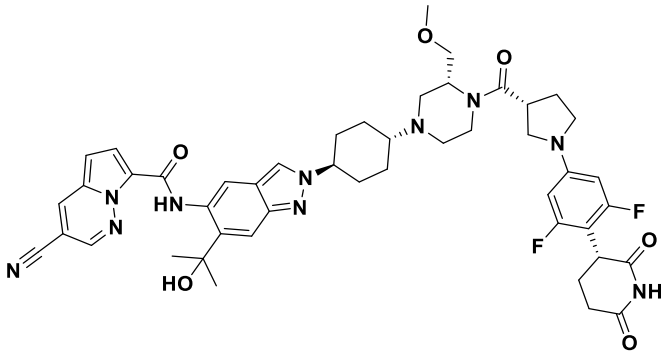
[1085] El compuesto del título (12 mg, 15 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 314. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,44 - 4,39 (m, 1 H), 4,05- 4,02 (m, 1 H), 3,92 - 3,89 (m, 2 H), 3,66 - 3,64 (m, 2 H), 3,24 -3,23 (m, 1 H), 2,90 - 2,59 (m, 6 H), 2,45 - 2,39 (m, 1 H), 2,20 - 2,15 (m, 2 H), 2,11 - 2,02 (m, 3 H), 1,95 - 1,90 (m, 3 H), 1,80 - 1,71 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,43 - 1,35 (m, 3 H), 1,02 (d, J = 5,0 Hz, 3 H). [M + H] + = 819,7.

[1086] **Ejemplo 303:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3,5-difluoro fenil)azetidin-3-carbonil)-2-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



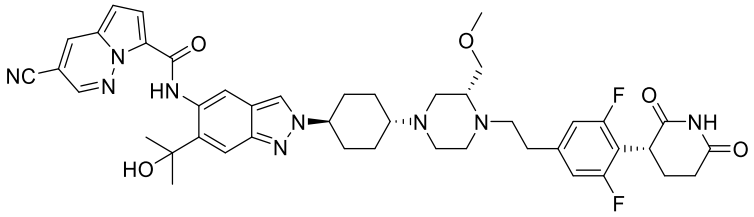
[1087] El compuesto del título (35 mg, 41 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 185. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,74 (s, 1 H), 4,44 - 4,40 (m, 1 H), 4,09 - 3,82 (m, 6 H), 3,61 - 3,58 (m, 2 H), 3,17 - 3,11 (m, 1 H), 2,96 -2,84 (m, 3 H), 2,74 - 2,2.64 (m, 3 H), 2,36 - 2,27 (m, 1 H), 2,19 - 2,15 (m, 2 H), 2,07 - 1,87 (m, 3 H), 1,80 - 1,71 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,41- 1,35 (m, 1 H), 1,02 (d, J = 5,0 Hz, 3 H). [M + H] + = 848,7.

[1088] **Ejemplo 313:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) pirrolidin-3-carbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il)) pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1089] El compuesto del título (31 mg, 40 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 185. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,23 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,58 - 3,84 (m, 1 H), 4,43 (t, J = 10,0Hz, 1 H), 4,27- 4,22 (m, 1 H), 4,04 - 4,00 (m, 1 H), 3,72 - 3,51 (m, 3 H), 3,45 -3,42 (m, 1 H), 3,30 - 3,20 (m, 8 H), 2,98 - 2,74 (m, 3 H), 2,45 - 2,39 (m, 1 H), 2,29 - 2,05 (m, 7 H), 1,95 - 1,90 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,52 - 1,45 (m, 2 H). [M + H] $^{+}$ = 891,5.

[1090] **Ejemplo 314:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenetil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida

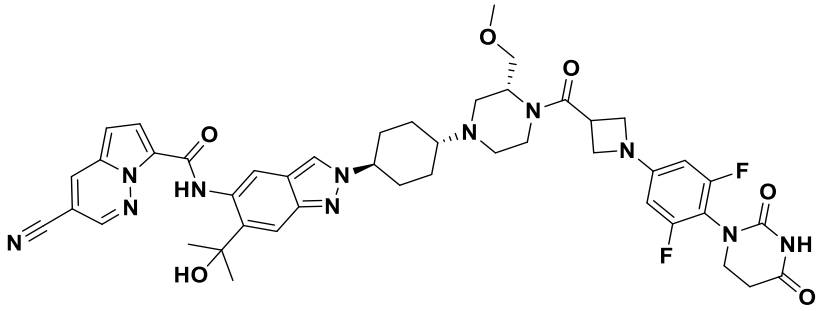


[1091] A una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-((R)-3-

(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (100 mg, 0,175 mmol) y (R)-2-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) acetaldehído (100 mg, 0,375 mmol) en DCE (30 mL) se le añadió $NaBH(Ac)_3$ (111 mg, 0,525 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ (disolvente saturado) y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó con una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para proporcionar el producto deseado (69 mg, 48 por ciento).

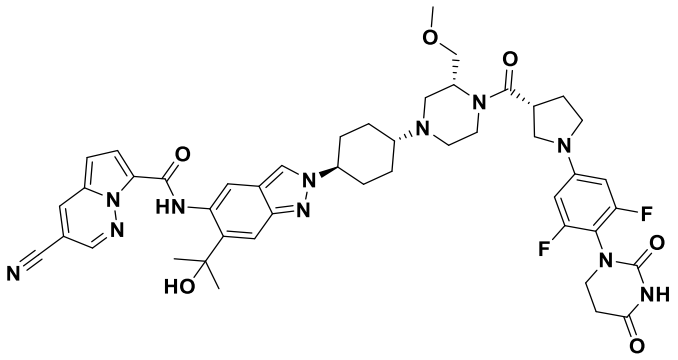
[1092] RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,95 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,48 - 4,43(m, 1 H), 4,22 - 4,18 (m, 1 H), 3,51 - 3,52 (m, 1 H), 3,33 - 3,25 (m, 5 H), 2,85 - 2,60 (m, 10 H), 2,43 -2,36 (m, 2 H), 2,17 - 2,07 (m, 4 H), 2,01 - 1,93 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,52 - 1,45 (m, 2 H). [M + H] + = 822,6.

[1093] **Ejemplo 315:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3,5-difluoro fenil)azetidin-3-carbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il) pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



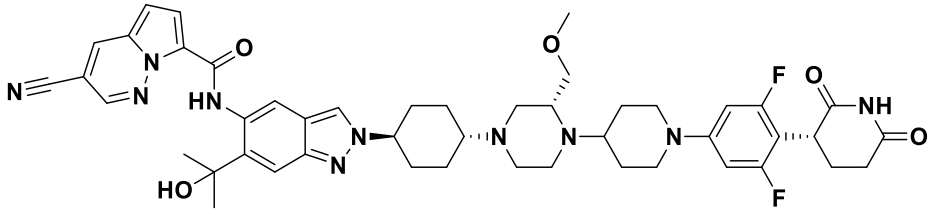
[1094] El compuesto del título (34 mg, 44 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 185. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,23 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,58 -4,22 (m, 1 H), 4,43 (t, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,07- 3,94 (m, 3 H), 3,88 - 3,85 (m, 2 H), 3,70 - 3,49 (m, 4 H), 3,45 -3,38 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,14 - 2,80 (m, 3 H), 2,69- 2,67 (m, 2 H), 2,47 - 2,17 (m, 5 H), 1,97 - 1,88 (m, 4 H), 1,63 (s, 6 H), 1,51 - 1,43 (m, 2 H). [M + H] + = 878,5.

[1095] **Ejemplo 316:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-((R)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3,5-difluoro fenil)pirrolidin-3-carbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il) pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



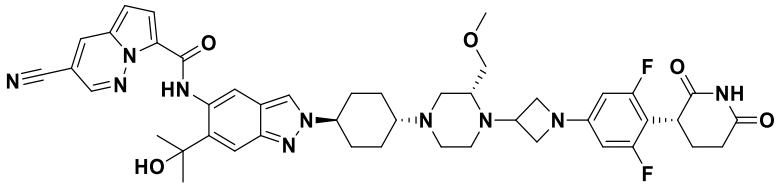
[1096] El compuesto del título (26 mg, 33 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 185. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,48 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,32 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,58 - 4,23 (m, 1 H), 4,43 (t, J = 10,0 Hz, 1 H), 3,87- 3,51 (m, 6 H), 3,47 - 3,19 (m, 7 H), 2,98 - 2,80 (m, 2 H), 2,70 -2,67(m, 2 H), 2,48 - 2,39 (m, 1 H), 2,29 - 2,07 (m, 5 H), 1,95 - 1,90 (m, 4 H), 1,63 (s, 6 H), 1,52 - 1,44 (m, 2 H). [M + H] + = 892,5.

[1097] **Ejemplo 317:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) piperidin-4-il))-3-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



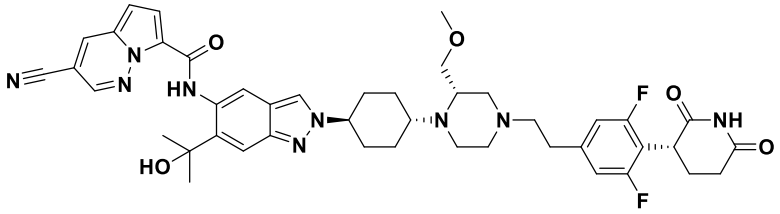
[1098] El compuesto del título (7 mg, 9 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 314. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,87(s, 1 H), 8,93 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,44 - 4,39 (m, 1 H), 4,06 - 4,02 (m, 1 H), 3,80 - 3,78 (m, 2 H), 3,54 - 3,51 (m, 1 H), 3,40 - 3,38 (m, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 2,82 - 2,58 (m, 8 H), 2,44 - 2,35 (m, 4 H), 2,17 - 2,05 (m, 3 H), 1,95 - 1,92 (m, 5 H), 1,83 - 1,81 (m, 1 H), 1,63 - 1,50 (m, 8 H), 1,48 - 1,36 (m, 3 H). [M + H]+ = 877,4.

[1099] **Ejemplo 318:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il))-3-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



[1100] El compuesto del título (11 mg, 15 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 314. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,13 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,44 - 4,39 (m, 1 H), 4,05 - 4,01 (m, 1 H), 3,95 - 3,88 (m, 2 H), 3,71 - 3,64 (m, 2 H), 3,60 - 3,58 (m, 1 H), 3,51 - 3,48 (m, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 2,80 - 2,74 (m, 1 H), 2,68 - 2,67 (m, 2 H), 2,59 - 2,48 (m, 5 H), 2,41 - 2,33 (m, 2 H), 2,18 - 2,06 (m, 3 H), 1,95 - 1,92 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,48 - 1,43 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 849,3.

[1101] **Ejemplo 325:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenetil)-2-(metoxi metil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida

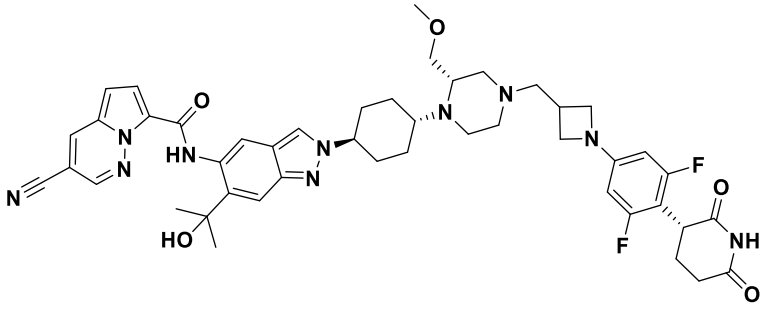


[1102] A una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1S,4r)-4-((S)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (100 mg, 0,175 mmol) y (R)-2-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) acetaldehído (100 mg, 0,375 mmol) en DCE (30 mL) se le añadió $NaBH(Ac)_3$ (111 mg, 0,525 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con $NaHCO_3$ (disolvente saturado) y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó con una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para proporcionar el producto deseado (46 mg, 31,9 por ciento).

[1103] RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,94 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,44 - 4,39 (m, 1 H), 4,21 - 4,18 (m, 1 H), 3,52 - 3,49 (m, 1 H), 3,36 -3,35 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 2,83 - 2,71 (m, 6 H), 2,63 - 2,54 (m, 4 H), 2,48 - 2,45 (m, 1 H), 2,25 - 2,09 (m, 5 H), 2,01 - 1,90 (m, 4 H), 1,80 - 1,78 (m, 1 H), 1,68 - 1,60 (m, 7 H), 1,41 - 1,39 (m, 1 H). [M + H] + = 822,7.

[1104] **Ejemplo 326:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-((1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-

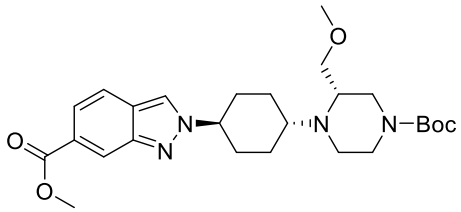
difluorofenil)azetidin-3-il))metil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



[1105] El compuesto del título (74 mg, 49 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 325. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,44 - 4,39 (m, 1 H), 4,04 - 4,01 (m, 1 H), 3,94 - 3,91 (m, 2 H), 3,51 -3,46 (m, 3 H), 3,35 - 3,32 (m, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 2,83 - 2,71 (m, 5 H), 2,62 - 2,54 (m, 4 H), 2,48 - 2,43 (m, 1 H), 2,17 - 2,16 (m, 3 H), 2,08 - 1,87 (m, 6 H), 1,78 - 1,76 (m, 1 H), 1,70- 1,63 (m, 7 H), 1,43 - 1,36 (m, 1 H). [M + H] + = 863,6.

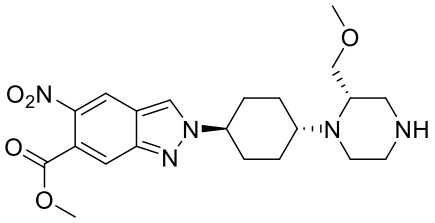
[1106] Este el compuesto también se podría sintetizar de otra manera.

[1107] Paso 1: 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



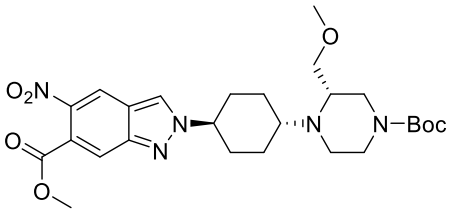
[1108] A una solución de 4-formil-3-nitrobenzoato de metilo (6,4 g, 30,5 mmol) en propan-2-ol (100 mL) se le añadió (S)-4-((1r,4s)-4-aminociclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (10,0 g, 30,5 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 80 °C bajo N_2. A la solución anterior se le añadió tri-n-butilfosfano (18,5 g, 91,5 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a 80 °C bajo N_2. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purgó con éter de petróleo (200 mL) y se filtró. El sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el producto (10,5 g, 70,5 por ciento). [M + H] $^+$ = 487,3.

[1109] Paso 2: 2-((1S,4r)-4-((S)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



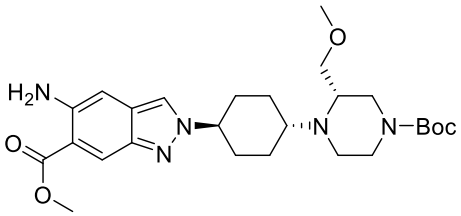
[1110] A una solución de 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (10,5 g, 21,5 mmol) en H_2SO_4 concentrado (40 mL) se le agregó con lentitud $NaNO_3$ (2,1 g, 32,3 mmol) por lotes a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se apagó con agua helada, luego se ajustó a un pH de 9 con una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto (9 g, 97,0 por ciento), que se utilizó sin purificación adicional. $[M + H]^+ = 432,2$.

[1111] Paso 3: 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[1112] A una solución de 2-((1S,4r)-4-((S)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (9 g, 20,8 mmol) en DCM (100 mL) se le añadió DIEA (5,4 g, 41,6 mmol) y $(Boc)_2O$ (5,4 g, 24,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 300 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 30:1) para obtener el producto (7,7 g, 70 por ciento). $[M + H]^+ = 532,2$

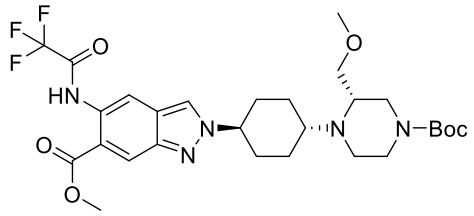
[1113] Paso 4: 5-amino-2-((1S,4r)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[1114] A una solución de 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (7,7 g, 14,5 mmol) en MeOH (100 mL) y agua (20 mL) se le añadieron NH_4Cl (3,9 g, 72,5 mmol) y polvo de Fe (4,1 g, 72,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 70 °C. La mezcla se enfrió hasta la

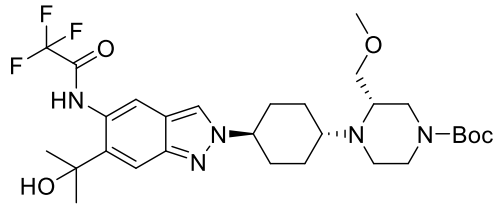
temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 15:1) para proporcionar el producto (6,0 g, 82 por ciento). [M + H]+ = 502,3.

[1115] Paso 5: 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



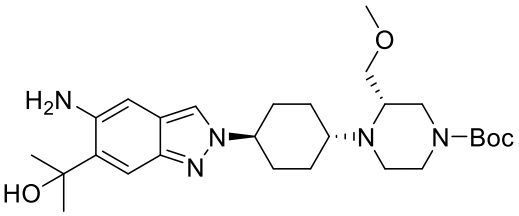
[1116] A una solución de 5-amino-2-((1S,4r)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (6,0 g, 11,95 mmol) en DCM (100 mL) se le añadió $(CF_3CO)_2O$ (3,0 g, 14,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 30:1) para la producción del producto (6,5 g, 91 por ciento). [M + H]+ = 598,3

[1117] Paso 6: (S)-4-((1r,4s)-4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il) ciclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



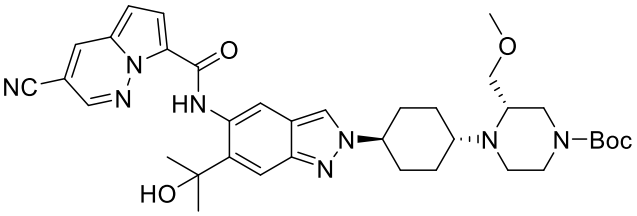
[1118] A una solución de 2-((1S,4r)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (6,5 g, 10,87 mmol) y LiCl (1,8 g, 43,48 mmol) en THF (100 mL) se le añadió MeMgBr gota a gota en THF (3,2 M, 27 mL, 86,96 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla se apagó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó en una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar el producto (6 g, 92 por ciento). [M + H]+ = 598,3

[1119] Paso 7: (S)-4-((1r,4s)-4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-(metoximetil) piperazin-1-carboxilato de terbutilo



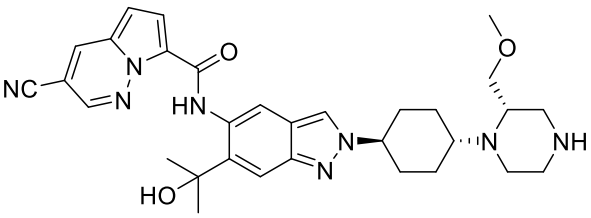
[1120] A una solución de (S)-4-((1r,4s)-4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (6,0 g, 10,0 mmol) en MeOH (50 mL) se le añadió NaOH gota a gota en H_2O (2,0 M, 50 mL, 100 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a 70 °C. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó en una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar el producto (5,0 g, 99,5 por ciento). [M + H]+ = 502,3

[1121] Paso 8: (S)-4-((1r,4s)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



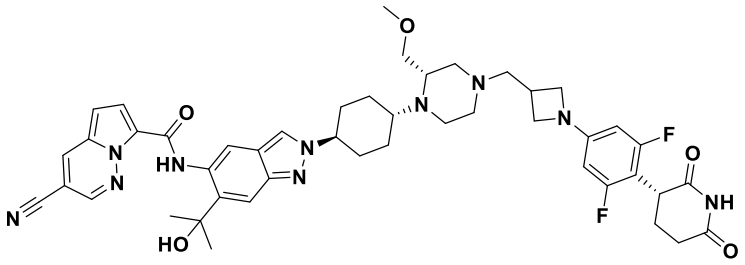
[1122] A una solución agitada de ácido 3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxílico (744 mg, 3,98 mmol) y (S)-4-((1r,4s)-4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2,5 g, 4,98 mmol) en DMF (210 mL) se le añadieron HATU (2,84 g, 7,47 mmol) y DIEA (1,3 g, 9,96 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Luego, la solución se diluyó con EA (200 mL), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó con Combi-Flash (columna de sílice, 20 g, DCM:MeOH = 20:1) para la producción del producto (3,0 g, 89,8 por ciento). [M + H]+ = 671,4.

[1123] Paso 9: 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1S,4r)-4-((S)-2-(metoximetil)piperazin-1-il) ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



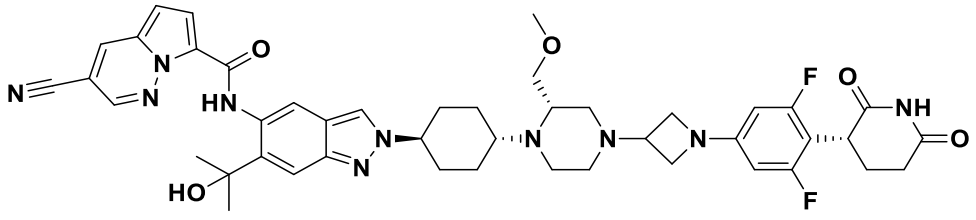
[1124] A una solución agitada de (S)-4-((1r,4s)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (3,0 g, 4,47 mmol) en DCM (40 mL) y MeOH (40 mL) se le agregó con lentitud HCl concentrado (40 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y a la mezcla se le añadió H_2O (100 mL), y luego se ajustó el pH > 8 con $NaHCO_3$ sólido. La mezcla se extrajo con DCM (6 x 200 mL), la capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo (2,3 g, 90,2 por ciento). [M + H]+ = 571,3.

[1125] Paso 10: 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-((1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) azetidin-3-il))metil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il)) pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1126] Una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1S,4r)-4-((S)-2-(metoximetil)piperazin-1-il) ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (1,5 g, 2,63 mmol) y (R)-1-(4-(2,6-dioxo piperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbaldehído (CAS: 2873368-99-9, que se obtiene de la misma manera que se describe en la Publicación de la Solicitud Internacional de Patente No. WO 2022012622A1) (972 mg, 3,156 mmol) en DCE (50 mL) a temperatura ambiente durante 0,5 horas, y luego se agregó NaBH $(OAc)_3$ (836 mg, 3,945 mmol) en porciones. La solución se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. Luego la mezcla se purificó con Combi-Flash (columna de sílice, 80 g, DCM:MeOH = 10:1) para la producción del producto (1,6 g, 70,5 por ciento). [M + H]+ = 863,6.

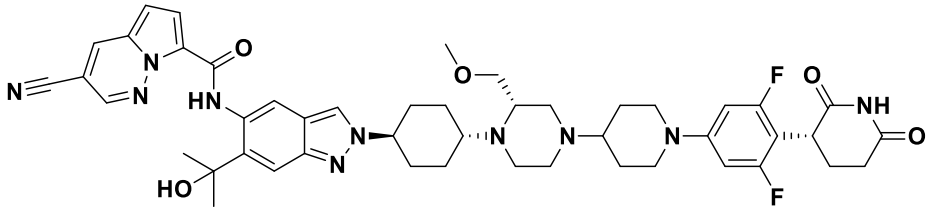
[1127] **Ejemplo 327:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il))-2-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1128] El compuesto del título (47 mg, 32 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 325. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,94

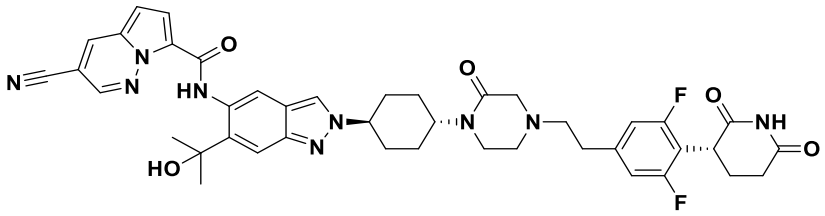
(d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,13 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,42 - 4,39 (m, 1 H), 4,05 - 4,01 (m, 1 H), 3,92 - 3,90 (m, 2 H), 3,64 -3,61 (m, 2 H), 3,54 - 3,52 (m, 1 H), 3,36 - 3,21 (m, 6 H), 2,84 - 2,74 (m, 4 H), 2,57 - 2,51 (m, 3 H), 2,15 - 1,90 (m, 9 H), 1,79 - 1,75 (m, 1 H), 1,68 - 1,63 (m, 7 H), 1,43 - 1,40 (m, 1 H). [M + H] + = 849,6.

[1129] **Ejemplo 328:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)piperidin-4-il))-2-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



[1130] El compuesto del título (4 mg, 3 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 325. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,43 - 4,39 (m, 1 H), 4,05 - 4,03 (m, 1 H), 3,82 - 3,76 (m, 2 H), 3,52 -3,50 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 2,79 - 2,64 (m, 8 H), 2,52 - 2,51 (m, 1 H), 2,44 - 2,42 (m, 1 H), 2,34 - 2,28 (m, 2 H), 2,19 - 2,15 (m, 3 H), 2,08 - 1,89 (m, 5 H), 1,82 - 1,76 (m, 3 H), 1,69 - 1,63 (m, 7 H), 1,42 - 1,39 (m, 3 H). [M + H] $^+$ = 877,8.

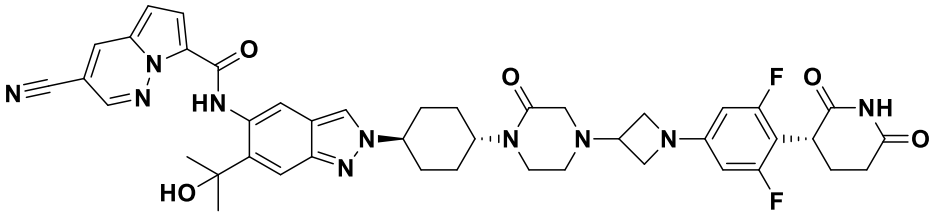
[1131] **Ejemplo 334:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenetil)-2-oxo piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1132] El compuesto del título (11 mg, 14 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 314. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,95 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,74 (s, 1 H), 4,50 - 4,36 (m, 2 H), 4,22 - 4,18 (m, 1 H), 3,27 - 3,25 (m, 2 H), 3,10 (s, 2 H), 2,81 - 2,78 (m, 3 H), 2,72 - 2,70 (m, 2 H), 2,64 - 2,61 (m, 2 H), 2,55 - 2,53 (m, 1 H), 2,21 - 1,99 (m, 6 H), 1,85 - 1,81 (m, 2 H), 1,72 - 1,70 (m, 2 H), 1,64 (s, 6 H). [M + H] $^+$ =792,6.

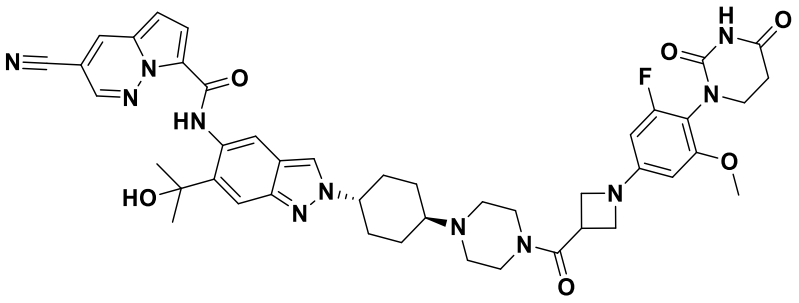
[1133] **Ejemplo 335:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-

difluorofenil)azetidin-3-il))-2-oxopiperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



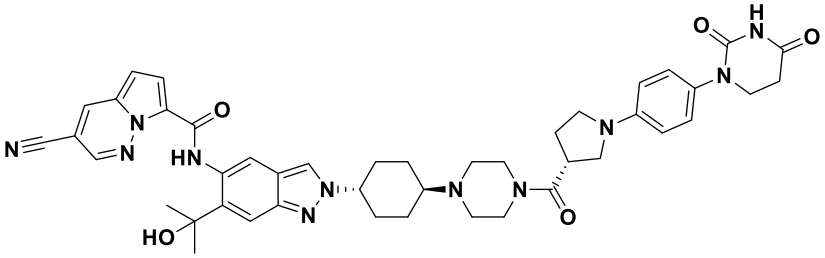
[1134] El compuesto del título (19 mg, 23 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 314. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,50 - 4,37 (m, 2 H), 4,05 - 4,02 (m, 1 H), 3,95 - 3,92 (m, 2 H), 3,73-3,70 (m, 2 H), 3,41 - 3,36 (m, 1 H), 3,30 - 3,28 (m, 3 H), 3,06 (s, 2 H), 2,82 - 2,74 (m, 1 H), 2,66 - 2,64 (m, 2 H), 2,21 - 2,19 (m, 2 H), 2,09 - 2,01 (m, 3 H), 1,95 - 1,93 (m, 1 H), 1,87 - 1,80 (m, 2 H), 1,73 - 1,73 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H). [M + H] $^+$ = 819,6.

[1135] **Ejemplo 210:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3-fluoro-5-metoxi fenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



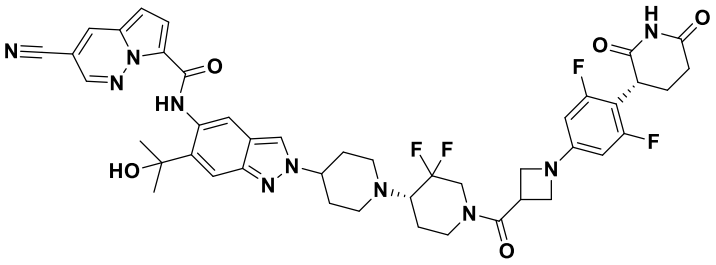
[1136] El compuesto del título (20 mg, 31 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,31 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 5,93 (s, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,49 - 4,38 (m, 1 H), 4,11 - 4,01 (m, 2 H), 3,97 - 3,91 (m, 2 H), 3,90 - 3,67 (m, 5 H), 3,59 - 3,39 (m, 5 H), 2,66 - 2,61 (m, 2 H), 2,58 - 2,53 (m, 3 H), 2,39 - 2,29 (m, 2 H), 2,21 - 2,14 (m, 2 H), 2,01 - 1,89 (m, 4 H), 1,63 (s, 6 H), 1,53 - 1,45 (m, 2 H). [M + H]+ = 846,2.

[1137] **Ejemplo 263:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)fenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



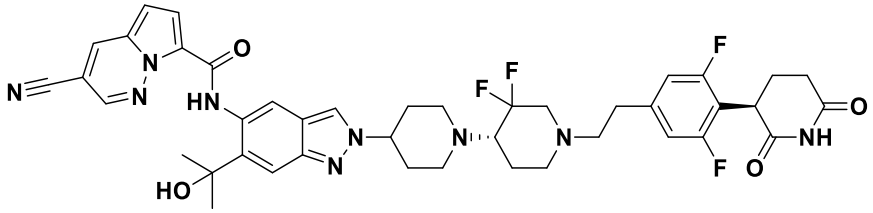
[1138] El compuesto del título (30 mg, 37 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,21 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,13 - 7,06 (m, 3 H), 6,54 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,50 - 4,37 (m, 1 H), 3,67 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,59 - 3,54 (m, 2 H), 3,54 - 3,42 (m, 4 H), 3,36 - 3,33 (m, 3 H), 3,30 - 3,24 (m, 3 H), 2,68 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 2,61 - 2,55 (m, 2 H), 2,22 - 2,14 (m, 3 H), 2,14 - 2,06 (m, 1 H), 2,01 - 1,89 (m, 4 H), 1,63 (s, 6 H), 1,56 - 1,43 (m, 2 H). [M + H] + = 812,7.

[1139] **Ejemplo 287:** 3-ciano-N-(2-((S)-1'-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)-3', 3'-difluoro-[1, 4 '-bipiperidin]-4-il))-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



[1140] A una solución de (S)-3-ciano-N-(2-(3', 3'-difluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (56 mg, 0,1 mmol) y ácido (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carboxílico (32 mg, 0,1 mmol) en DCM (5 mL) se le añadieron DIPEA (129 mg, 1 mmol) y T_3P en EA (50 por ciento, 128 mg, 0,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua (5 mL) y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó con una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para proporcionar el producto deseado (55 mg, 63 por ciento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 6,18 (t, J = 11,0 Hz, 2 H), 4,64 - 4,41 (m, 2 H), 4,12 - 4,01 (m, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 3,84 - 3,70 (m, 1 H), 3,50 - 3,38 (m, 2 H), 3,29 - 2,95 (m, 6 H), 2,83 - 2,71 (m, 3 H), 2,13 - 2,04 (m, 4 H), 1,97 - 1,90 (m, 1 H), 1,89 - 1,82 (m, 1 H), 1,63 (s, 6 H), 1,57 - 1,43 (m, 1 H). [M-17] + = 851,6.

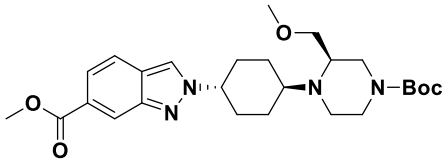
[1141] **Ejemplo 339:** 3-ciano-N-(2-((S)-1'-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenetil)-3', 3'-difluoro-[1, 4 '-bipiperidin]-4-il))-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1142] A una solución de (S)-3-ciano-N-(2-(3', 3'-difluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (56 mg, 0,1 mmol) y (R)-2-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) acetaldehído (30 mg, 0,11 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió STAB (106 mg, 0,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se purificó con una TLC de preparación (DCM:MeOH = 8: 1) para proporcionar el producto deseado (21 mg, 26 por ciento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,94 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,49 - 4,39 (m, 1 H), 4,20 (dd, J = 12,5, 5,0 Hz, 1 H), 3,18 - 3,06 (m, 3 H), 3,04 - 2,98 (m, 1 H), 2,96 - 2,86 (m, 1 H), 2,81 - 2,73 (m, 4 H), 2,67 - 2,60 (m, 2 H), 2,57 - 2,52 (m, 2 H), 2,37 - 2,25 (m, 1 H), 2,21 - 2,03 (m, 6 H), 2,02 - 1,95 (m, 1 H), 1,87 - 1,73 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H). $[M + H]^+$ = 814,6.

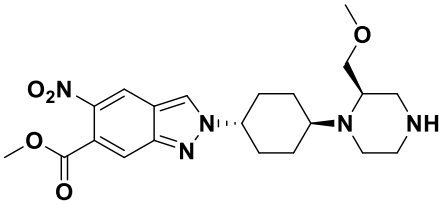
[1143] **Ejemplo 184:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida

[1144] Paso 1: 2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



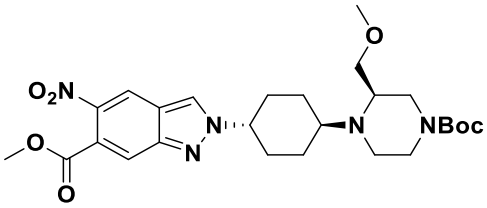
[1145] A una solución de 4-formil-3-nitrobenzoato de metilo (3,2 g, 15,3 mmol) en propan-2-ol (100 mL) se le añadió (R)-4-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (5,0 g, 15,3 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 80 °C bajo N_2. A la solución anterior se le añadió tributilfosfano (9,3 g, 46 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C bajo N_2. La mezcla se concentró al vacío hasta la sequedad y se le añadió PE (100 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto (5,9 g, 80 por ciento). $[M + H]^+$ = 487,6.

[1146] Paso 2: 2-((1r,4r)-4-((R)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



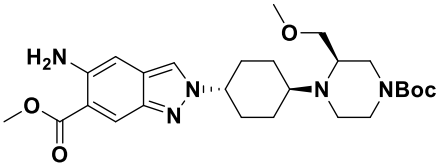
[1147] A una solución de 2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (5,9 g, 12,3 mmol) en H_2SO_4 concentrado (60 mL) se le añadió con lentitud $NaNO_3$ (2,12 g, 24,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se apagó con agua helada, luego se ajustó a un pH de 9 con una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM (50 mL × 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto (5,8 g, crudo), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. $[M + H]^+ = 432,5$.

[1148] Paso 3: 2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[1149] A una solución de 2-((1r,4r)-4-((R)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (5,8 g, crudo) en DCM (50 mL) se le añadieron DIPEA (3,5 g, 27 mmol) y Boc_2O (3,43 g, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el producto (9 g, crudo), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. $[M + H]^+ = 532,5$.

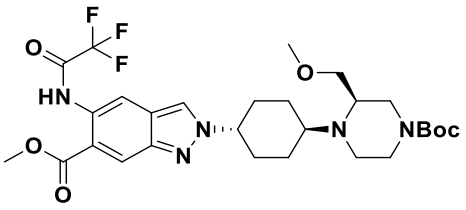
[1150] Paso 4: 5-amino-2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[1151] A una solución de 2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (9 g, crudo) en MeOH (50 mL) y agua (10 mL) se le añadió NH_4Cl (7,2 g, 135 mmol) y polvo de Fe (3,8 g, 68 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 70 °C. La mezcla se enfrió hasta la temperatura

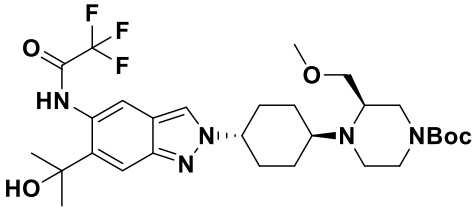
ambiente y se concentró al vacío para proporcionar el producto (11 g, crudo), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. $[M + H]^+ = 502,5$.

[1152] Paso 5: 2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



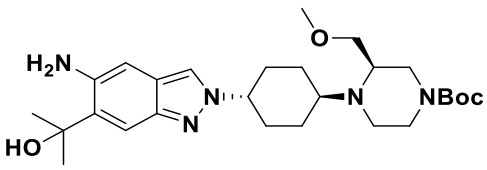
[1153] A una solución de 5-amino-2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (11 g, crudo) en DCM (50 mL) se le añadió $(CF_3CO)_2O$ (4,25 g, 20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 30: 1) para obtener el producto (4,36 g, 66 por ciento). $[M + H]^+ = 598,4$.

[1154] Paso 6: (R)-4-((1r,4r)-4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il) ciclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[1155] A una solución de 2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (4,36 g, 7,3 mmol) y LiCl (1,57 g, 36,5 mmol) en THF (40 mL) se le añadió MeMgBr gota a gota en THF (1 M, 75 mL, 75 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se apagó con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó en una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 10: 1) para proporcionar el producto (5,1 g, crudo). $[M + H]^+ = 598,4$.

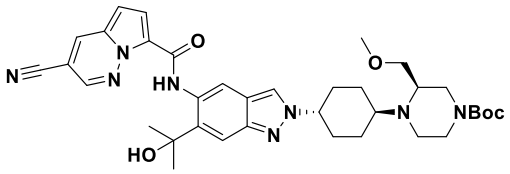
[1156] Paso 7: (R)-4-((1r,4r)-4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-(metoximetil) piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[1157] Una solución de (R)-4-((1r,4r)-4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-

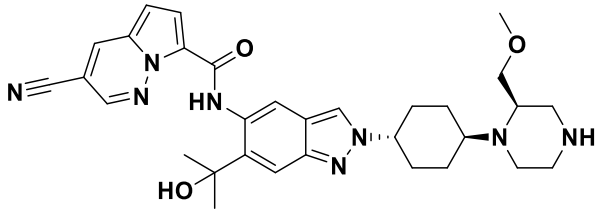
2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (5,1 g, 8,5 mmol) y NaOH (50 mL, 2 N, 100 mmol) en EtOH (100 mL) se agitó durante 2 horas a 80 °C. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó en una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar el producto (1,87 g, 44 por ciento). $[M + H]^+ = 502,5$.

[1158] Paso 8: (R)-4-((1r,4r)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



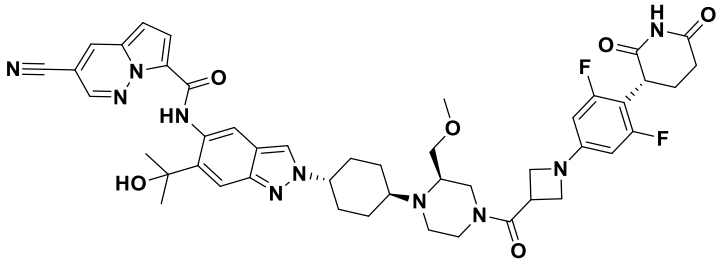
[1159] A una solución de (R)-4-((1r,4r)-4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (1,87 g, 3,7 mmol) y ácido 3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxílico (0,7 g, 3,7 mmol) en DCM (25 mL) se le añadieron DIPEA (0,96 g, 7,4 mmol) y HATU (1,4 g, 3,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 90:10) para proporcionar el producto (2,45 g, 98 por ciento). $[M + H]^+ = 691,7$.

[1160] Paso 9: 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-((R)-2-(metoximetil)piperazin-1-il) ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



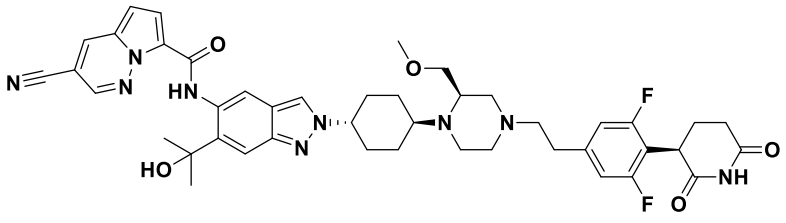
[1161] A una solución de (R)-4-((1r,4r)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxi propan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (2,45 g, 3,65 mmol) en DCM (20 mL) y MeOH (20 mL) se le añadió HCl concentrado (20 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla se apagó con una solución saturada de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto (1,78 g, 85 por ciento). $[M + H]^+ = 571,4$.

[1162] Paso 10: 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) azetidin-3-carbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il)) pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1163] A una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-((R)-2-(metoximetil) piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (57 mg, 0,1 mmol) y ácido (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carboxílico (32 mg, 0,1 mmol) en DCM (5 mL) se le añadieron DIPEA (129 mg, 1 mmol) y T_3P en EA (50 por ciento, 128 mg, 0,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua (5 mL) y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó con una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para proporcionar el producto deseado (30 mg, 34 por ciento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,17 (dd, J = 11,5, 4,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,49 - 4,39 (m, 1 H), 4,10 - 3,98 (m, 3 H), 3,96 - 3,88 (m, 2 H), 3,86 - 3,66 (m, 2 H), 3,54 - 3,41 (m, 2 H), 3,33 (s, 1 H), 3,30 - 3,28 (m, 2 H), 3,23 - 3,00 (m, 2 H), 2,87 - 2,74 (m, 4 H), 2,55 - 2,52 (m, 2 H), 2,46 (s, 1 H), 2,23 - 2,13 (m, 2 H), 2,12 - 1,90 (m, 5 H), 1,86 - 1,77 (m, 1 H), 1,68 - 1,58 (m, 7 H), 1,46 - 1,36 (m, 1 H). [M + H] + = 877,6.

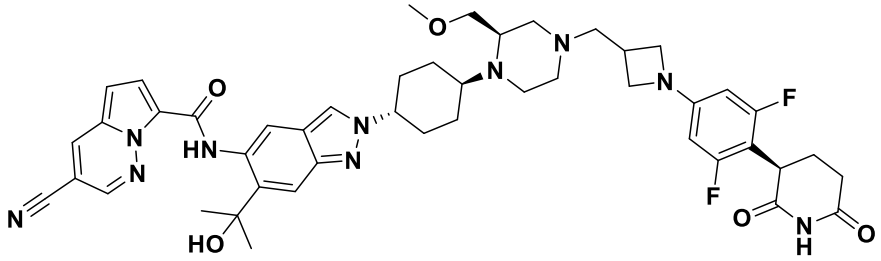
[1164] **Ejemplo 321:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenetil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1165] A una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-((R)-2-(metoximetil)piperazin-1-il) ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (57 mg, 0,1 mmol) y (R)-2-(4-(2,6-dioxo piperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)acetaldehído (27 mg, 0,1 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió STAB (106 mg, 0,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua (5 mL) y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó con una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-

18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para proporcionar el producto deseado (34 mg, 41 por ciento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,94 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,47 - 4,34 (m, 1 H), 4,20 (dd, J = 12,5, 5,0 Hz, 1 H), 3,50 (dd, J = 9,5, 4,5 Hz, 1 H), 3,37 - 3,35 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 2,86 - 2,80 (m, 2 H), 2,79 - 2,70 (m, 3 H), 2,62 - 2,52 (m, 4 H), 2,49 - 2,44 (m, 2 H), 2,28 - 2,08 (m, 5 H), 2,05 - 1,94 (m, 3 H), 1,93 - 1,86 (m, 1 H), 1,83 - 1,75 (m, 1 H), 1,70 - 1,58 (m, 7 H), 1,45 - 1,36 (m, 1 H). [M + H] + = 822,7.

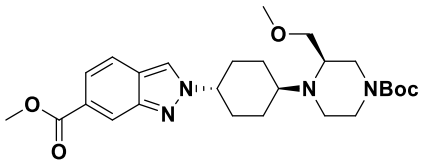
[1166] **Ejemplo 322:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-((1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) azetidin-3-il))metil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il)) pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1167] El compuesto del título (55 mg, 64 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 321. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 2 H), 7,72 (d, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,15 - 6,09 (m, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,47 - 4,38 (m, 1 H), 4,02 (dd, J = 12,5, 5,0 Hz, 1 H), 3,92 (dd, J = 13,5, 7,5 Hz, 2 H), 3,57 - 3,44 (m, 4 H), 3,28 (s, 3 H), 2,94 - 2,87 (m, 1 H), 2,84 - 2,77 (m, 2 H), 2,75 - 2,71 (m, 1 H), 2,62 - 2,54 (m, 5 H), 2,47 - 2,41 (m, 1 H), 2,20 - 2,13 (m, 3 H), 2,11 - 2,04 (m, 2 H), 2,02 - 1,88 (m, 4 H), 1,80 - 1,74 (m, 1 H), 1,69 - 1,60 (m, 7 H), 1,46 - 1,34 (m, 1 H). [M + H] + = 863,7.

[1168] Este compuesto también se podría sintetizar de otra manera.

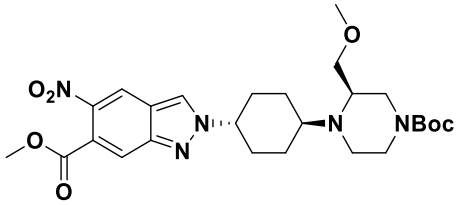
[1169] <u>Paso 1</u>: 2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[1170] A una solución de 4-formil-3-nitrobenzoato de metilo (33,2 g, 158 mmol) en propan-2-ol (500 mL) se le añadió (R)-4-((1r,4r)-4-aminociclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (50 g, 158 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas a 80 °C bajo N_2. A la solución anterior se le añadió tri-n-butil fosfano (95,3 g, 472 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a 80 °C bajo

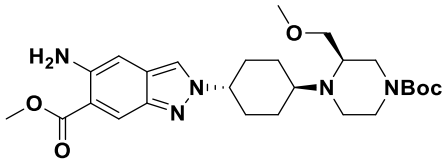
N_2. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purgó con éter de petróleo (800 mL) y se filtró. El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto (55 g, 71,4 por ciento). $[M + H]^+ = 487,4$.

[1171] Paso 2: 2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



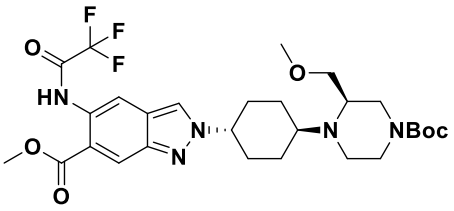
[1172] A una solución de 2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (55 g, 113 mmol) en H_2SO_4 concentrado (200 mL) se le añadió con lentitud $NaNO_3$ (15 g, 174 mmol) por lotes a 0 °C. La mezcla se agitó durante 3 horas a 0 °C. La mezcla se apagó con agua helada, luego se ajustó a un pH de 8 con una solución saturada de Na_2CO_3. A continuación, se le añadieron DCM (500 mL), DIPEA (29,2 g, 226 mmol) y Boc_2O (24,6 g, 113 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y se extrajo con DCM (3 x 500 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto (58 g, 96,4 por ciento), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. $[M + H]^+ = 532,5$.

[1173] Paso 3: 5-amino-2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



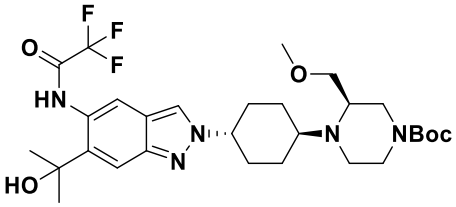
[1174] A una solución de 2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (58 g, 109 mmol) en MeOH (100 mL) y THF (100 mL) se le añadió Pd/C (5,8 g, 10 por ciento en peso) bajo H_2. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto (55 g, 99,9 por ciento), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. $[M + H]^+ = 502,5$.

[1175] Paso 4: 2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



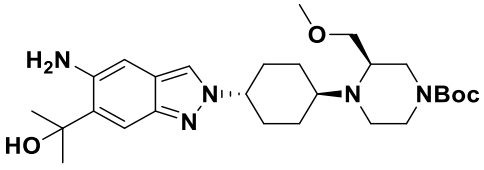
[1176] A una solución de 5-amino-2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (55 g, 109 mmol) en DCM (500 mL) se le añadieron DIPEA (16,9 g, 130 mmol) y $(CF_3CO)_2O$ (25,2 g, 120 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se lavó con $NaHCO_3$ sat. (500 mL) y salmuera (500 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto (70 g, crudo), que se utilizó sin purificación adicional. $[M + H]^+ = 598,5$.

[1177] Paso 5: (R)-4-((1r,4r)-4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il) ciclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[1178] A una solución de 2-((1r,4r)-4-((R)-4-(ter-butoxicarbonil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (70 g, 109 mmol) y LiCl (23 g, 547 mmol) en THF (800 mL) se le añadió MeMgBr gota a gota en MeTHF (3 M, 184 mL, 552 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla se enfrió con una solución de NH_4Cl y se extrajo con DCM (3 × 500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 100: 1 a 1:100) para proporcionar el producto (45 g, 75,4 por ciento en dos pasos). $[M + H]^+ = 598,5$.

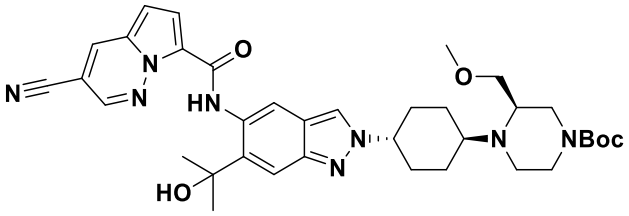
[1179] Paso 6: (R)-4-((1r,4r)-4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-(metoximetil) piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[1180] A una solución de (R)-4-((1r,4r)-4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (45 g, 75 mmol) en MeOH (360 mL) se le añadió una solución acuosa de NaOH (2 M, 360 mL, 720 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego la mezcla se ajustó a un pH de 7 con HCl

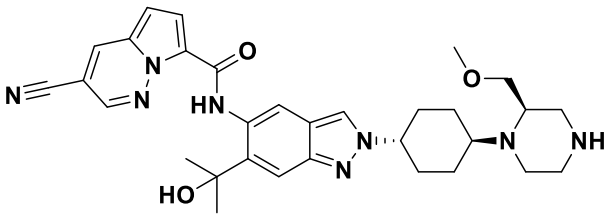
6 M y luego se extrajo con DCM (3 x 500 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto (34,5 g, 91,6 por ciento), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. $[M + H]^+ = 502,4$.

[1181] Paso 7: (R)-4-((1r,4r)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



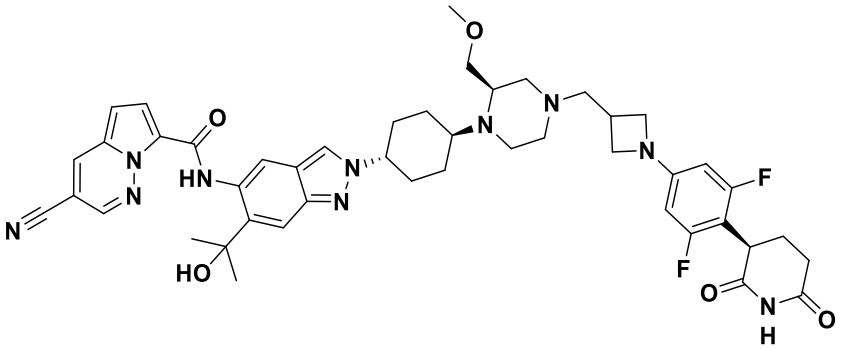
[1182] A una solución agitada de ácido 3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxílico (12,6 g, 67 mmol) y (R)-4-((1r,4r)-4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (33,6 g, 67 mmol) en DCM (325 mL) se le añadieron HATU (25,5 g, 67 mmol) y DIPEA (17,3 g, 134 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución se le añadió agua (500 mL) y se extrajo con DCM (3 x 500 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La capa orgánica combinada se concentró al vacío y se purificó en una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 90:10) para proporcionar el producto (45 g, 100 por ciento). $[M + H]^+ = 671,7$.

[1183] Paso 8: 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-((R)-2-(metoximetil)piperazin-1-il) ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



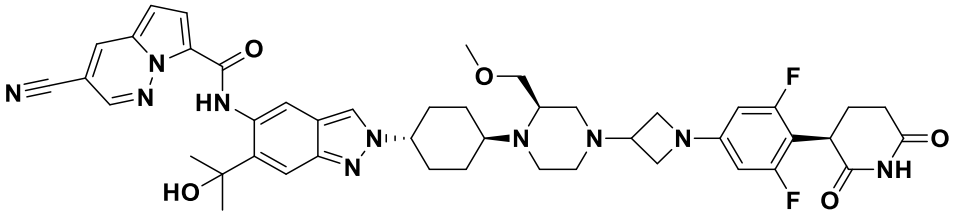
[1184] A una solución agitada de (R)-4-((1r,4r)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (45 g, 67 mmol) en MeOH (400 mL) y DCM (400 mL) se le añadió HCl 12 M (400 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se ajustó a un pH de 7 con $NaHCO_3$ saturado, y se extrajo con DCM (3 x 500 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La capa orgánica combinada se concentró hasta la sequedad para proporcionar el producto (34 g, 88,8 por ciento). $[M + H]^+ = 571,7$.

[1185] Paso 9: 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-((1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) azetidin-3-il))metil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il)) pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1186] Una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-((R)-2-(metoximetil)piperazin-1-il) ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (4 g, 7 mmol) y (R)-1-(4-(2,6-dioxo piperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbaldehído (CAS: 2873368-99-9, que se obtiene de la misma manera que se describe en la Publicación de la Solicitud Internacional de Patente No. WO 2022012622 A1) (2,2 g, 7 mmol) en DCM (80 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (3,0 g, 14 mmol) en porciones. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío y se purificó en una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 90:10) para proporcionar el producto (4,0 g, 66,3 por ciento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 11,95 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H), 8,87 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,52 - 8,46 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,02 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,73 - 5,57 (m, 1 H), 4,40 - 4,32 (m, 1 H), 3,96 (dd, J = 12,5, 5,0 Hz, 1 H), 3,86 (dd, J = 12,5, 7,5 Hz, 2 H), 3,47 - 3,39 (m, 3 H), 3,24 - 3,20 (m, 4 H), 2,92 - 2,79 (m, 3 H), 2,76 - 2,67 (m, 2 H), 2,64 - 2,45 (m, 6 H), 2,42 - 2,37 (m, 1 H), 2,17 - 2,05 (m, 4 H), 2,02 - 1,85 (m, 5 H), 1,76 - 1,70 (m, 1 H), 1,61 - 1,54 (m, 7 H), 1,42 - 1,32 (m, 1 H). $[M + H]^+$ = 863,6.

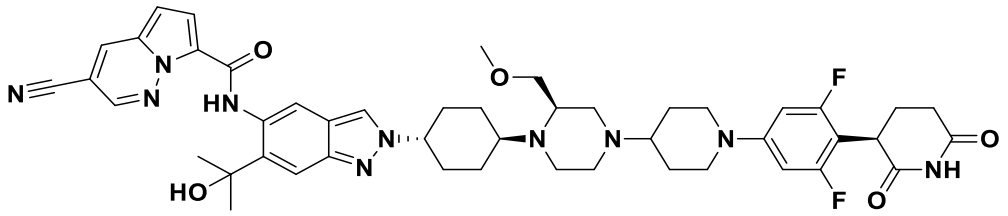
[1187] **Ejemplo 323:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il))-2-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



[1188] El compuesto del título (8 mg, 9 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 321. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 6,16 - 6,08 (m, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,45 - 4,39 (m, 1 H), 4,08 - 4,00 (m, 1 H), 3,91 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,66 - 3,58 (m, 2 H), 3,55 - 3,51 (m, 1 H), 3,38 - 3,34 (m, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 3,25 -

3,21 (m, 1 H), 2,88 - 2,74 (m, 4 H), 2,61 - 2,55 (m, 1 H), 2,48 - 2,43 (m, 2 H), 2,21 - 2,08 (m, 4 H), 2,04 - 1,91 (m, 5 H), 1,80 - 1,75 (m, 1 H), 1,68 - 1,61 (m, 7 H), 1,43 - 1,38 (m, 1 H), 1,24 - 1,23 (m, 1 H). [M + H] + = 849,7.

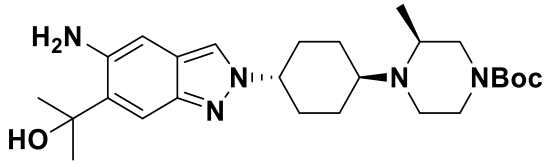
[1189] **Ejemplo 324:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) piperidin-4-il))-2-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1190] El compuesto del título (12 mg, 14 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 321. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,67 - 6,57 (m, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,41 (s, 1 H), 4,04 (dd, J = 12,0, 4,5 Hz, 1 H), 3,81 - 3,72 (m, 2 H), 3,53 - 3,47 (m, 1 H), 3,36 - 3,33 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 2,84 - 2,72 (m, 6 H), 2,47 - 2,40 (m, 1 H), 2,36 - 2,24 (m, 2 H), 2,21 - 2,12 (m, 3 H), 2,11 - 2,05 (m, 1 H), 2,01 - 1,93 (m, 3 H), 1,92 - 1,87 (m, 1 H), 1,84 - 1,74 (m, 3 H), 1,69 - 1,61 (m, 7 H), 1,48 - 1,37 (m, 3 H), 1,28 - 1,21 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 877,8.

[1191] **Ejemplo 304:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)-2-metilpiperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida

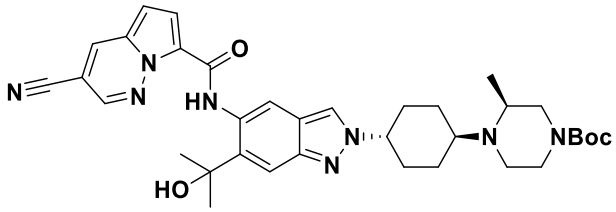
[1192] Paso 1: (S)-4-((1r,4s)-4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-metil piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[1193] A una solución de (S)-4-((1r,4s)-4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (0,56 g, 1,0 mmol) y NaOH (20 mL, 2 N, 40 mmol) en EtOH (40 mL) se agitó durante 2 horas a 80 °C. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 40 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para dar el producto (0,47 g, 98 por ciento). $[M + H]^+$ = 472,4.

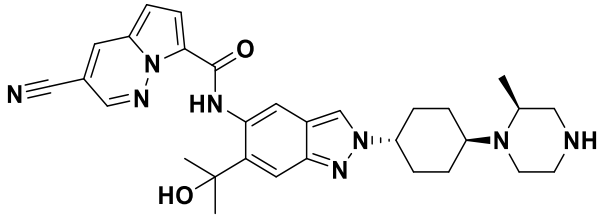
[1194] Paso 2: (S)-4-((1r,4s)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-

hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo



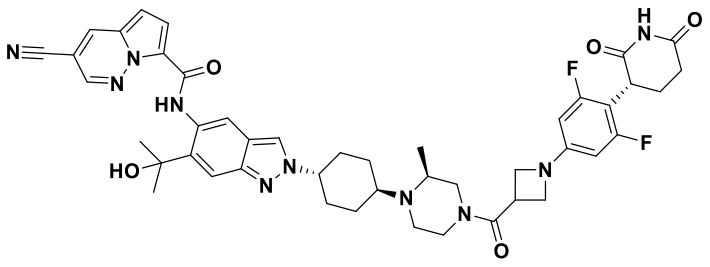
[1195] A una solución de (S)-4-((1r,4s)-4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (0,46 g, 0,97 mmol) y ácido 3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxílico (0,19 g, 1,0 mmol) en DCM (15 mL) y DMF (10 mL) se le añadieron DIPEA (0,26 g, 2,0 mmol) y HATU (0,38 g, 1,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó al vacío. El residuo se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 90:10) para proporcionar el producto (0,63 g, 98 por ciento). $[M + H]^+ = 641,7$.

[1196] Paso 3: 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1S,4r)-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



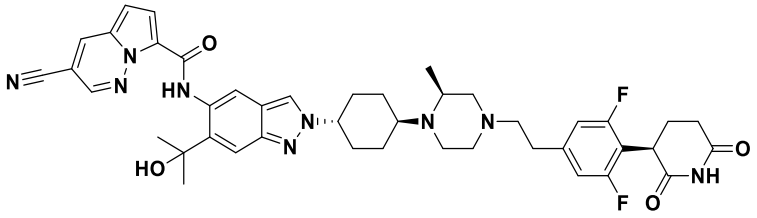
[1197] A una solución de (S)-4-((1r,4s)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxi propan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terbutilo (0,63 g, 1,0 mmol) en DCM (10 mL) y MeOH (10 mL) se le añadió HCl concentrado (10 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0 °C. A la mezcla se le agregó una solución saturada de Na_2CO_3 para llevar el pH hasta 6 a 7, y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto (0,56 g, crudo). $[M + H]^+ = 541,7$.

[1198] <u>Paso 4</u>: 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)-2-metilpiperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



[1199] A una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1S,4r)-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il) ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (54 mg, 0,1 mmol) y ácido (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carboxílico (32 mg, 0,1 mmol) en DCM (5 mL) se le añadieron DIPEA (129 mg, 1 mmol) y T_3P en EA (50 por ciento, 128 mg, 0,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua (5 mL) y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó con una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 a 60:40 elución en gradiente) para proporcionar el producto deseado (30 mg, 35 por ciento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 13,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,48 - 4,38 (m, 1 H), 4,09 - 4,00 (m, 3 H), 3,95 - 3,88 (m, 2 H), 3,88 - 3,79 (m, 1 H), 3,51 - 3,40 (m, 1 H), 3,30 - 3,08 (m, 1 H), 2,93 - 2,72 (m, 4 H), 2,67 - 2,62 (m, 1 H), 2,36 - 2,25 (m, 1 H), 2,22 - 2,14 (m, 2 H), 2,10 - 2,00 (m, 2 H), 1,97 - 1,91 (m, 2 H), 1,90 - 1,84 (m, 1 H), 1,79 - 1,69 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,42 - 1,39 (m, 1 H), 1,25 - 1,22 (m, 2 H), 1,07 - 1,03 (m, 3 H). [M + H] + = 847,7.

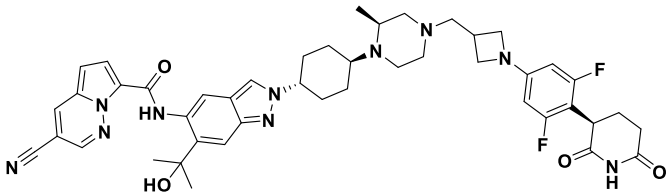
[1200] **Ejemplo 305:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenetil)-2-metil piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1201] A una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1S,4r)-4-((S)-2-metilpiperazin-1-il) ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (54 mg, 0,1 mmol) y (R)-2-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) acetaldehído (27 mg, 0,1 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió STAB (106 mg, 0,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua (5 mL) y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó con una TLC de preparación (DCM:MeOH = 9:1) para proporcionar el producto deseado (21 mg, 26 por ciento). RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,94 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,46 - 4,35 (m, 1 H), 4,20 (dd, J = 13,0, 5,0 Hz, 1 H), 3,31 - 3,28 (m, 2 H), 2,88 - 2,68 (m, 7 H), 2,57 - 2,52 (m, 1 H), 2,47

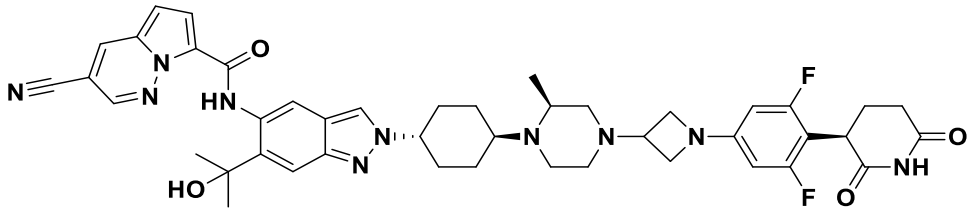
- 2,38 (m, 2 H), 2,21 - 2,08 (m, 4 H), 2,03 - 1,96 (m, 2 H), 1,94 - 1,86 (m, 2 H), 1,79 - 1,69 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,43 - 1,35 (m, 1 H), 1,25 - 1,22 (m, 1 H), 1,07 - 0,97 (m, 3 H). $[M + H]^+$ = 792,7.

[1202] **Ejemplo 306:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-((1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il))metil)-2-metilpiperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1203] El compuesto del título (25 mg, 31 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 305. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,11 (d, J = 11,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,46 - 4,36 (m, 1 H), 4,02 (dd, J = 12,5, 5,0 Hz, 1 H), 3,93 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,50 - 3,44 (m, 2 H), 3,31 - 3,27 (m, 2 H), 2,96 - 2,84 (m, 2 H), 2,81 - 2,73 (m, 2 H), 2,71 - 2,58 (m, 3 H), 2,44 - 2,37 (m, 1 H), 2,21 - 2,14 (m, 2 H), 2,13 - 1,99 (m, 3 H), 1,97 - 1,83 (m, 4 H), 1,77 - 1,69 (m, 2 H)*, 1,63 (*s, 6 H), 1,45 - 1,35 (m, 1 H), 1,27 - 1,21 (m, 1 H), 1,02 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H). $[M + H]^+$ = 833,7.

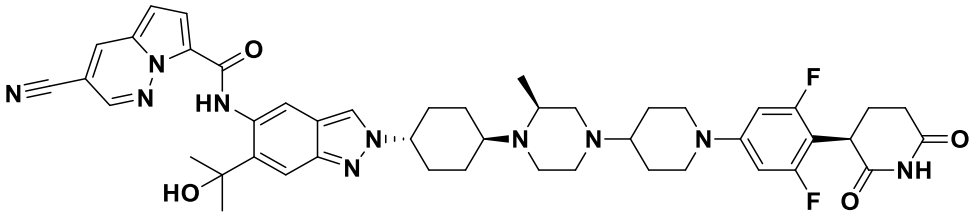
[1204] **Ejemplo 308:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il))-2-metilpiperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1205] El compuesto del título (23 mg, 28 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 305. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 11,5 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,48 - 4,38 (m, 1 H), 4,03 (dd, J = 12,5, 5,0 Hz, 1 H), 3,95 - 3,86 (m, 2 H), 3,69 - 3,60 (m, 2 H), 3,31 - 3,28 (m, 2 H), 3,27 - 3,17 (m, 1 H), 2,94 - 2,84 (m, 1 H), 2,81 - 2,73 (m, 2 H), 2,62 - 2,56 (m, 1 H), 2,47 - 2,38 (m, 1 H), 2,23 - 2,14 (m, 2 H), 2,11 - 1,99 (m, 3 H), 1,97 - 1,86 (m, 3 H), 1,84 - 1,69 (m, 3 H), 1,63 (s, 6 H), 1,47 - 1,35 (m, 1 H), 1,29 - 1,19 (m, 1 H), 1,16 - 0,94 (m, 3 H). $[M + H]^+$ = 819,6.

[1206] **Ejemplo 307:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)piperidin-4-il))-2-metilpiperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-

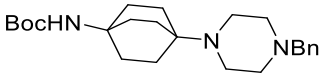
il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1207] El compuesto del título (6 mg, 7 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 305. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,20 (s, 0 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,46 - 4,37 (m, 1 H), 4,04 (dd, J = 12,5, 5,0 Hz, 1 H), 3,77 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 2,92 - 2,85 (m, 1 H), 2,81 - 2,63 (m, 7 H), 2,55 - 2,52 (m, 1 H), 2,40 - 2,35 (m, 1 H), 2,34 - 2,28 (m, 1 H), 2,26 - 2,20 (m, 1 H), 2,19 - 2,12 (m, 2 H), 2,10 - 1,85 (m, 6 H), 1,83 - 1,77 (m, 2 H), 1,74 - 1,67 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,48 - 1,34 (m, 3 H), 1,02 (d, *J* = 6,0 Hz, 3 H). $[M + H]^+$ = 847,6.

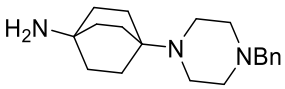
[1208] **Ejemplo 149:** (R)-3-ciano-N-(2-(4-(4-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil) piperazin-1-il))biciclo[2,2.2]octan-1-il))-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida

[1209] Paso 1: (4-(4-bencilpiperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)carbamato de terbutilo



[1210] A una solución de (4-aminobiciclo[2,2.2]octan-1-il)carbamato de terbutilo (2,4 g, 10 mmol) y clorhidrato de N-bencil-2-cloro-N-(2-cloroetil)etan-1-amina (3,2 g, 12 mmol) en EtOH (80 mL) se le añadió Na_2CO_3 (3,7g, 35 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. El disolvente se retiró por medio de presión reducida. El residuo se lavó con agua (100 mL), y se extrajo con diclorometano (3 x 150 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 30:1 elución en gradiente) para dar el producto (1,5 g, 38 por ciento). $[M + H]^+$ = 400,6.

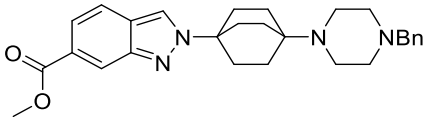
[1211] Paso 2: 4-(4-bencilpiperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-amina



[1212] A una solución de (4-(4-bencilpiperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)carbamato de terbutilo (1,5 g, 3,76 mmol) en DCM (20 mL) se le agregó HCl/dioxano gota a gota (9,4 mL, 4 N, 37,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se enfrió. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua. El valor de pH de la mezcla se ajustó

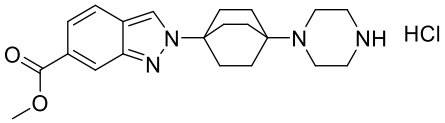
a 10-11 por medio de Na_2CO_3 saturado. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 60 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo (1,1 g, 98 por ciento). $[M + H]^+ = 300,4$.

[1213] Paso 3: 2-(4-(4-bencilpiperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



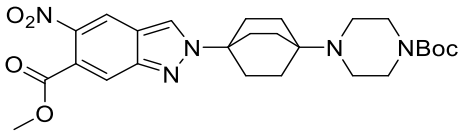
[1214] Una solución de 4-(4-bencilpiperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-amina (1,1 g, 3,68 mmol) y 4-formil-3-nitrobenzoato de metilo (769 mg, 3,68 mmol) en IPA (15 mL) se agitó a 85 °C durante 4 h. Luego, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se le añadió Bu_3P (2,23 g, 11,04 mmol) a la reacción. La reacción se agitó a 85 °C durante 12 h. El disolvente se retiró por medio de presión reducida. El residuo se filtró con PE (3 x 10 mL) y se filtró para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 19:1 elución en gradiente) para dar el producto (1,17 g, 69 por ciento). $[M + H]^+ = 459,4$

[1215] Paso 4: Clorhidrato de 2-(4-(piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[1216] A una solución de 2-(4-(4-bencilpiperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (1,17g, 2,55 mmol) en ACN (25 mL) se le añadió carbonocloridato de 1-cloroetilo (1,81 g, 12,76 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. El disolvente se retiró por medio de presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (30 mL). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el producto (950 mg, 92 por ciento). $[M + H]^+ = 369,3$.

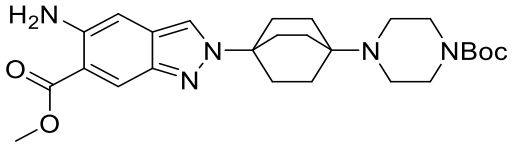
[1217] Paso 5: 2-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[1218] A una solución de clorhidrato de 2-(4-(piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (950 mg, 2,35 mmol) en H_2SO_4 (8 mL) se le agregó gota a gota HNO_3 (342 mg, 65 por ciento, 3,33 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El valor de pH de la mezcla se ajustó a 10-11 por medio de Na_2CO_3 saturado. Se añadió Na_2CO_3

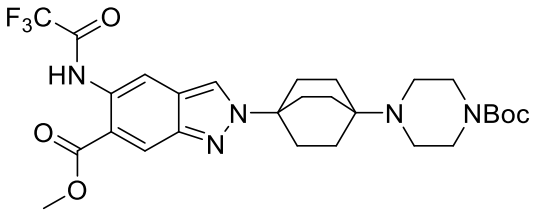
(374 mg, 3,53 mmol) en agua y THF (60 mL) gota a gota a la mezcla. Luego, se agregó $(Boc)_2O$ (615 mg, 2,82 mmol) a la reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se lavó con agua (100 mL), y se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 19:1 elución en gradiente) para dar el producto (1,05 g, 87 por ciento). [M + H]+ = 514,6.

[1219] Paso 6: 5-amino-2-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



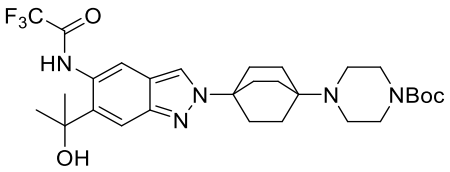
[1220] A una solución de 2-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (1,05 g, 2,05 mmol) y Fe (574mg, 10,25 mmol) en EtOH (20 mL) se le aplicó NH_4Cl (548 mg, 10,25 mmol) en agua. La mezcla se agitó 85 °C durante 4 h. El valor de pH de la mezcla se ajustó a 10-11 por medio de Na_2CO_3 saturado. La mezcla se filtró por medio de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 19:1 elución en gradiente) para dar el producto (460 mg, 46 por ciento). $[M + H]^+ = 484,5$.

[1221] Paso 7: 2-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-5-(2,2,2-trifluoro acetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



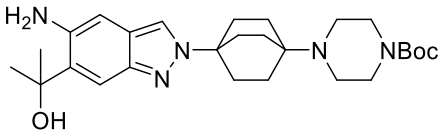
[1222] A una solución de 5-amino-2-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (460 mg, 0,95 mmol) en DCM (6 mL) se le agregó TFAA gota a gota (240 mg, 1,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El valor de pH de la mezcla se ajustó a 10-11 por medio de Na_2CO_3 saturado. La mezcla se lavó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La mezcla se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se convirtió en una pasta acuosa con PE (3 x 6 mL) para dar el producto (380 mg, 69 por ciento). $[M + H]^+ = 580,6$.

[1223] Paso 8: 4-(4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il)biciclo[2,2.2] octan-1-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



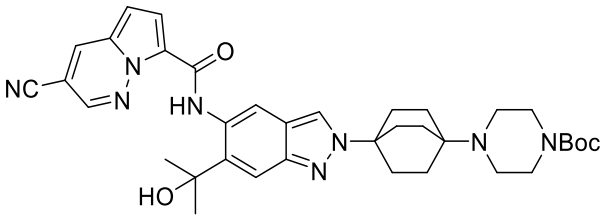
[1224] A una solución de 2-(4-(4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-5-(2,2,2-trifluoro acetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (380 mg, 0,66 mmol) y LiCl (139 mg, 3,28 mmol) en THF (10 mL) se le agregó MeMgBr gota a gota (6,6 mL, 1 M, 6,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se apagó por medio de NH_4Cl saturado a 0 °C. La mezcla se lavó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La mezcla se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 19:1 elución en gradiente) para dar el producto (250 mg, 66 por ciento). $[M + H]^+ = 580,6$.

[1225] Paso 9: 4-(4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[1226] A una solución de 4-(4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (250 mg, 0,43 mmol) en MeOH (6 mL) se le agregó NaOH (2,15 mL, 2 N, 4,3 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se filtró para dar el producto (185 mg, 89 por ciento). $[M + H]^+ = 484,6$.

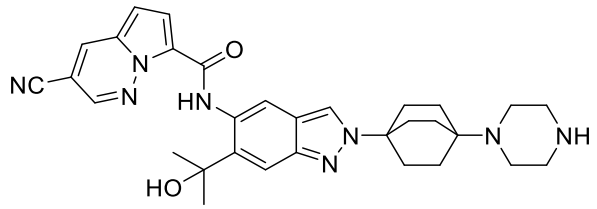
[1227] <u>Paso 10</u>: 4-(4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[1228] A una solución de 4-(4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (185 mg, 0,38 mmol), DIEA(147 mg, 1,14 mmol) y ácido 3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxílico (71,6 mg, 0,38 mmol) en DMF (3 mL) se le añadió HATU (159 mg, 0,42 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró por medio de presión reducida. El residuo se lavó con agua (15 mL), y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con

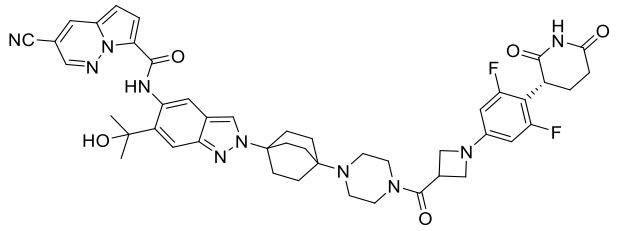
salmuera (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 18:1 elución en gradiente) para dar el producto (215 mg, 87 por ciento de rendimiento). $[M + H]^+ = 653,3$.

[1229] Paso 11: 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(4-(piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1230] A una solución de 4-(4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (215 mg, 0,33 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (1mL) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El valor de pH de la mezcla se ajustó a 10-11 por medio de Na_2CO_3 saturado. La mezcla se lavó con agua (15 mL), y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL) La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto (175 mg, 96 por ciento de rendimiento). $[M + H]^+ = 553,6$.

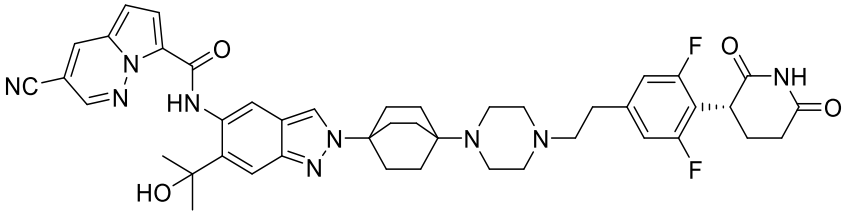
[1231] Paso 12: (R)-3-ciano-N-(2-(4-(4-(1-(4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il))biciclo[2,2.2]octan-1-il))-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



[1232] A una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(4-(piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (55,2 mg, 0,1 mmol), DIEA (40 mg, 0,3 mmol) y ácido (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carboxílico (32,4 mg, 0,1 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió T_3P (125,2 mg, 50 por ciento, 0,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se lavó con agua (15 mL), y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 18:1 elución en gradiente) para dar el producto (15 mg, 17 por ciento de rendimiento). [M + H] + = 859,7. RMN de ^1H (500 MHz,

DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 5,71 (s, 1 H), 4,09 - 4,01 (m, 3 H), 3,96 - 3,76 (m, 3 H), 3,49 - 3,41 (m, 2 H), 3,28 (dd, J = 6,1, 4,0 Hz, 2 H), 2,84 - 2,73 (m, 1 H), 2,60 - 2,52 (m, 5 H), 2,27 - 2,16 (m, 6 H), 2,12 - 2,03 (m, 1 H), 1,98 - 1,90 (m, 1 H), 1,84 - 1,75 (m, 6 H), 1,63 (s, 6 H).

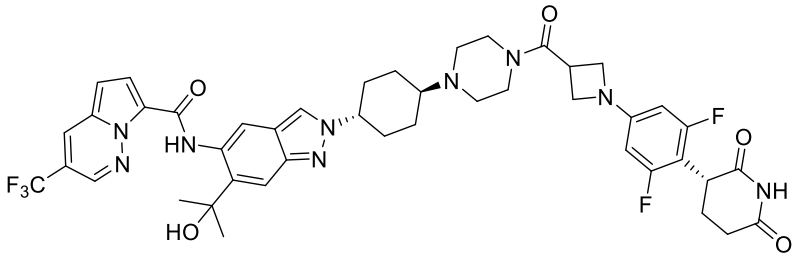
[1233] **Ejemplo 151:** (R)-3-ciano-N-(2-(4-(4-(4-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenetil)piperazin-1-il)) biciclo[2,2.2]octan-1-il))-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1234] A una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(4-(piperazin-1-il)biciclo[2,2.2]octan-1-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (55,2 mg, 0,1 mmol) y (R)-2-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)acetaldehído (26,7 mg, 0,1 mmol) en DCE (8 mL) se le añadió NaBH $(OAc)_3$ (53 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. El disolvente se retiró por medio de presión reducida. El residuo se lavó con agua (20 mL), y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 9:1 elución en gradiente) para dar el producto (18 mg, 22 por ciento). $[M + H]^+$ = 804,7.

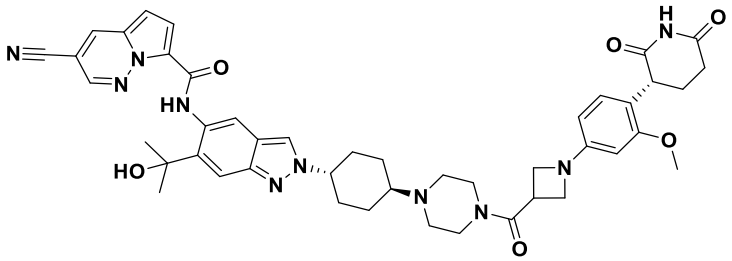
[1235] RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,94 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 10,1 Hz, 2 H), 5,71 (s, 1 H), 4,19 (dt, J = 11,4, 5,8 Hz, 1 H), 2,85 - 2,71 (m, 3 H), 2,61 - 2,51 (m, 7 H), 2,47 - 2,38 (m, 3 H), 2,28 - 2,06 (m, 8 H), 2,04 - 1,96 (m, 1 H), 1,81 - 1,73 (m, 6 H), 1,63 (s, 6 H).

[1236] **Ejemplo 207:** N-(2-(trans)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))-3-(trifluorometil)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



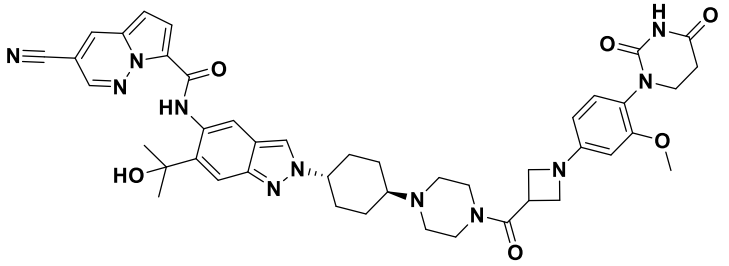
[1237] El compuesto del título (10 mg, 14 por ciento de rendimiento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,08 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,86 - 8,76 (m, 2 H), 8,58 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,06 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 11,0 Hz, 2 H), 5,71 (s, 1 H), 4,52 - 4,39 (m, 1 H), 4,08 - 3,98 (m, 3 H), 3,95 - 3,79 (m, 3 H), 3,55- 3,43 (m, 2 H), 3,30 - 3,27 (m, 0 H), 2,78 (tt, J = 13,6, 4,9 Hz, 1 H), 2,66 - 2,51 (m, 3 H), 2,46(d, J = 6,4 Hz, 1 H), 2,23 - 2,14 (m, 2 H), 2,13 - 1,90 (m, 6 H), 1,65 (s, 6 H), 1,57 - 1,42 (m, 2 H). [M + H]+ = 876,7.

[1238] **Ejemplo 259:** 3-ciano-N-(2-(trans)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3-metoxifenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



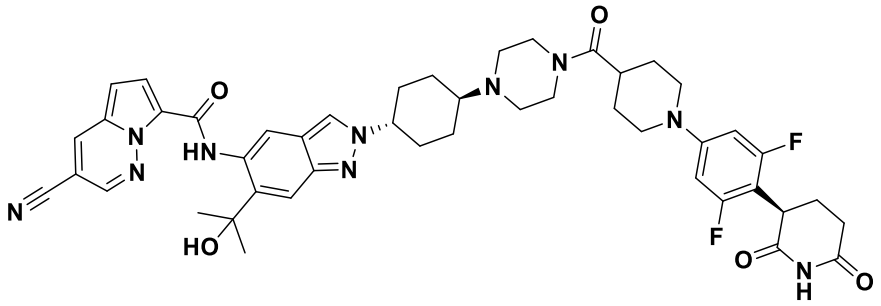
[1239] El compuesto del título (16 mg, 19 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,65 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J =4,8 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,07 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 5,99 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 4,49 - 4,38 (m, 1 H), 4,06 - 3,97 (m, 2 H), 3,91 - 3,85 (m, 2 H), 3,84 - 3,74 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,52 - 3,45 (m, 2 H), 3,33 (s, 2 H), 2,63 (ddd, J = 17,3, 12,3, 5,2 Hz, 1 H), 2,56 (dd, J = 14,7, 1,7 Hz, 4 H), 2,47 - 2,41 (m, 2 H), 2,22 - 2,08 (m, 3 H), 2,01 - 1,90 (m, 4 H), 1,87 - 1,82 (m, 1 H), 1,63 (s, 6 H), 1,57 - 1,44 (m, 2 H). [M + H]+ = 827,9.

[1240] **Ejemplo 269:** 3-ciano-N-(2-(trans)-4-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3-metoxifenil) azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1241] El compuesto del título (13 mg, 15 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,74(d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,11 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,01 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 5,76 (d, J = 40,1 Hz, 1 H), 4,51 - 4,39 (m, 1 H), 4,05 (dd, J = 14,4, 6,6 Hz, 2 H), 3,93 (dd, J = 19,8, 7,5 Hz, 2 H), 3,89 - 3,83 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,58 - 3,46 (m, 4 H), 3,36(dd, J = 7,4, 3,6 Hz, 2 H), 2,69 - 2,52 (m, 5 H), 2,23 - 2,17 (m, 2 H), 2,07 - 1,86 (m, 4 H), 1,63(s, 6 H), 1,55 - 1,46 (m, 2 H). [M + H]+ = 829,0.

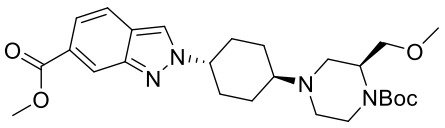
[1242] **Ejemplo 291:** 3-ciano-N-(2-(trans)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1243] El compuesto del título (25 mg, 21 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = *2,1* Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 *(d, J = 4,8 Hz,* 1 H)*, 6,63 (d, J* = 12,8 Hz, 2 H)*, 5,72 (s,* 1 H)*, 4,48 - 4,36 (*m, 1 H), 4,09 - 3,99 (m, 1 H), 3,84 - 3,72 (m, 2 H), 3,61 - 3,41 (m, 4 H), 3,30 - 3,27 (m, 1 H), 2,93 - 2,73 (m, 4 H), 2,59 - 2,52 (m, 3 H), 2,24 - 2,02 (m, 4 H), 2,01 - 1,89 (m, 5 H), 1,71 - 1,41 (m, 13 H). [M + H] + = 861,8.

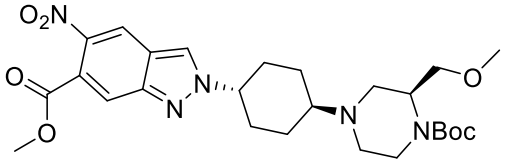
[1244] **Ejemplo 319:** 3-ciano-N-(2-(trans)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)piperidin-4-il))-3-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida

[1245] Paso 1: 2-(trans)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



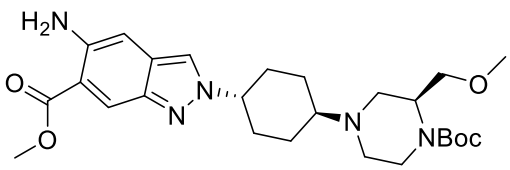
[1246] Una solución de (S)-4-(trans)-4-aminociclohexil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (7,5 g, 22,9 mmol) y 4-formil-3-nitrobenzoato de metilo (4,8 g, 22,9 mmol) en IPA (130 mL) se agitó a 85 °C durante 4 h. Luego, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se agregó Bu_3P (13,88 g, 68,7 mmol) gota a gota a la reacción. La reacción se agitó a 85 °C durante 12 h. El disolvente se retiró por medio de presión reducida. El residuo se convirtió en una pasta acuosa con PE (3 x 50 mL) y se filtró para proporcionar el producto (4,87 g, 44 por ciento). $[M + H]^+$ = 487,5.

[1247] Paso 2: 2-(trans)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[1248] A una solución de 2-(trans)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (4,87 g, 10 mmol) en H_2SO_4 (50 mL) se le aplicó gota HNO_3 (1,45 g, 65 por ciento, 15 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El valor de pH de la mezcla se ajustó a 10-11 por medio de Na_2CO_3 saturado. Se agregó Na_2CO_3 (1,59 g, 15 mmol) en agua y THF (160 mL) gota a gota a mezcla. Luego, se agregó $(Boc)_2O$ (2,62 g, 12 mmol) a la reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se lavó con agua (200 mL), y se extrajo con diclorometano (3 x 200 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 19:1 elución en gradiente) para dar el producto (3,5 g, 66 por ciento). $[M + H]^+$ = 532,6.

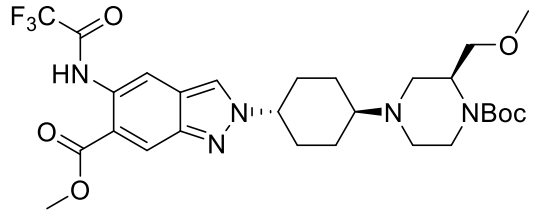
[1249] Paso 3: 5-amino-2-(trans)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



[1250] A una solución de 2-(trans)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-nitro-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (3,5 g, 6,58 mmol) y Fe (1,84 g, 32,9 mmol) en EtOH (50 mL) se le agregó NH_4Cl (1,76 g, 32,9 mmol) gota a gota en agua. La mezcla se agitó

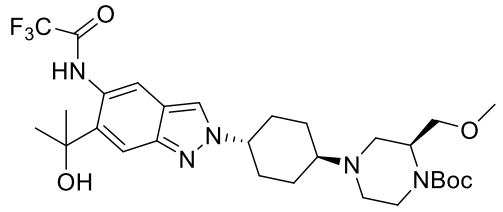
85 °C durante 4 h. El valor de pH de la mezcla se ajustó a 10-11 por medio de Na_2CO_3 saturado. La mezcla se filtró por medio de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 19:1 elución en gradiente) para dar el producto (1,5 g, 45 por ciento). [M + H] $^+$ = 502,5.

[1251] Paso 4: 2-(trans)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



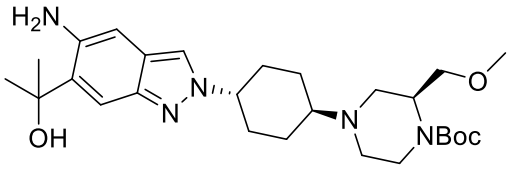
[1252] A una solución de 5-amino-2-(trans)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (1,5 g, 2,99 mmol) en DCM (20 mL) se le añadió gota a gota anhídrido 2,2,2- trifluoroacético (240 mg, 4,49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El valor de pH de la mezcla se ajustó a 10-11 por medio de Na_2CO_3 saturado. La mezcla se lavó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 30 mL). La mezcla se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se convirtió en una pasta acuosa con PE (3 x 6 mL) para dar el producto (1,25 g, 70 por ciento). [M + H] $^+$ = 598,6.

[1253] Paso 5: (S)-4-(trans)-4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il) ciclohexil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



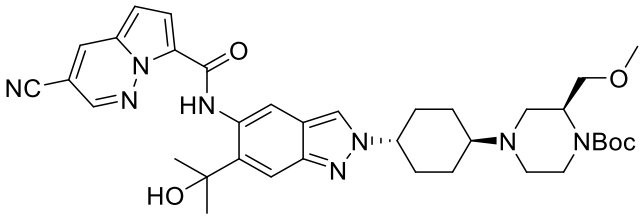
[1254] A una solución de 2-(trans)-4-((S)-4-(ter-butoxicarbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (1,25 g, 2,09 mmol) y LiCl (444 mg, 10,45 mmol) en THF (10 mL) se le agregó CH_3MgBr gota a gota (20,9 mL, 1 M, 20,9 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se apagó por medio de NH_4Cl saturado a 0 °C. La mezcla se lavó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La mezcla se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 19:1 elución en gradiente) para dar el producto (750 mg, 60 por ciento). [M + H] $^+$ = 598,6

[1255] Paso 9: (S)-4-(trans)-4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-2-(metoximetil) piperazin-1-carboxilato de terbutilo



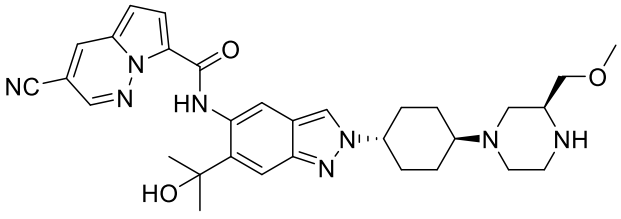
[1256] A una solución de (S)-4-(trans)-4-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (750 mg, 1,26 mmol) en MeOH (16 mL) se le agregó NaOH (6,3 mL, 2 N, 12,6 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se filtró para dar el producto (450 mg, 73 por ciento). [M + H] $^+$ = 502,6

[1257] Paso 6: (S)-4-(trans)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[1258] A una solución de (S)-4-(trans)-4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (450 mg, 0,9 mmol), DIEA (348,3 mg, 2,7 mmol) y ácido 3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxílico (168 mg, 0,9 mmol) en DMF (13 mL) se le añadió HATU (376 mg, 0,99 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró por medio de presión reducida. El residuo se lavó con agua (45 mL), se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL) y se lavó con salmuera (3 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 18:1 elución en gradiente) para dar el producto (500 mg, 83 por ciento de rendimiento). [M + H] $^+$ = 671,3

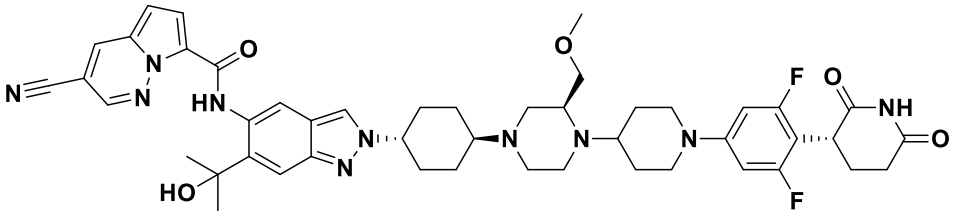
[1259] Paso 7: 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(trans)-4-((S)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1260] A una solución de (S)-4-(trans)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxi propan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)-2-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo

(500 mg, 0,75 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó TFA (3 mL) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El valor de pH de la mezcla se ajustó a 10-11 por medio de Na_2CO_3 saturado. La mezcla se lavó con agua (15 mL), y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL) La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto (418 mg, 98 por ciento de rendimiento). $[M + H]^+ = 571,5$

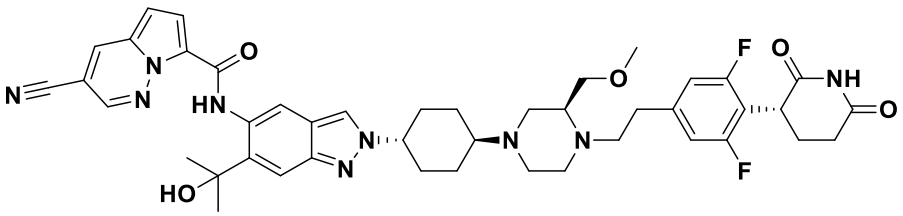
[1261] Paso 8: 3-ciano-N-(2-(trans)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)piperidin-4-il))-3-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



[1262] A una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-(trans)-4-((S)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (57 mg, 0,1 mmol) y (R)-3-(2,6-difluoro-4-(4-oxopiperidin-1-il)fenil)piperidin-2,6-diona (32,2 mg, 0,1 mmol) en DCE (8 mL) se le añadió NaBH $(OAc)_3$ (53 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. El disolvente se retiró por medio de presión reducida. El residuo se lavó con agua (20 mL), y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 9:1 elución en gradiente) para dar el producto (6 mg, 7 por ciento). $[M + H]^+ = 877,8$.

[1263] RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 12,8 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,47 - 4,37 (m, 1 H), 4,10 - 3,99 (m, 1 H), 3,84 - 3,74 (m.2 H), 3,55 - 3,49 (m, 1 H), 3,40 (dt, J = 8,7, 5,0 Hz, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 2,87 - 2,55 (m, 9 H), 2,47 - 2,34(m, 4 H), 2,21 - 2,03 (m, 3 H), 2,00 - 1,87 (m, 5 H), 1,86 - 1,78 (m, 1 H), 1,65 - 1,55 (m, 7 H), 1,49 -1,35 (m, 3 H).

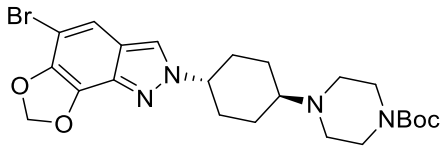
[1264] **Ejemplo 320:** 3-ciano-N-(2-(trans)-4-((S)-4-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenetil)-3-(metoxi metil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1265] El compuesto del título (8 mg, 10 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 319. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,94 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,74 (d, J= 2,1 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,21 (s, 0 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,48 - 4,39 (m, 1 H), 4,19 (dt, J= 11,3, 5,7 Hz, 1 H), 3,54 - 3,47 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 2,95 - 2,52 (m, 11 H), 2,45 - 2,35 (m, 3 H), 2,26 - 2,07 (m, 4 H), 2,03 - 1,88 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,54 - 1,40 (m, 2 H). [M + H]+ = 822,7.

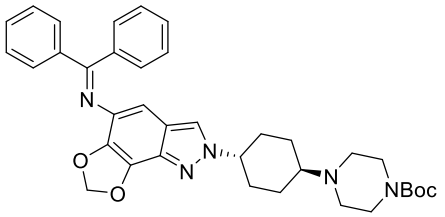
[1266] **Ejemplo 355:** 3-ciano-N-(2-(trans)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il))ciclohexil)-2H-[1, 3]dioxolo[4, 5-g]indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida

[1267] Paso 1: 4-(trans)-4-(5-bromo-2H-[1, 3]dioxolo[4, 5-g]indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[1268] Una solución de 7-bromo-4-nitrobenzo[d][1, 3]dioxol-5-carbaldehído (CAS: 1001433-41-5) (273 mg, 1,0 mmol) y 4-(trans)-4-aminociclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (283 mg, 1,0 mmol) en IPA (10 mL) se agitó a 85 °C durante 4 h. Luego, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se le añadió Bu_3P (606 mg, 3,0 mmol) a la reacción. La reacción se agitó a 85 °C durante 12 h. El disolvente se retiró por medio de presión reducida. El residuo se convirtió en una pasta acuosa con PE (3 x 15 mL) y se filtró para proporcionar el producto (360 mg, 71 por ciento). $[M + H]^+$ = 507,4, 509,4.

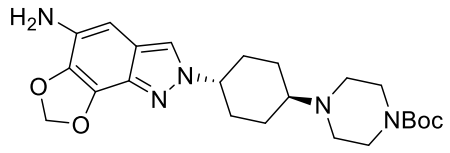
[1269] Paso 2: 4-(trans)-4-(5-(((difenilmetileno)amino)-2H-[1, 3]dioxolo[4, 5-g]indazol-2-il)ciclohexil) piperazin-1-carboxilato de terbutilo



[1270] A una solución de 4-(trans)-4-(5-bromo-2H-[1, 3]dioxolo[4, 5-g]indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (360 mg, 0,71 mmol), difenilmetanimina (129 mg, 0,71 mmol), Pd_2dba_3 (32,6 mg, 0,036 mmol), y Xantphos (41,1 mg, 0,071 mmol) en dioxano (10 mL) se le añadió tBuONa (136,6 mg, 1,42 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con agua (20 mL) y se

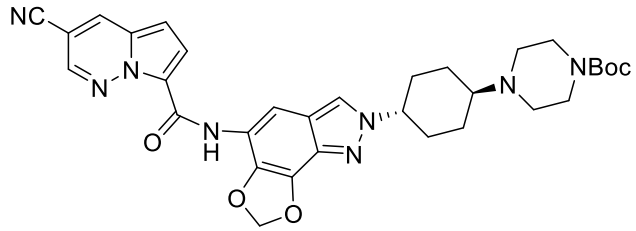
extrajo con DCM (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo (240 mg, 56 por ciento). $[M + H]^+$ = 608,6.

[1271] Paso 3: 4-(trans)-4-(5-amino-2H-[1, 3]dioxolo[4, 5-g]indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



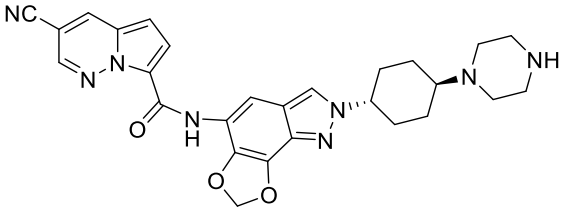
[1272] A una solución de 4-(trans)-4-(5-((difenilmetileno)amino)-2H-[1, 3]dioxolo[4, 5-g]indazol-2-il)ciclohexil) piperazin-1-carboxilato de terbutilo (240 mg, 0,4 mmol) en agua (5 mL) se le agregó por goteo HCl (2 mL, 1 M, 2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se lavó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). El valor de pH de la fase acuosa se ajustó a 10-11 por medio de Na_2CO_3 saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto (120 mg, 68 por ciento). $[M + H]^+$ = 444,6.

[1273] Paso 4: 4-(trans)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-2H-[1, 3]dioxolo[4, 5-g] indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



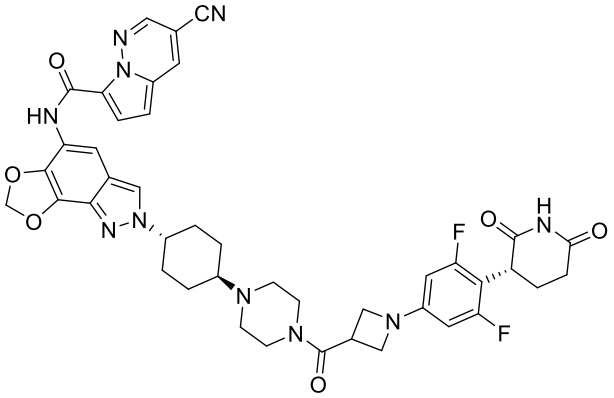
[1274] A una solución de 4-(trans)-4-(5-amino-2H-[1, 3]dioxolo[4, 5-g]indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (120 mg, 0,27 mmol), DIEA (104,5 mg, 0,81 mmol) y ácido 3-cianopirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxílico (50,5 mg, 0,27 mmol) en DMF (6 mL) se le añadió HATU (113 mg, 0,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se retiró por medio de presión reducida. El residuo se lavó con agua (15 mL), se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL) y se lavó con salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 18:1 elución en gradiente) para dar el producto (150 mg, 91 por ciento de rendimiento). $[M + H]^+$ = 613,5.

[1275] Paso 5: 3-ciano-N-(2-(trans)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-[1, 3]dioxolo[4, 5-g]indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1276] A una solución de 4-(trans)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-2H-[1, 3]dioxolo[4, 5-g]indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (150 mg, 0,24 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (1mL) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El valor de pH de la mezcla se ajustó a 10-11 por medio de Na_2CO_3 saturado. La mezcla se lavó con agua (15 mL), y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto (101 mg, 81 por ciento de rendimiento). $[M + H]^+ = 513,6$

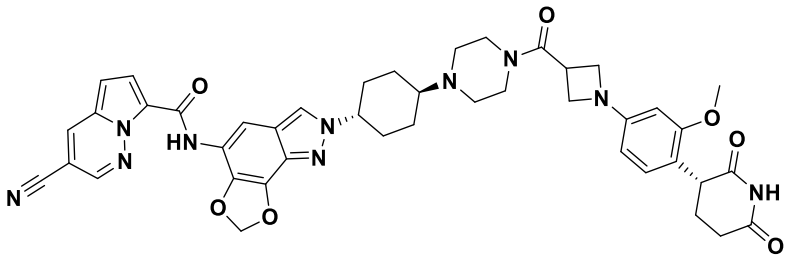
[1277] Paso 6: 3-ciano-N-(2-(trans)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il))ciclohexil)-2H-[1, 3]dioxolo[4, 5-g]indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1278] A una solución de 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-[1, 3]dioxolo[4, 5-g]indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (25,6 mg, 0,05 mmol), DIEA (19 mg, 0,15 mmol) y ácido (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carboxílico (16,2 mg, 0,05 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió T_3P (63,6 mg, 50 por ciento, 0,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se lavó con agua (15 mL), y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó por medio de una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:0 ~ 9:1 elución en gradiente) para dar el producto (7 mg, 17 por ciento de rendimiento). $[M + H]^+ = 819,4$. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 10,85 (s, 2 H), 8,96 (d, J = 41,7 Hz, 2 H), 8,47 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,78(d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 4,9 Hz, 1 H), 6,24 (s, 2 H), 6,17 (d, J = 11,3 Hz, 2 H), 4,47 - 4,38 (m, 1 H), 4,08 - 3,99 (m, 3 H), 3,95 - 3,89 (m, 2

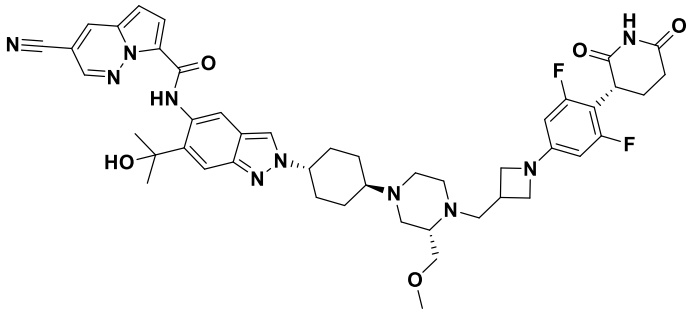
H), 3,87 - 3,81 (m, 1 H), 3,52 - 3,45 (m, 2 H), 2,83 - 2,72 (m, 2 H), 2,25 - 2,02 (m, 9 H), 2,00 - 1,91 (m, 6 H), 1,54 - 1,45 (m, 2 H).

[1279] **Ejemplo 356:** 3-ciano-N-(2-(trans)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3-metoxifenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il))ciclohexil)-2H-[1, 3]dioxolo[4, 5-g]indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



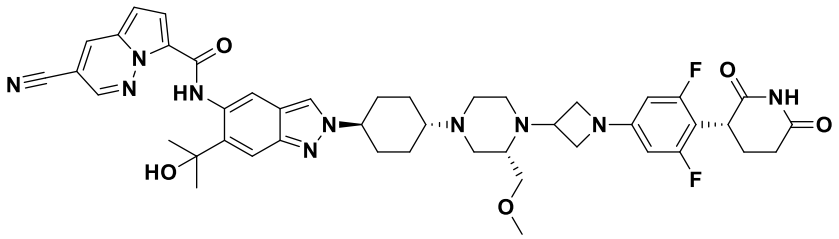
[1280] El compuesto del título (10 mg, 15 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 355. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 10,85 (s, 1 H), 10,65 (s, 1 H), 9,00 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 6,89 (d, J= 8,1 Hz, 1 H), 6,24 (s, 2 H), 6,06 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,99 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 4,47 - 4,37 (m, 1 H), 4,05 - 3,98 (m, 2 H), 3,91 - 3,85 (m, 2 H), 3,85 - 3,73 (m, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,51 - 3,46 (m, 2 H), 2,22 - 2,10 (m, 8 H), 2,22 - 2,11 (m, 5 H), 1,88 - 1,82 (m, 2 H), 1,57 - 1,45 (m, 3 H). $[M + H]^+$ = 813,6.

[1281] **Ejemplo 358:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-((1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il))metil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



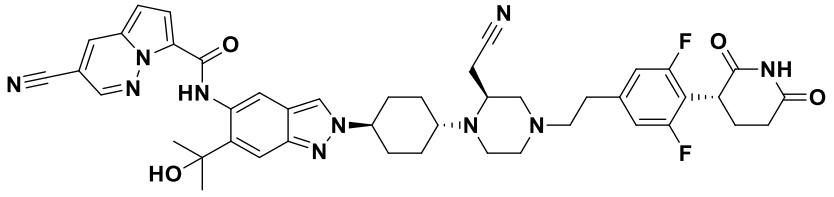
[1282] El compuesto del título (56,35 mg, 62 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,10 (d, J = 10 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,46 - 4,39 (m, 1 H), 4,02 (dd, J = 5 Hz, 10 Hz, 1 H), 3,95 - 3,86 (m, 2 H), 3,55 - 3,51 (m, 1 H), 3,49 - 3,43 (m, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,00 - 2,86 (m, 2 H), 2,82 - 2,73 (m, 3 H), 2,68 - 2,63 (m, 1 H), 2,48 - 2,45 (m, 4 H), 2,42 - 2,34 (m, 2 H), 2,28 - 2,12 (m, 4 H), 2,11 - 2,02 (m, 1 H), 1,98 - 1,88 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,52 - 1,40 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 863,7.

[1283] **Ejemplo 387:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il))-3-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



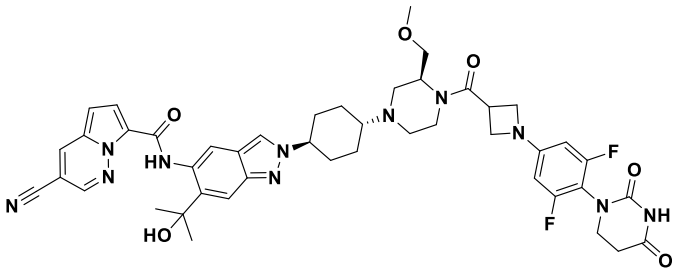
[1284] El compuesto del título (120,06 mg, 57,64 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,13 (d, J = 10 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,46 - 4,39 (m, 1 H), 4,02 (dd, J = 5 Hz, 10 Hz, 1 H), 3,95 - 3,86 (m, 2 H), 3,73 - 3,57 (m, 3 H), 3,52 - 3,48 (m, 1 H), 3,38 - 3,34 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 2,82 - 2,73 (m, 1 H), 2,71 - 2,63 (m, 2 H), 2,60 - 2,52 (m, 5 H), 2,42 - 2,31 (m, 2 H), 2,20 - 2,02 (m, 3 H), 1,98 - 1,88 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,52 - 1,40 (m, 2 H). [M + H]+ = 849,8.

[1285] **Ejemplo 389:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-2-(cianometil)-4-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluoro fenetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



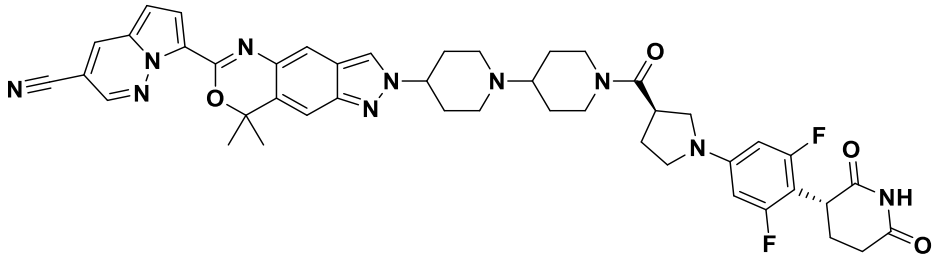
[1286] El compuesto del título (19,92 mg, 23 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,95 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 10 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,46 - 4,38 (m, 1 H), 4,20 (dd, J = 5 Hz, 10 Hz, 1 H), 3,08 - 3,00 (m, 1 H), 2,94 - 2,88 (m, 1 H), 2,85 - 2,62 (m, 7 H), 2,60 - 2,52 (m, 5 H), 2,37 - 2,30 (m, 2 H), 2,21 - 2,08 (m, 3 H), 2,07 - 1,82 (m, 5 H), 1,69 - 1,58 (m, 7 H), 1,46 - 1,38 (m, 1 H). [M + H] $^+$ = 817,7.

[1287] **Ejemplo 410:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3,5-difluoro fenil)azetidin-3-carbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il) pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



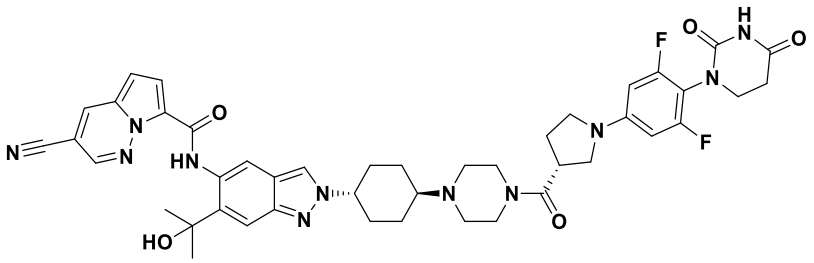
[1288] El compuesto del título (104,24 mg, 67,75 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,25 (d, J = 10 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,58 - 4,54 (m, 0,5 H), 4,47 - 4,38 (m, 1 H), 4,25 - 4,20 (m, 0,5 H), 4,12 - 4,03 (m, 1,5 H), 3,99 - 3,82 (m, 4 H), 3,71 - 3,57 (m, 3 H), 3,54 - 3,48 (m, 0,5 H), 3,46 - 3,37 (m, 1 H), 3,30 (s, 1,5 H), 3,26 (s, 1,5 H), 3,15 - 3,07 (m, 0,5 H), 2,97 - 2,77 (m, 2,5 H), 2,68 (t, J = 5 Hz, 2 H), 2,46 - 2,40 (m, 2 H), 2,38 - 2,14 (m, 4 H), 2,00 - 1,85 (m, 4 H), 1,63 (s, 6 H), 1,55 - 1,40 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 878,7.

[1289] **Ejemplo 412:** 7-(2-(1'-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il))-8,8-dimetil-2, 8-dihidro-[1, 3]oxazino[4, 5-f]indazol-6-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-3-carbonitrilo



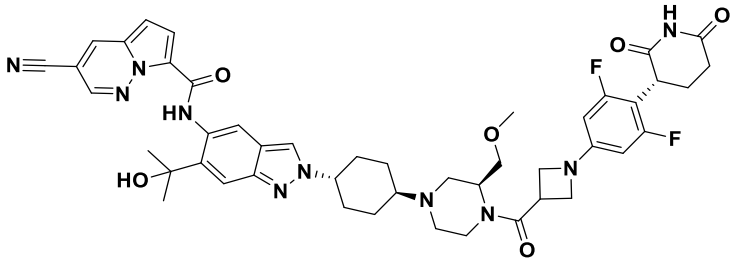
[1290] El compuesto del título (4,13 mg, 6,56 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 10,84 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H), 8,84 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,70 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,62-7,58 (m, 2 H), 7,51 (s, 1 H), 7,04 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,23 (t, J = 10 Hz, 2 H), 4,46 - 4,40 (m, 2 H), 4,10 - 4,39 (m, 2 H), 3,57 - 3,50 (m, m, 1 H), 3,46 - 3,41 (m, 1 H), 3,27 - 3,22 (m, 2 H), 3,11 - 2,97 (m, 3 H), 2,82 - 2,73 (m, 1 H), 2,65 - 2,55 (m, 2 H), 2,45 - 2,25 (m, 5 H), 2,20 - 2,00 (m, 6 H), 1,98 - 1,90 (m, 1 H), 1,88 - 1,78 (m, 2 H), 1,74 (s, 6 H), 1,51 - 1,38 (m, 1 H), 1,35 - 1,20 (m, 1 H). [M + H] $^+$ = 829,8.

[1291] **Ejemplo 106:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((R)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3,5-difluoro fenil)pirrolidin-3-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



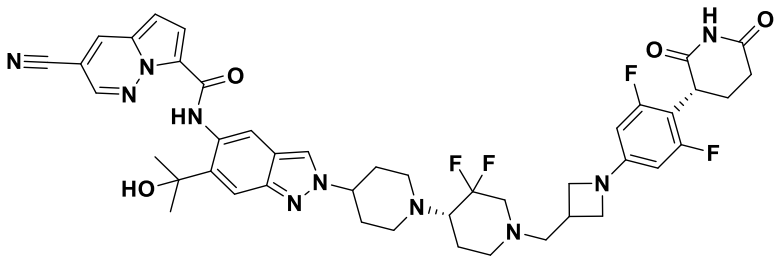
[1292] El compuesto del título (30 mg, 35,35 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,47 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,35 - 6,28 (m, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,49 - 4,38 (m, 1 H), 3,63 - 3,53 (m, 5 H), 3,51 - 3,43 (m, 3 H), 3,38 - 3,34 (m, 2 H), 3,30 - 3,24 (m, 3 H), 2,68 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 2,62 - 2,55 (m, 2 H), 2,53 - 2,52 (m, 1 H), 2,22 - 2,14 (m, 3 H), 2,13 - 2,04 (m, 1 H), 2,01 - 1,90 (m, 4 H), 1,63 (s, 6 H), 1,56 - 1,44 (m, 2 H). [M + H]+ = 848,60.

[1293] **Ejemplo 186:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



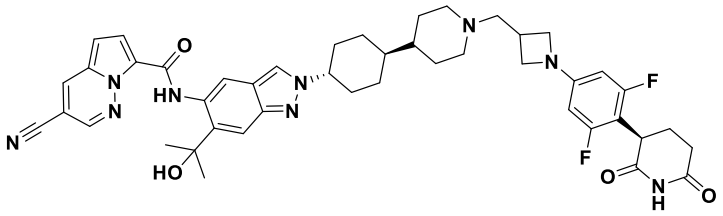
[1294] El compuesto del título (40 mg, 45,61 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,16 (dd, J = 11,0, 4,0 Hz, 2 H), 5,74 (s, 1 H), 4,60 - 4,52 (m, 1 H), 4,46 - 4,37 (m, 1 H), 4,27 - 4,19 (m, 1 H), 4,08 - 4,01 (m, 2 H), 3,96 - 3,83 (m, 4 H), 3,70 - 3,58 (m, 1 H), 3,55 - 3,38 (m, 2 H), 3,30 (s, 2 H), 3,26 (s, 1 H), 3,12 (t, J = 11,5 Hz, 1 H), 3,00 - 2,74 (m, 4 H), 2,38 - 2,22 (m, 2 H), 2,21 - 2,16 (m, 2 H), 2,12 - 2,04 (m, 1 H), 1,99 - 1,86 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,55 - 1,41 (m, 2 H). [M + H]+ = 877,7.

[1295] **Ejemplo 197:** 3-ciano-N-(2-((S)-1'-((1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il)metil)-3', 3'-difluoro-[1, 4 '-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



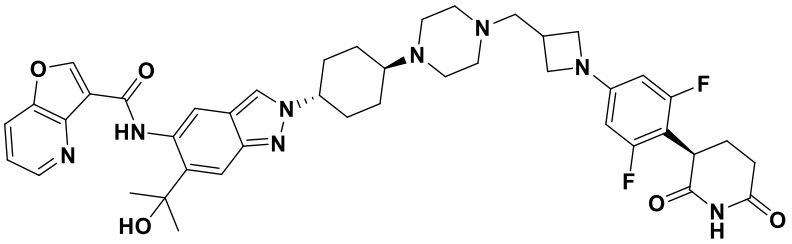
[1296] El compuesto del título (20 mg, 23,37 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 11,0 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,49 - 4,39 (m, 1 H), 4,02 (t, J = 6,5 Hz, 1 H), 3,93 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 3,16 - 3,06 (m, 2 H), 3,04 - 2,98 (m, 1 H), 2,95 - 2,85 (m, 3 H), 2,81 - 2,71 (m, 3 H), 2,67 - 2,63 (m, 2 H), 2,49 - 2,46 (m, 1 H), 2,34 - 2,24 (m, 1 H), 2,18 - 2,12 (m, 1 H), 2,11 - 2,01 (m, 5 H), 1,97 - 1,90 (m, 1 H), 1,85 - 1,73 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H). [M + H]+ = 855, 7.

[1297] **Ejemplo 390:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(1-((1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il)) metil)piperidin-4-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



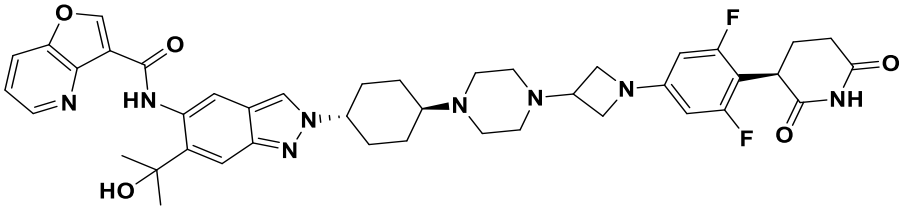
[1298] El compuesto del título (46 mg, 56,23 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,10 (d, J = 11,0 Hz, 2 H), 5,71 (s, 1 H), 4,40 (t, J = 11,5 Hz, 1 H), 4,02 (dd, J = 12,5, 5,0 Hz, 1 H), 3,93 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 3,31 - 3,28 (m, 1 H), 2,98 - 2,73 (m, 4 H), 2,56 - 2,52 (m, 1 H), 2,49 - 2,46 (m, 1 H), 2,20 - 2,12 (m, 2 H), 2,10 - 2,03 (m, 1 H), 1,98 - 1,81 (m, 7 H), 1,69 - 1,59 (m, 8 H), 1,26 - 1,17 (m, 5 H), 1,09 (s, 1 H). [M + H]+ = 818,6.

[1299] **Ejemplo 403:** N-(2-((1r,4r)-4-(4-((1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il))metil) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))furo[3, 2-b]piridin-3-carboxamida



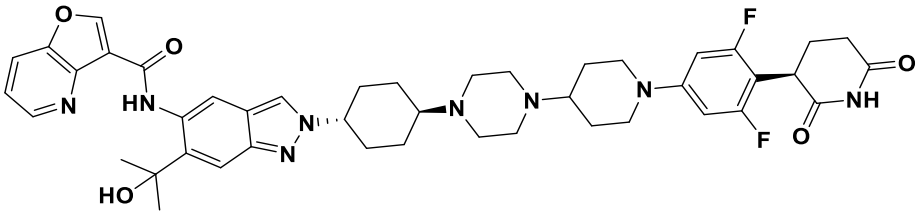
[1300] El compuesto del título (26 mg, 32,71 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,05 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,67 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,54 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 6,11 (d, J = 11,0 Hz, 2 H), 4,43 (t, J = 11,5 Hz, 1 H), 4,02 (dd, J = 12,5, 5,0 Hz, 1 H), 3,92 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,47 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 2,95 - 2,87 (m, 1 H), 2,82 - 2,73 (m, 1 H), 2,59 - 2,53 (m, 5 H), 2,49 - 2,32 (m, 7 H), 2,21 - 2,14 (m, 2 H), 2,12 - 2,02 (m, 1 H), 2,00 - 1,88 (m, 5 H), 1,67 (s, 6 H), 1,54 - 1,43 (m, 2 H). [M + H]+ = 795,4.

[1301] **Ejemplo 404:** N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il)) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))furo[3,2-b]piridin-3-carboxamida



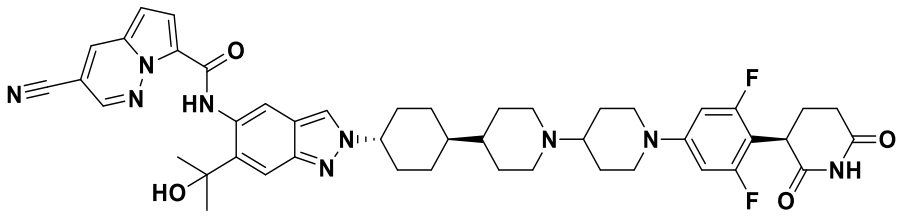
[1302] El compuesto del título (19 mg, 20,21 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,05 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,67 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,24 (s, 0 H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,53 (dd, J = 8,5, 4,5 Hz, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 6,12 (d, J = 11,0 Hz, 2 H), 4,48 - 4,38 (m, 1 H), 4,03 (dd, J = 12,5, 5,0 Hz, 1 H), 3,91 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,68 - 3,60 (m, 2 H), 3,27 - 3,18 (m, 3 H), 2,84 - 2,73 (m, 1 H), 2,59 - 2,53 (m, 3 H), 2,46 - 2,25 (m, 5 H), 2,21 - 2,14 (m, 2 H), 2,10 - 2,04 (m, 1 H), 2,00 - 1,88 (m, 5 H), 1,67 (s, 6 H), 1,52 - *1,42 (m,* 2 H). [M + H]+ = 781,4.

[1303] **Ejemplo 405:** N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)piperidin-4-il)) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))furo[3,2-b]piridin-3-carboxamida



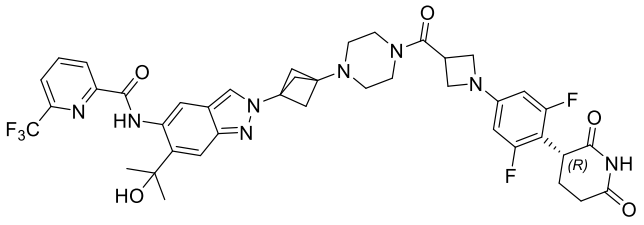
[1304] El compuesto del título (23 mg, 28,43 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 11,98 (s, 1 H), 10,80 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,47 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 1 H), 6,61 - 6,51 (m, 2 H), 4,34 (t, J = 11,5 Hz, 1 H), 3,98 (dd, J = 12,5, 5,0 Hz, 1 H), 3,70 (d, J = 12,0 Hz, 2 H), 2,78 - 2,61 (m, 3 H), 2,51 - 2,44 (m, 8 H), 2,32 - 2,23 (m, 2 H), 2,13 - 2,05 (m, 2 H), 2,04 - 1,96 (m, 1 H), 1,93 - 1,80 (m, 5 H), 1,78 - 1,70 (m, 2 H), 1,57 (s, 6 H), 1,45 - 1,27 (m, 4 H). [M + H]+ = 809,3.

[1305] **Ejemplo 409:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(1'-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)-[1,4'-bipiperidin]-4-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



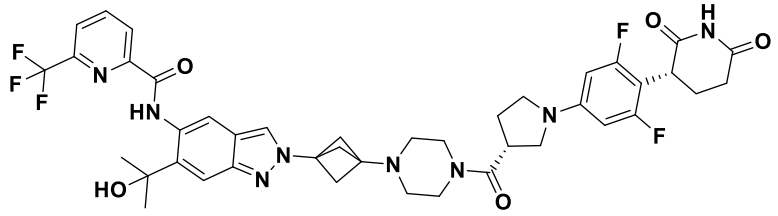
[1306] El compuesto del título (4 mg, 4,81 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,70 - 6,57 (m, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,40 (s, 1 H), 4,04 (dd, J = 13,0, 5,0 Hz, 1 H), 3,84 - 3,75 (m, 2 H), 3,30 - 3,26 (m, 2 H), 2,97 - 2,90 (m, 2 H), 2,82 - 2,69 (m, 5 H), 2,19 - 2,06 (m, 5 H), 1,99 - 1,83 (m, 6 H), 1,82 - 1,76 (m, 2 H), 1,72 - 1,66 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,51 - 1,44 (m, 2 H), 1,14 - 1,02 (m, 2 H), 0,87 - 0,79 (m, 2 H). [M + H]+ = 832,6.

[1307] **Ejemplo 153:** (R)-N-(2-(3-(4-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il))biciclo[1,1.1]pentan-1-il))-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))-6-(trifluorometil)picolinamida



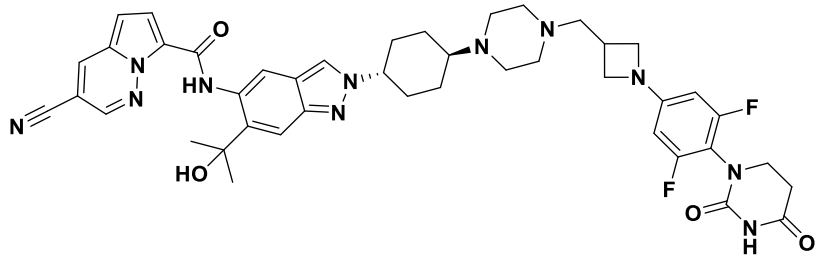
[1308] El compuesto del título (4 mg, 4,81 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,40 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 8,40 - 8,33 (m, 2 H), 8,16 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 6,18 (d, J = 11,0 Hz, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 4,09 - 4,01 (m, 4 H), 3,98 - 3,90 (m, 3 H), 3,89 - 3,81 (m, 2 H), 3,58 - 3,53 (m, 3 H), 3,41 - 3,37 (m, 4 H), 2,35 (s, 6 H), 2,14 - 2,00 (m, 1 H), 1,97 - 1,92 (m, 1 H), 1,62 (s, 6 H). [M + H]+ = 821,8.

[1309] **Ejemplo 152:** N-(2-(3-(4-((R)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonil) piperazin-1-il))biciclo[1,1.1]pentan-1-il))-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))-6-(trifluorometil) picolinamida



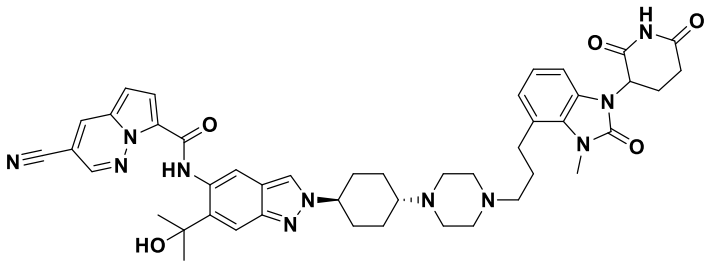
[1310] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,40 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,39 - 8,34 (m, 2 H), 8,16 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 6,23 (d, J = 12,2 Hz, 2 H), 5,98 (d, J = 11,9 Hz, 1 H), 4,07 - 3,98 (m, 1 H), 3,66 - 3,60 (m, 2 H), 3,56 (t, J = 9,3 Hz, 3 H), 3,50 -3,43 (m, 2 H), 3,38 - 3,33 (m, 2 H), 3,30 - 3,23 (m, 4 H), 2,82 - 2,74 (m, 1 H), 2,36 (s, 4 H), 2,21 - 2,04 (m, 5 H), 1,98 - 1,92 (m, 1 H), 1,74 (s, 1 H), 1,62 (s, 6 H). [M + H]+ = 835,7.

[1311] **Ejemplo 108:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3,5-difluorofenil) azetidin-3-il)metil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



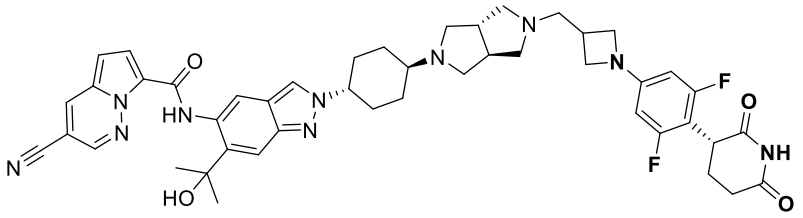
[1312] El compuesto del título (48 mg, 32 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,49 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5 Hz, 1 H), *6,19 (d*, J = 10 Hz, 2 H), *5,73 (s,* 1 H*), 4,45* - 4,40 (m, 1 H), 3,97 - 3,94 (m, 2 H), 3,60 - 3,57 (m, 2 H), 3,51 - 3,49 (m, 2 H), 2,94 - 2,91 (m, 1 H), 2,70 - 2,67 (m, 2 H), 2,56 - 2,55 (m, 6 H), 2,45 - 2,37 (m, 5 H), 2,18 - 2,17(m, 2 H), 1,98 - 1,91 (m, 4 H), 1,64 (s, 6 H), 1,51 - 1,47 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 820,9.

[1313] **Ejemplo 348:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(3-(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2, 3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)propil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



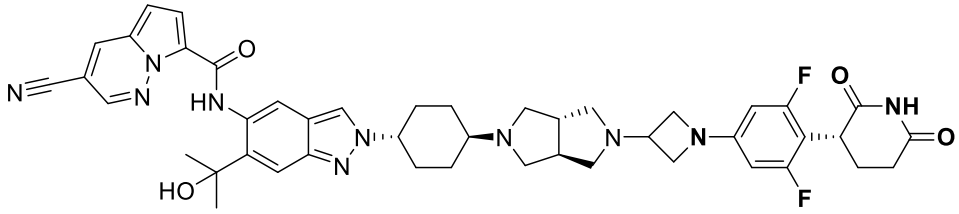
[1314] El compuesto del título (60 mg, 55 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 11,09 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,96 - 6,89 (m, 3 H), 5,72 (s, 1 H), 4,45 - 4,40 (m, 1 H), 3,58 - 3,56 (m, 4 H), 2,93 - 2,90 (m, 3 H), 2,70 - 2,60 (m, 4 H), 2,45 - 2,36 (m, 7 H), 2,18 - 2,16 (m, 2 H), 2,01 - 1,85 (m, 6 H), 1,78 - 1,70 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,53 - 1,40 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 826,6.

[1315] **Ejemplo 359:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((3aS, 6aS)-5-((1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) azetidin-3-il))metil)hexahidropirrolo[3, 4-c]pirrol-2(1 H)-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1316] El compuesto del título (128 mg, 42 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), *7,09* (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,10(d, *J* = 10,0Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), *4,48 - 4,43 (*m, 1 H), 4,04 - 4,01(m, 1 H), 3,91 - 3,88 (m, 2 H), 3,49 -3,48 (m, 3 H), 3,01 - 2,96 (m, 2 H), 2,94 - 2,88 (m, 2 H), 2,84 - 2,72 (m, 5 H), 2,67 - 2,63 (m, 2 H), 2,55 - 2,49 (m, 3 H), 2,20 - 1,91 (m, 9 H), 1,63 (s, 6 H), 1,53 - 1,42 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 845,7.

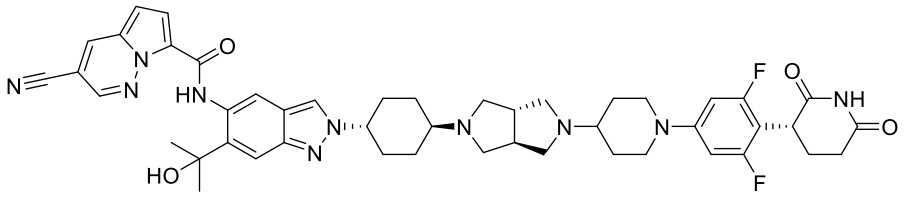
[1317] **Ejemplo 360:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((3aR, 6aR)-5-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) azetidin-3-il))hexahidropirrolo[3, 4-c]pirrol-2(1 H)-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il)) pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1318] El compuesto del título (134 mg, 45 por ciento) se preparó de una manera similar a la

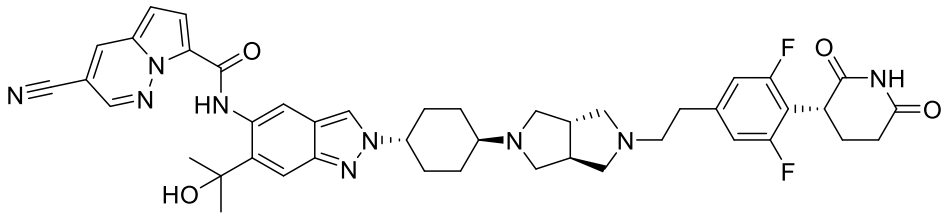
que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), *7,09* (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,11(d*,* J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), *4,48 - 4,43 (*m, 1 H), 4,04 - 4,01(m, 1 H), 3,92 - 3,83 (m, 3 H), 3,68 -3,66 (m, 2 H), 2,93 - 2,74 (m, 5 H), 2,67 - 2,54 (m, 5 H), 2,14 - 1,93 (m, 11 H), 1,63 (s, 6 H), 1,47 - 1,42 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 831,7.

[1319] **Ejemplo 361:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((3aR, 6aR)-5-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) piperidin-4-il))hexahidropirrolo[3, 4-c]pirrol-2(1 H)-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il)) pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



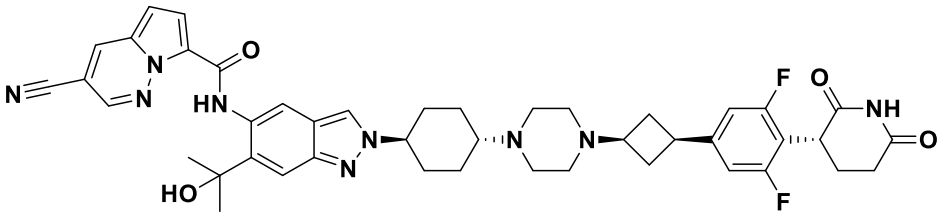
[1320] El compuesto del título (108 mg, 35 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), *7,09* (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,63(d, J = 10,0 Hz, 2 H), *5,72 (s,* 1 H)*,* 4,48 - 4,43 (m, 1 H), 4,06 - 4,03 (m, 1 H), 3,73 - 3,71 (m, 2 H), 2,95 - 2,90 (m, 4 H), 2,81 - 2,71 (m, 6 H), 2,64 - 2,54 (m, 4 H), 2,15 - 1,82 (m, 12 H), 1,63 (s, 6 H), 1,49 - 1,41 (m, 4 H). [M + H] $^+$ = 859,7.

[1321] **Ejemplo 362:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((3aS, 6aS)-5-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenetil) hexahidropirrolo[3, 4-c]pirrol-2(1 H)-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



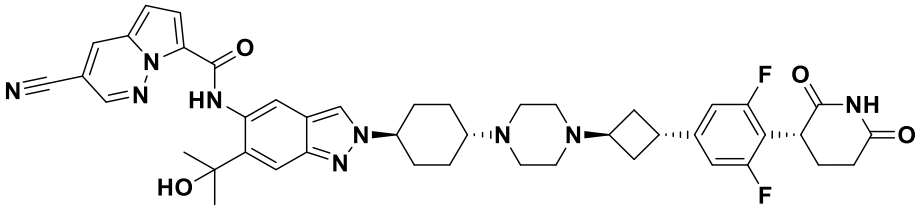
[1322] El compuesto del título (35 mg, 12 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,95 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1 H), *7,02(d*, J = *10,0 Hz,* 2 H)*, 5,73 (s,* 1 H)*,* 4,48 - 4,43 (m, 1 H), 4,21 - 4,18 (m, 1 H), 2,91 - 2,77 (m, 7 H), 2,74 - 2,52 (m, 8 H), 2,16 - 1,91 (m, 10 H), 1,63 (s, 6 H), 1,48 - 1,42 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 804,7.

[1323] **Ejemplo 363:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-(4-((1S, 3S)-3-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) ciclobutil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



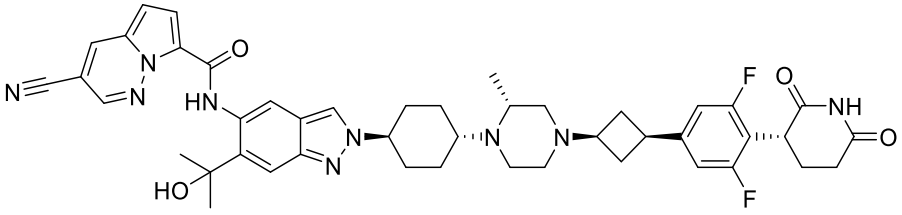
[1324] El compuesto del título (128 mg, 53 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,95 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), *7,09* (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), *4,44* - 4,41 (m, 1 H), 4,22 - 4,18 (m, 1 H), 3,17 - 3,14 (m, 1 H), 2,81- 2,77 (m, 1 H), 2,68 - 2,66 (m, 1 H), 2,56 - 2,52 (m, 4 H), 2,43 - 2,37 (m, 7 H), 2,17 - 2,11 (m, 3 H), 2,01 - 1,90 (m, 6 H), 1,86 - 1,80 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,50 - 1,46 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 804,7.

[1325] **Ejemplo 364:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((1r,3r)-3-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) ciclobutil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



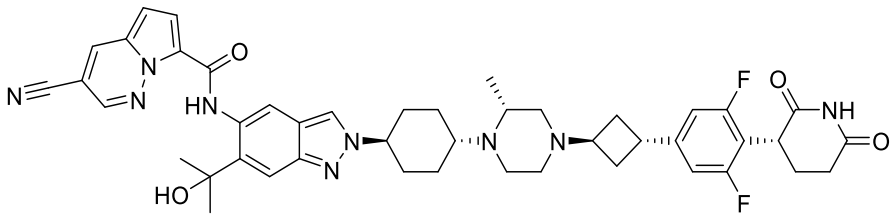
[1326] El compuesto del título (25 mg, 10 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,95 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5 Hz, 1 H), *7,05 (d*, J = *10,0 Hz*, 2 H), 5,72 (s, 1 H), *4,44 - 4,41 (*m, 1 H), 4,22 - 4,19 (m, 1 H), 3,48 - 3,46 (m, 1 H), 2,85- 2,78 (m, 2 H), 2,64 - 2,55 (m, 4 H), 2,43 - 2,31 (m, 7 H), 2,19 - 2,12 (m, 6 H), 2,01 - 1,91 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,52 - 1,48 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 804,7.

[1327] **Ejemplo 365:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-((1S, 3S)-3-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) ciclobutil)-2-metilpiperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



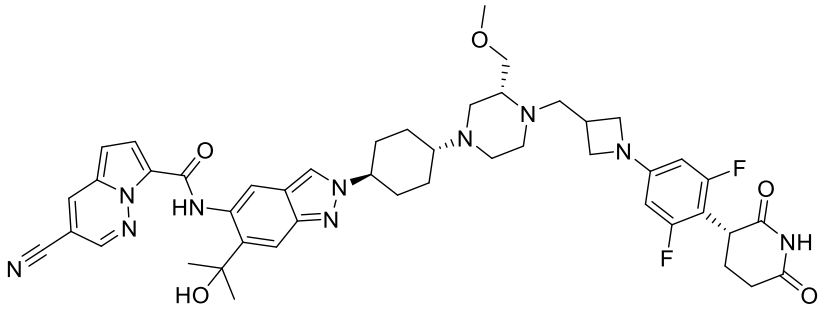
[1328] El compuesto del título (10 mg, 11 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,95 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5 Hz, 1 H), *6,98 (d*, J = *10,0 Hz*, 2 H), 5,72 *(s,* 1 H*), 4,43* - 4,41 (m, 1 H), 4,22 - 4,18 (m, 1 H), 3,18 - 3,14 (m, 1 H), 2,89 - 2,77 (m, 3 H), 2,64 - 2,63 (m, 3 H), 2,55 - 2,54 (m, 2 H), 2,43 - 2,36 (m, 3 H), 2,20 - 2,09 (m, 3 H), 2,01 - 1,84 (m, 7 H), 1,75 - 1,70 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,45 - 1,39 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 818,6.

[1329] **Ejemplo 366:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-((1r,3r)-3-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluoro fenil)ciclobutil)-2-metilpiperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



[1330] El compuesto del título (1,53 mg, 1,7 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,95 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5 Hz, 1 H), *7,05 (d*, J = *10,0 Hz*, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,44 - *4,41 (*m, 1 H), 4,22 - 4,19 (m, 1 H), 3,48 - 3,46 (m, 1 H), 2,90- 2,78 (m, 3 H), 2,75 - 2,63 (m, 2 H), 2,56 - 2,52(m, 3 H), 2,37 - 2,31 (m, 3 H), 2,20 - 2,12 (m, 5 H), 2,01 - 1,91 (m, 5 H), 1,75-1,72 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,45 - 1,39 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 818,6.

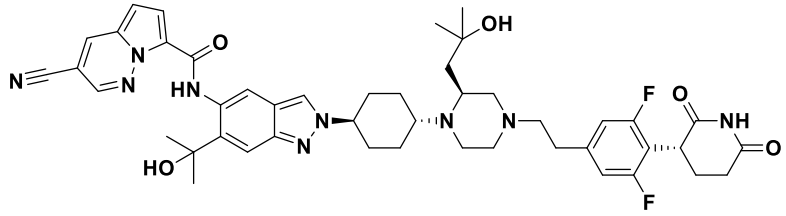
[1331] **Ejemplo 367:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-((1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) azetidin-3-il))metil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il)) pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1332] El compuesto del título (169 mg, 56 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5 Hz, 1 H), *6,11 (d*, *J* = 10,0 Hz, 2 H)*, 5,72 (s,* 1 H)*, 4,43* - 4,40 (m, 1 H),

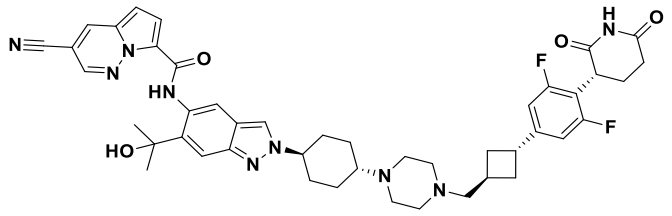
4,04 - 4,01 (m, 1 H), 3,94 - 3,88 (m, 2 H), 3,52 - 3,43 (m, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 2,98 - 2,89 (m, 2 H), 2,81 - 2,74 (m, 3 H), 2,66 - 2,64 (m, 1 H), 2,49 - 2,45 (m, 4 H), 2,40 - 2,36 (m, 2 H), 2,28 - 2,16 (m, 4 H), 2,09 - 2,05 (m, 1 H), 1,95-1,92 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,49 - 1,44 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 863,7.

[1333] **Ejemplo 369:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenetil)-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



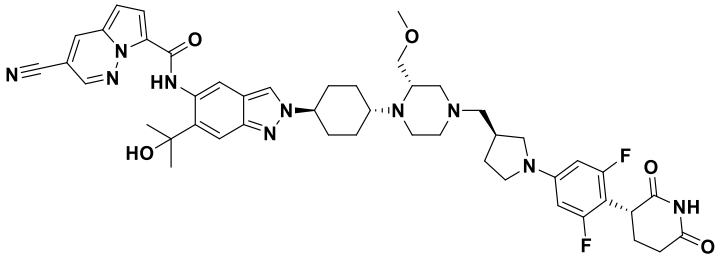
[1334] El compuesto del título (12 mg, 28 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,94 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,43 - 4,40 (m, 1 H), 4,21 - 4,18 (m, 1 H), 3,01 - 2,98 (m, 1 H), 2,84 - 2,73 (m, 5 H), 2,64 - 2,54 (m, 4 H), 2,47 - 2,29 (m, 4 H), 2,18 - 2,12 (m, 4 H), 2,02 - 1,90 (m, 4 H), 1,80 - 1,78 (m, 1 H), 1,63 (s, 6 H), 1,58 - 1,51 (m, 1 H), 1,43 - 1,34 (m, 2 H), 1,14(s, 6 H). [M + H] $^+$ = 850,7.

[1335] **Ejemplo 382:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(((1r,3r)-3-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) ciclobutil)metil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



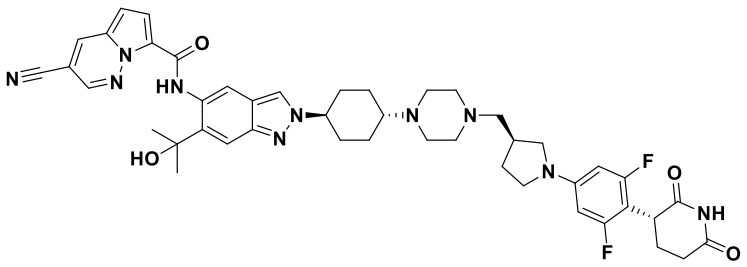
[1336] El compuesto del título (43 mg, 51 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,95 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,45 - 4,40 (m, 1 H), 4,22 - 4,19 (m, 1 H), 3,62 - 3,55 (m, 1 H), 2,85 - 2,78 (m, 1 H), 2,64 - 2,54 (m, 9 H), 2,47 - 2,37 (m, 4 H), 2,23 - 2,09 (m, 7 H), 2,01 - 1,91 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,52 - 1,45 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 818,4.

[1337] **Ejemplo 388:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((S)-4-(((S)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) pirrolidin-3-il))metil)-2-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il)) pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



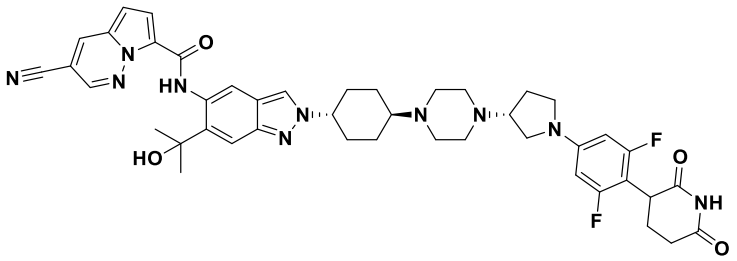
[1338] El compuesto del título (76 mg, 49 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,18 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,43 - 4,39 (m, 1 H), 4,03 - 3,99 (m, 1 H), 3,53 - 3,51 (m, 1 H), 3,38 - 3,35 (m, 3 H), 3,28 - 3,19 (m, 5 H), 2,96 - 2,93 (m, 1 H), 2,85 - 2,74 (m, 4 H), 2,65 - 2,63 (m, 1 H), 2,55 - 2,48 (m, 3 H), 2,28 -2,27(m, 2 H), 2,18 - 2,16 (m, 3 H), 2,07 - 1,90 (m, 7 H), 1,80 - 1,66 (m, 3 H), 1,63 (s, 6 H), 1,43 - 1,40 (m, 1 H). [M + H] $^+$ = 877,6.

[1339] **Ejemplo 392:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-(4-(((S)-1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) pirrolidin-3-il))metil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



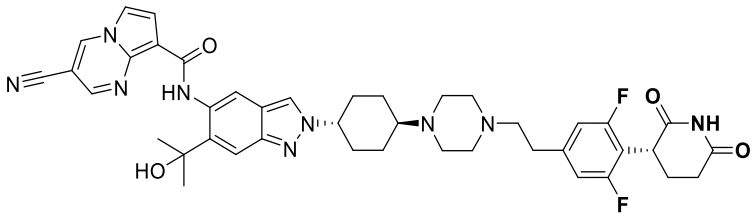
[1340] El compuesto del título (103 mg, 65 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,18 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,45 - 4,40 (m, 1 H), 4,03 - 3,99 (m, 1 H), 3,28 - 3,17 (m, 4 H), 2,96 - 2,93 (m, 1 H), 2,78 - 2,74 (m, 1 H), 2,57 - 2,51 (m, 5 H), 2,44 - 2,36 (m, 5 H), 2,31 -2,30(m, 2 H), 2,18 - 2,16 (m, 2 H), 2,10 - 2,05 (m, 2 H), 1,98 - 1,91 (m, 5 H), 1,72 - 1,66 (m, 1 H), 1,63 (s, 6 H), 1,51 - 1,45 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 833,8.

[1341] **Ejemplo 396:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((3R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-il)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



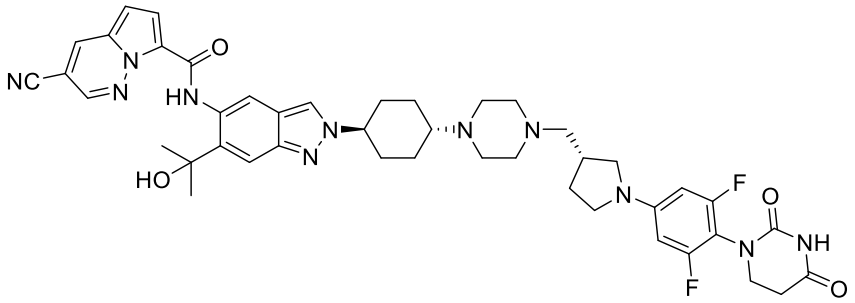
[1342] El compuesto del título (14 mg, 18 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,23 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,45 - 4,40 (m, 1 H), 4,03 - 4,00 (m, 1 H), 3,47 - 3,45 (m, 1 H), 3,37 -3,35 (m, 3 H), 3,23 - 3,19 (m, 1 H), 3,04 -3,01 (m, 1 H), 2,89 - 2,74 (m, 2 H), 2,60 - 2,54 (m, 4 H), 2,46 -2,36 (m, 3 H), 2,18 - 2,16 (m, 3 H), 2,10 - 2,05 (m, 2 H), 1,98 - 1,91 (m, 5 H), 1,82 - 1,78(m, 1 H), 1,63 (s, 6 H), 1,51 - 1,45 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 819,8.

[1343] **Ejemplo 413:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-a]pirimidin-8-carboxamida



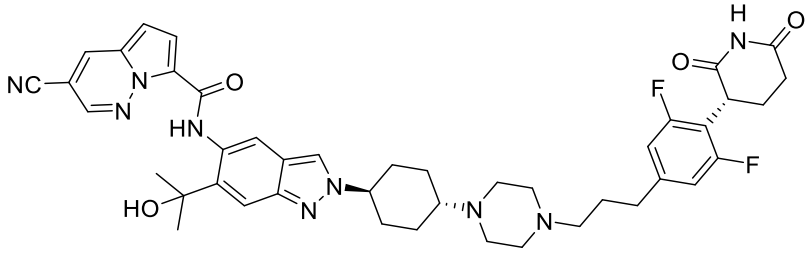
[1344] El compuesto del título (3 mg, 10 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 11,37 (s, 1 H), 10,95 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,38 (s 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,03 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 5,64 (*s,* 1 H), 4,43 - 4,40 (m, 1 H), 4,21 - 4,18 (m, 1 H), 3,51 - 3,41 (m, 3 H), 2,83 - 2,74 (m, 3 H), 2,54 - 2,51 (m, 6 H), 2,49 -2,36 (m, 3 H), 2,18 - 2,11 (m, 3 H), 2,01 - 1,93 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,50 - 1,45 (m, 2 H). [M + H] $^+$ = 778,6.

[1345] **Ejemplo 112:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(((R)-1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-il)metil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



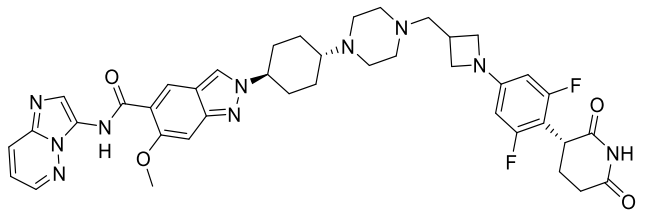
[1346] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 11,95 (s, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 8,86 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,02 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,20 (d, J = 11,3 Hz, 2 H), 5,66 (s, 1 H), 4,36 (t, J = 11,3 Hz, 1 H), 3,50 (dd, J = 18,3, 11,6 Hz, 2 H), 3,22-3,09 (m, 4 H), 2,89 (dd, J = 9,5, 6,7 Hz, 1 H), 2,61 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 2,55 - 2,47 (m, 5 H), 2,32 (dd, J = 28,0, 6,4 Hz, 4 H), 2,24 (d, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,10 (d, J = 10,5 Hz, 2 H), 2,00 (dd, J = 11,7, 5,0 Hz, 1 H), 1,88 (dd, J = 23,5, 12,0 Hz, 4 H), 1,64 (dt, J = 18,4, 6,9 Hz, 1 H), 1,56 (s, 6 H), 1,47 - 1,33 (m, 2 H). [M + H]+ = 834,4.

[1347] **Ejemplo 357:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(3-(4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)propil) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



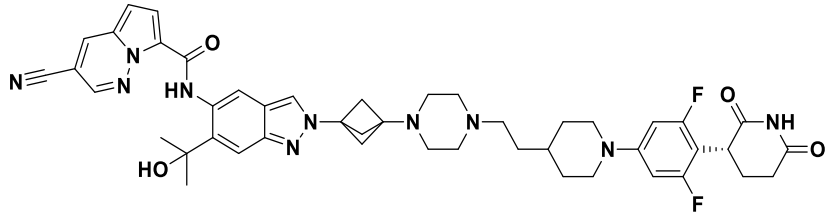
[1348] El compuesto del título (20 mg, 24,6 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,94 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 10,2 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,42 (t, J = 11,7 Hz, 1 H), 4,19 (dd, J = 12,6, 5,1 Hz, 1 H), 2,85 - 2,76 (m, 1 H), 2,65-2,52 (m, 7 H), 2,45-2,31 (m, 5 H), 2,30-2,25 (m, 2 H), 2,21 - 2,06 (m, 3 H), 2,04 - 1,88 (m, 5 H), 1,77 - 1,69 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,54 -1,39 (m, 2 H). [M + H]+ = 792,6.

[1349] **Ejemplo 345:** 2-((1r,4r)-4-(4-((1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il))metil) piperazin-1-il))ciclohexil)-N-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il))-6-metoxi-2H-indazol-5-carboxamida



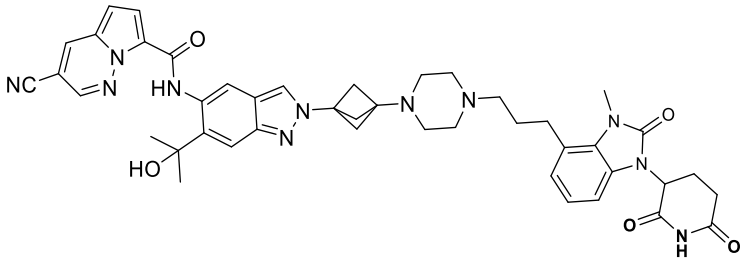
[1350] El compuesto del título (16 mg, 18,7 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 11,05 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,64 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1 H), 8,58 (s, 2 H), 8,15 (dd, J = 9,2, 1,4 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,22 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1 H), 6,10 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 5,76 (s, 0 H), 4,45 (t, J = 11,5 Hz, 1 H), 4,12 (s, 3 H), 4,02 (dd, J = 12,6, 5,0 Hz, 1 H), 3,93 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 3,47 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 2,91 (dt, J = 13,3, 6,5 Hz, 1 H), 2,83 - 2,73 (m, 1 H), 2,61 - 2,52 (m, 7 H), 2,37 (dd, J = 10,8, 8,9 Hz, 5 H), 2,19 (d, J = 9,9 Hz, 2 H), 2,07 (dt, J = 13,2, 9,3 Hz, 1 H), 1,94 (dd, J = 22,6, 11,6 Hz, 5 H), 1,49 (q, J = 11,6 Hz, 2 H). [M + H]+ = 767,6.

[1351] **Ejemplo 349:** (R)-3-ciano-N-(2-(3-(4-(2-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)piperidin-4-il)etil) piperazin-1-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



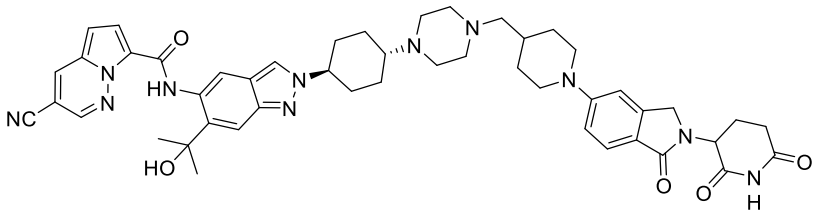
[1352] El compuesto del título (29 mg, 35,6 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,05 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 12,9 Hz, 2 H), 5,78 (s, 1 H), 4,04 (dd, J = 12,3, 4,8 Hz, 1 H), 3,74 (d, J = 12,3 Hz, 3 H), 2,87 - 2,61 (m, 6 H), 2,45-2,23 (m, 12 H), 2,13-2,02 (m, 1 H), 1,99-1,92 (m, 1 H), 1,72 (d, J = 11,2 Hz, 3 H), 1,63 (s, 6 H), 1,49 (brs, 1 H), 1,42-1,34 (m, 2 H), 1,23-1,12 (m, 2 H). [M + H]+ = 845,8.

[1353] **Ejemplo 350:** 3-ciano-N-(2-(3-(4-(3 -(1-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-metil-2-oxo-2, 3-dihidro-1H-benzo[d] imidazol-4-il)propil)piperazin-1-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



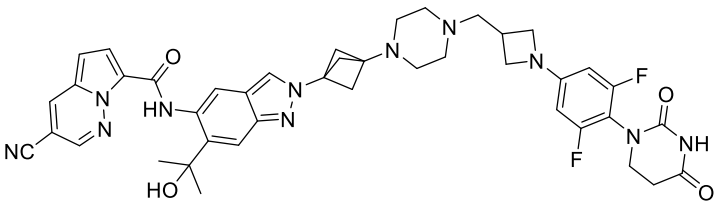
[1354] El compuesto del título (25 mg, 31,5 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,05 (s, 1 H), 11,09 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,73 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 4,2 Hz, 2 H), 6,92 - 6,83 (m, 1 H), 5,77 (d, J = 15,3 Hz, 1 H), 5,37 (dd, J = 12,4, 5,1 Hz, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,02 - 2,83 (m, 4 H), 2,76-2,55 (m, 3 H), 2,47 - 2,35 (m, 9 H), 2,33 (s, 6 H), 2,05 - 1,95 (m, 1 H), 1,80-1,72 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H). [M + H]+ = 810,7.

[1355] **Ejemplo 353:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-1-oxoisoindolin-5-il))piperidin-4-il))metil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



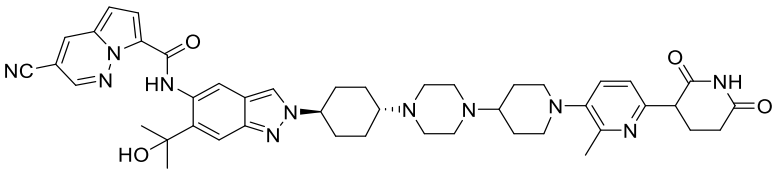
[1356] El compuesto del título (30 mg, 45,6 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,94 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 5,04 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1 H), 4,42 (t, J = 11,2 Hz, 1 H), 4,32 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 4,19 (d, J = 16,9 Hz, 1 H), 3,87 (d, J = 12,8 Hz, 2 H), 2,98 - 2,76 (m, 3 H), 2,68 - 2,52 (m, 6 H), 2,46 - 2,27 (m, 5 H), 2,22 - 2,09 (m, 4 H), 2,04 - 1,87 (m, 5 H), 1,78 (d, J = 11,5 Hz, 3 H), 1,63 (s, 6 H), 1,54 - 1,40 (m, 2 H), 1,19 (t, J = 18,6 Hz, 2 H). [M + H]+ = 866,8.

[1357] **Ejemplo 354:** 3-ciano-N-(2-(3-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il)metil)piperazin-1-il)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



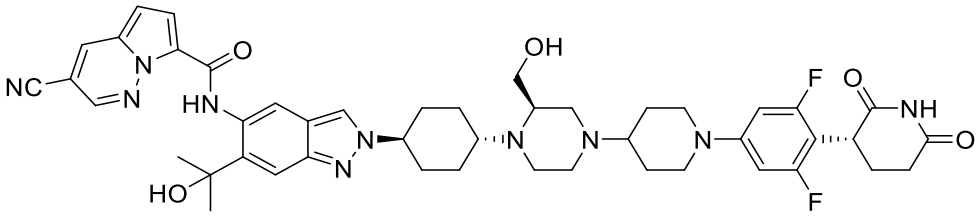
[1358] El compuesto del título (35 mg, 52,3 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,06 (s, 1 H), 10,49 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,19 (d, J = 10,2 Hz, 2 H), 5,79 (s, 1 H), 3,95 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 3,59 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 3,52 (dd, J = 14,2, 8,2 Hz, 2 H), 3,30 - 3,22 (m, 2 H), 2,94 (dd, J = 13,4, 6,9 Hz, 1 H), 2,68 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 2,59 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,48 - 2,39 (m, 6 H), 2,33 (s, 6 H), 1,64 (s, 6 H). [M + H]+ = 804,3.

[1359] **Ejemplo 398:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-2-metilpiridin-3-il))piperidin-4-il)) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1360] El compuesto del título (68 mg, 67,8 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 11,96 (s, 1 H), 10,71 (s, 1 H), 8,86 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,11 - 6,93 (m, 2 H), 5,67 (brs, 1 H), 4,35 (t, J = 11,5 Hz, 1 H), 3,82 (dd, J = 9,4, 5,3 Hz, 1 H), 3,04 (d, J = 10,3 Hz, 2 H), 2,54 - 2,49 (m, 6 H), 2,47 (s, 7 H), 2,33 (s, 3 H), 2,26 (t, J = 10,9 Hz, 1 H), 2,17 - 2,06 (m, 3 H), 2,05-1,97(m, 1 H), 1,94 - 1,77 (m, 6 H), 1,57 (s, 6 H), 1,54 - 1,45 (m, 2 H), 1,45 - 1,35 (m, 2 H). [M + H]+ = 812,5.

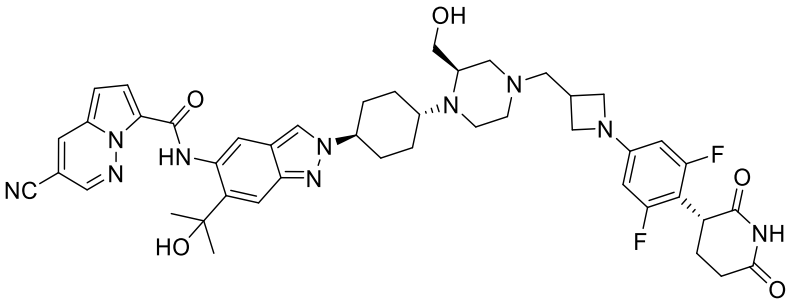
[1361] **Ejemplo 399:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) piperidin-4-il))-2-(hidroximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1362] El compuesto del título (1,39 mg, 7,8 por ciento) se preparó de una manera similar a la

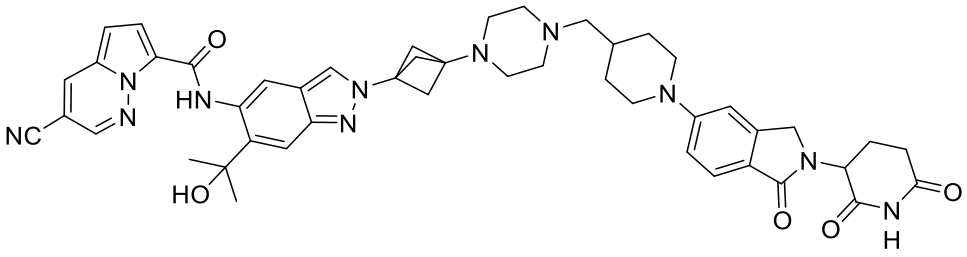
que se describe en el ejemplo 290. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 11,95 (s, 1 H), 10,80 (s, 1 H), 8,87 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,67 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,07 (s, 0 H), 7,65 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,02 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 13,2 Hz, 2 H), 5,66 (s, 1 H), 4,43-4,32 (m, 1 H), 4,02 - 3,93 (m, 1 H), 3,77-3,68 (m, 2 H), 3,58-3,52 (m, 1 H), 2,75-2,65 (m, 7 H), 2,57 (s, 4 H), 1,95-1,75 (m, 13 H), 1,56 (s, 7 H), 1,46-1,29 (m, 4 H). [M + H]+ = 863,3.

[1363] **Ejemplo 400:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((R)-4-((1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) azetidin-3-il))metil)-2-(hidroximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il)) pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1364] El compuesto del título (18 mg, 32,6 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 6,11 (d, J = 11,3 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,43 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,03 (dd, J = 12,4, 4,5 Hz, 1 H), 3,94 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,61 (d, J = 7,7 Hz, 2 H), 3,52 - 3,45 (m, 5 H), 3,07-2,96 (m, 1 H), 2,95-2,87 (m, 2 H), 2,86 - 2,68 (m, 8 H), 2,18 (d, J = 9,8 Hz, 3 H), 2,12-2,02 (m, 3 H), 1,98 - 1,89 (m, 2 H), 1,81 (brs, 1 H), 1,63 (s, 6 H), 1,50-1,40 (m, 1 H). [M + H]+ = 849,2.

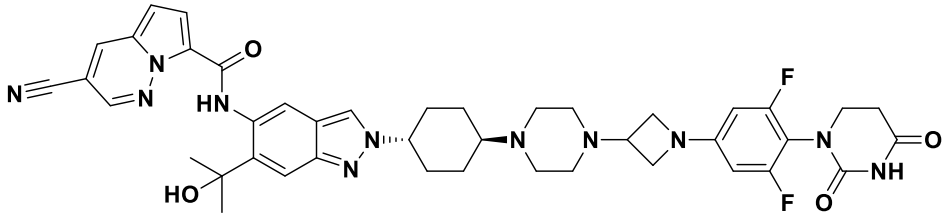
[1365] **Ejemplo 401:** 3-ciano-N-(2-(3-(4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-1-oxoisoindolin-5-il))piperidin-4-il))metil) piperazin-1-il))biciclo[1,1.1]pentan-1-il))-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1366] El compuesto del título (19 mg, 33,7 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 11,99 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,87 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz,

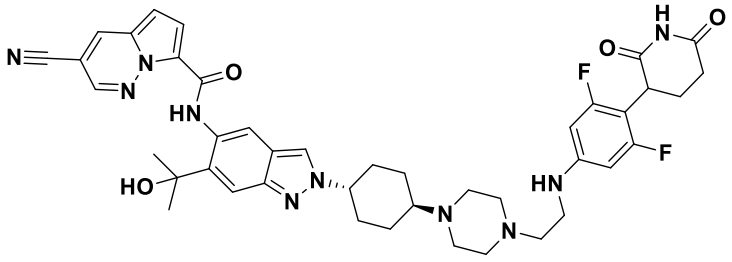
2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,97 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1 H), 4,25 (d, J = 16,9 Hz, 1 H), 4,13 (d, J = 16,9 Hz, 1 H), 3,81 (d, J = 12,0 Hz, 2 H), 2,89 - 2,71 (m, 4 H), 2,59-2,46 (m, 9 H), 2,33 - 2,19 (m, 10 H), 1,96 - 1,82 (m, 1 H), 1,72 (d, J = 11,2 Hz, 3 H), 1,56 (s, 6 H), 1,17-1,06 (m, 2 H). [M + H]+ = 850,9

[1367] **Ejemplo 109:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3,5-difluorofenil) azetidin-3-il)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1368] El compuesto del título (16 mg, 29,7 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,22 (d, J = 9,2 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,63 - 4,38 (m, 1 H), 4,05 - 3,87 (m, 2 H), 3,72 - 3,51 (m, 5 H), 3,47 - 3,35 (m, 2 H), 3,19 - 2,96 (m, 2 H), 2,67 (dd, J = 18,7, 12,0 Hz, 4 H), 2,45 - 2,11 (m, 6 H), 2,07 - 1,88 (m, 3 H), 1,77 - 1,61 (m, 7 H), 1,56 - 1,40 (m, 1 H). [M + H] + = 806,6.

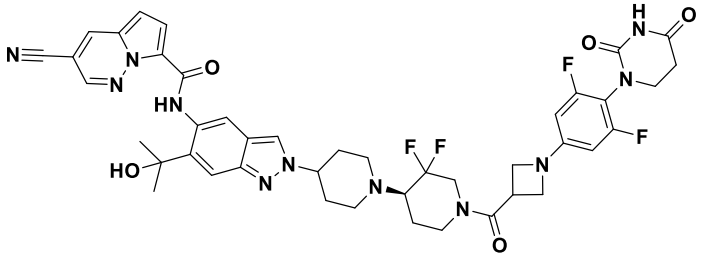
[1369] **Ejemplo 135:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(2-((4-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)amino)etil) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1370] El compuesto del título (52 mg, 46 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,83 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,27 (d, J = 12,0 Hz, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 5,72 (s, s, 1 H), 4,43 (t, J = 12,0 Hz, 1 H), 3,98 (dd, J = 12,4, 5,0 Hz, 1 H), 3,19 - 3,08 (m, 3 H), 2,79 - 2,74 (m, 1 H), 2,70 - 2,58 (m, 6 H), 2,40 - 2,25 (m, 3 H), 2,22 - 2,16 (m, 2 H), 2,10 - 1,91 (m, 7 H), 1,63 (s, 6 H), 1,55 - 1,47 (m, 2 H), 1,25 - 1,20 (m, 1 H). [M + H] + = 793,6.

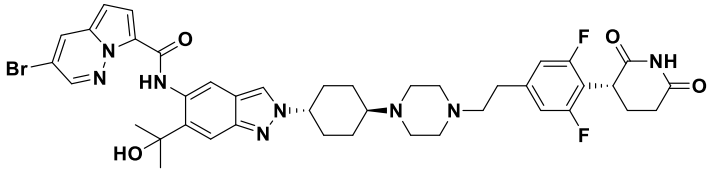
[1371] **Ejemplo 198:** (R)-3-ciano-N-(2-(1'-(1-(4-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2 H)-il)-3,5-

difluorofenil)azetidin-3-carbonil)-3', 3'-difluoro-[1,4'-bipiperidin]-4-il)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



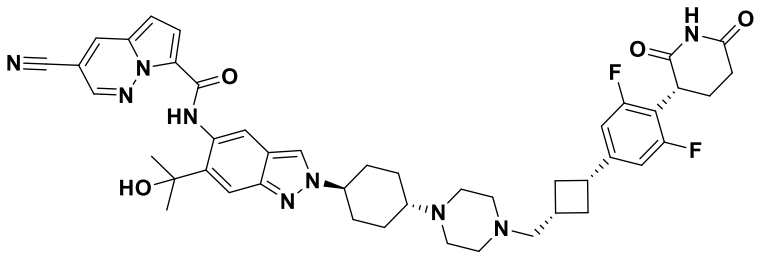
[1372] El compuesto del título (50 mg, 76,26 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,27 (t, J = 10,2 Hz, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,63 - 4,41 (m, 2 H), 4,13 - 4,04 (m, 2 H), 3,95 - 3,70 (m, 3 H), 3,88 - 3,72 (m, 1 H), 3,59 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 3,50 - 3,35 (m, 1 H), 3,26 - 3,03 (m, 4 H), 3,01 - 2,72 (m, 3 H), 2,68 (t, J = 6,7 Hz, 2 H), 2,17 - 2,00 (m, 4 H), 1,90 - 1,80 (m, 1 H), 1,63 (s, 6 H). [M + H] + = 870,6.

[1373] **Ejemplo 414:** 3-bromo-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



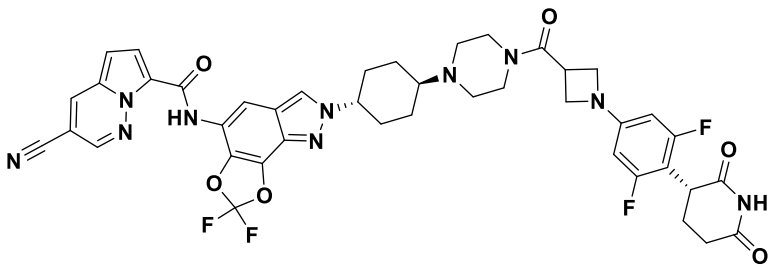
[1374] El compuesto del título (19,2 mg, 33,93 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 11,91 (s, 1 H), 10,95 (s, 1 H), 8,58 (dd, J = 12,8, 2,4 Hz, 2 H), 8,53 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,59 - 7,54 (m, 2 H), 7,02 (d, J = 10,1 Hz, 2 H), 6,73 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 5,66 (s, 1 H), 4,42 (t, J = 11,4 Hz, 1 H), 4,20 (dd, J = 12,5, 5,0 Hz, 1 H), 2,85 - 2,72 (m, 3 H), 2,60 - 2,53 (m, 7 H), 2,45 - 2,35 (m, 5 H), 2,18 - 2,11 (m, 3 H), 2,02 - 1,90 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,52 - 1,45 (m, 2 H). [M + H] + = 831,6.

[1375] **Ejemplo 383:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(((1S, 3S)-3-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil) ciclobutil)metil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



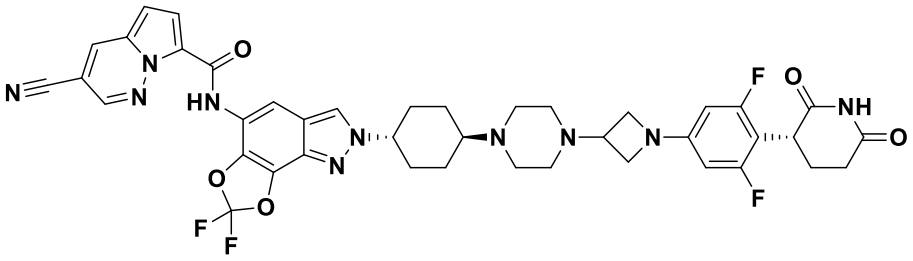
[1376] El compuesto del título (39 mg, 27,20 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,95 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,30 (dd, J = 15,3, 8,5 Hz, 1 H), 7,07 (dd, J = 18,4, 6,9 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,42 (t, J = 11,2 Hz, 1 H), 4,22 (dd, J = 12,6, 5,0 Hz, 1 H), 3,57 - 3,45 (m, 2 H), 2,85 - 2,78 (m, 1 H), 2,60 - 2,53 (m, 5 H), 2,47 - 2,35 (m, 9 H), 2,20 - 2,08 (m, 3 H), 2,03 - 1,89 (m, 5 H), 1,78 - 1,73 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,52 - 1,41 (m, 2 H). [M + H] + = 818,6.

[1377] **Ejemplo 384:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il))ciclohexil)-7, 7-difluoro-2H-[1, 3]dioxolo[4, 5-g]indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



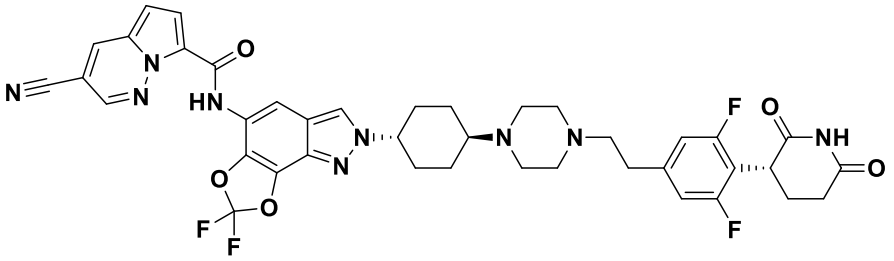
[1378] El compuesto del título (33,5 mg, 47,33 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 10,86 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 9,01 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,97 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 4,51 (t, J = 11,6 Hz, 1 H), 4,08 - 4,01 (m, 3 H), 3,92 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,86 - 3,79 (m, 1 H), 3,55 - 3,45 (m, 2 H), 3,31 - 3,27 (m, 2 H), 2,82 - 2,72 (m, 1 H), 2,57 - 2,50 (m, 6 H), 2,25 - 2,18 (m, 2 H), 2,13 - 2,03 (m, 1 H), 1,02 - 1,90 (m, 5 H), 1,55 - 1,45 (m, 2 H). [M + H] + = 855,6.

[1379] **Ejemplo 385:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il) piperazin-1-il)ciclohexil)-7, 7-difluoro-2H-[1, 3]dioxolo[4, 5-g]indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



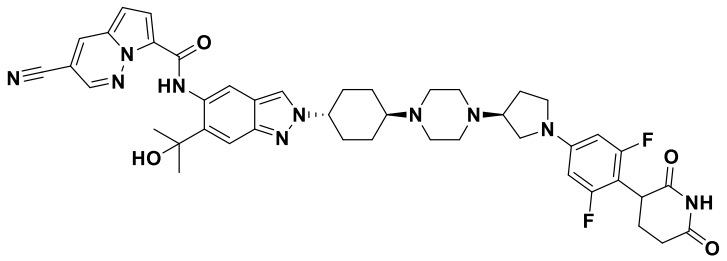
[1380] El compuesto del título (14 mg, 20,21 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 10, 85 (d, J = 9, 6 Hz, 2 H), 9, 01 (d, J = 2, 1 Hz, 1 H), 8, 97 (d, J = 2, 1 Hz, 1 H), 8, 68 (s, 1 H), 8, 27 (s, 1 H), 7, 79 (d, J = 4, 8 Hz, 1 H), 7, 13 (d, J = 4, 8 Hz, 1 H), 6, 12 (d, J = 11, 1 Hz, 2 H), 4, 50 (t, J = 11, 6 Hz, 1 H), 4, 03 (dd, J = 12,6, 5,0 Hz, 1 H), 3,91 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,67 - 3,60 (m, 2 H), 3,26 - 3,19 (m, 2 H), 2,81 - 2,73 (m, 1 H), 2,62 - 2,53 (m, 4 H), 2,47 - 2,28 (m, 5 H), 2,23 - 2,17 (m, 2 H), 2,11 - 2,03 (m, 1 H), 2,00 - 1,90 (m, 5 H), 1,54 - 1,44 (m, 2 H). [M + H] + = 827,6.

[1381] **Ejemplo 386:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-7, 7-difluoro-2H-[1, 3]dioxolo[4, 5-g]indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



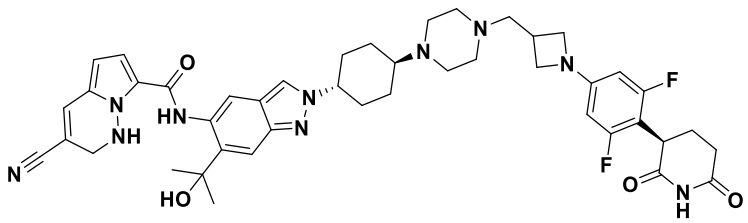
[1382] El compuesto del título (31 mg, 35,33 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 10,95 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 9,01 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,97 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 4,54 - 4,45 (m, 1 H), 4,20 (dd, J = 12,6, 4,9 Hz, 1 H), 2,85 - 2,72 (m, 4 H), 2,60 - 2,53 (m, 7 H), 2,48 - 2,36 (m, 4 H), 2,23 -2,07(m, 2 H), 2,15 - 2,08 (m, 1 H), 2,02 - 1,91 (m, 5 H), 1,54 - 1,42 (m, 2 H). [M + H] + = 800,6.

[1383] **Ejemplo 395:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-(4-((3S)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)pirrolidin-3-il))piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



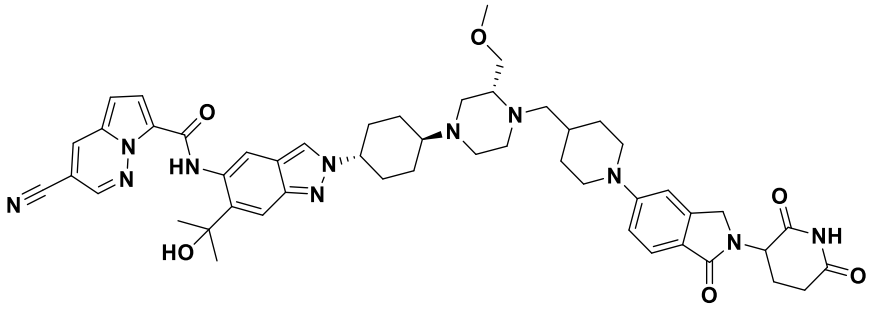
[1384] El compuesto del título (9 mg, 11,18 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,14 - 7,07 (m, 2 H), 6,24 (d, J = 12,3 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,52 - 4,42 (m, 1 H), 4,02 (dd, J = 12,7, 4,8 Hz, 1 H), 3,52 - 3,45 (m, 1 H), 3,42 -3,35 (m, 4 H), 3,24 - 3,19 (m, 1 H), 3,10 - 2,63 (m, 10 H), 2,29 (s, 1 H), 2,25 - 2,18 (m, 3 H), 2,11 - 1,93 (m, 6 H), 1,87 - 1,80 (m, 1 H), 1,63 (s, 6 H), 1,61 - 1,50 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 819, 6.

[1385] **Ejemplo 397:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-((1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il))metil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))-1,2-dihidropirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



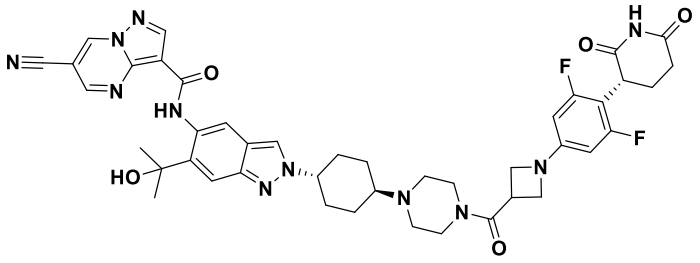
[1386] El compuesto del título (140 mg, 5,26 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 11,59 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 6,81 - 6,72 (m, 2 H), 6,43 (d, J = 4,2 Hz, 1 H), 6,10 (d, J = 11,2 Hz, 2 H), 5,64 (s, 1 H), 4,40 (s, 1 H), 4,02 (dd, J = 12,6, 4,8 Hz, 1 H), 3,96 - 3,88 (m, 4 H), 3,47 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 2,94 - 2,89 (m, 1 H), 2,82 - 2,74 (m, 1 H), 2,57 - 2,53 (m, 8 H), 2,45 - 2,35 (m, 4 H), 2,20 - 2,13 (m, 2 H), 2,10 - 2,02 (m, 1 H), 1,97 - 1,87 (m, 5 H), 1,60 (s, 6 H), 1,51 - 1,42 (m, 2 H). [M + H] + = 821,6.

[1387] **Ejemplo 402:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((3R)-4-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-1-oxoisoindolin-5-il)) piperidin-4-il))metil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il)) pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



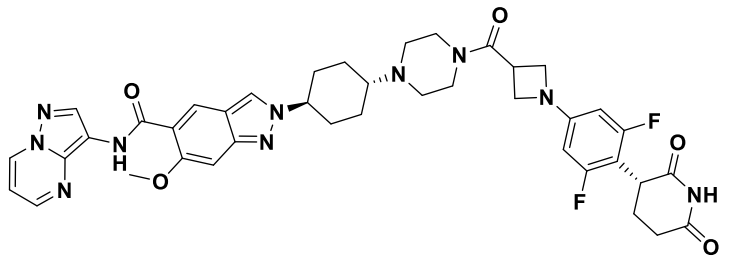
[1388] El compuesto del título (77 mg, 58,28 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 11,95 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,86 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,07 (s, 0 H), 7,65 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 5,65 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 4,97 (dd, J = 13,3, 5,0 Hz, 1 H), 4,36 (t, J = 11,3 Hz, 1 H), 4,25 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 4,13 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 3,80 (d, J = 11,8 Hz, 2 H), 3,42 (dd, J = 9,5, 3,8 Hz, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 2,90 - 2,50 (m, 10 H), 2,35 - 2,09 (m, 7 H), 2,05 - 1,99 (m, 1 H), 1,93 - 1,84 (m, 5 H), 1,76 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 1,65 - 1,53 (m, 8 H), 1,47 - 1,35 (m, 2 H), 1,16 - 1,02 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 910,6.

[1389] **Ejemplo 411:** 6-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirazolo[1, 5-a]pirimidin-3-carboxamida



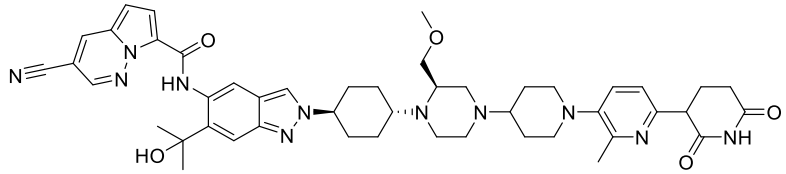
[1390] El compuesto del título (2,03 mg, 9 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 10,79 (s, 1 H), 9,90 (s, 1 H), 9,07 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 31,5 Hz, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 6,10 (d, J = 11,3 Hz, 2 H), 4,41 - 4,33 (m, 1 H), 4,01 - 3,92 (m, 3 H), 3,88 - 3,82 (m, 2 H), 3,80 -3,73(m, 1 H), 3,48 - 3,35 (m, 6 H), 2,75 - 2,66 (m, 1 H), 2,52 - 2,45 (m, 4 H), 2,15 - 2,08 (m, 2 H), 2,05 - 1,96 (m, 1 H), 1,93 - 1,83 (m, 5 H), 1,65 (s, 6 H), 1,48 -1,38(m, 2 H). [M + H] + = 834,6.

[1391] **Ejemplo 344:** 2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-metoxi-N-(pirazolo[1, 5-a]pyrimidin-3-il))-2H-indazol-5-carboxamida



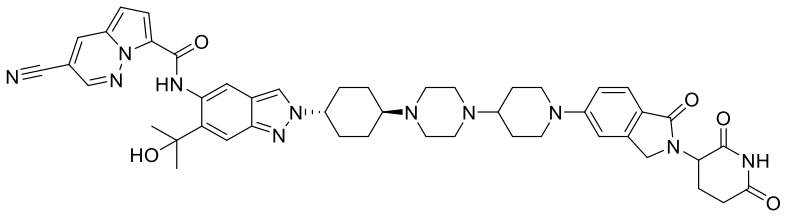
[1392] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 10,84 (s, 1 H), 10,34 (s, 1 H), 9,07 (dd, J = 7,1, 1,5 Hz, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,52 (dd, J = 21,1, 16,4 Hz, 3 H), 7,21 (s, 1 H), 7,05 (dd, J = 7,0, 4,0 Hz, 1 H), *6,16 (d*, J = 11,1 Hz, 2 H), 4,49 - 4,40 (m, 1 H), 4,11 - 3,99 (m, 6 H), 3,95 - 3,77 (m, 3 H), 3,52 - 3,46 (m, 2 H), 2,83 - 2,72 (m, 1 H), 2,58 - 2,51 (m, 5 H), 2,49 - 2,42 (m, 3 H), 2,24 - 2,16 (m, 2 H), 2,13 - 2,01 (m, 1 H), 2,00 - 1,87 (m, 5 H), 1,59 - 1,43 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 781,6.

[1393] **Ejemplo 415:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((2R)-4-(1-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-2-metilpiridin-3-il))piperidin-4-il))-2-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



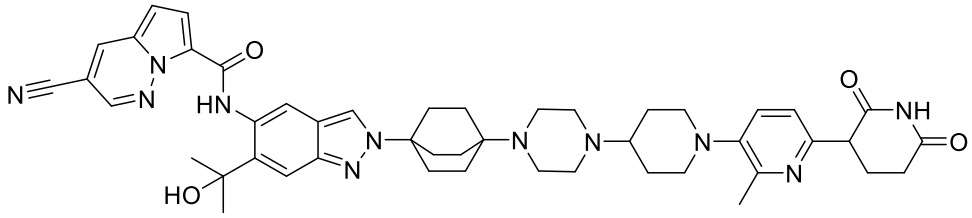
[1394] El compuesto del título (50 mg, 29,2 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,13 - 7,08 (m, 2 H), 5,77 - 5,68 (m, 1 H), 4,46 - 4,38 (m, 1 H), 3,92 - 3,87 (m, 1 H), 3,56 - 3,51 (m, 1 H), 3,42 - 3,35 (m, 2 H), 3,30 - 3,29 (m, 3 H), 3,29 - 3,28 (m, 3 H), 3,11 (d, J = 10,0 Hz, 2 H), 2,87 - 2,80 (m, 2 H), 2,79 - 2,73 (m, 2 H), 2,66 - 2,61 (m, 3 H), 2,59 - 2,56 (m, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,28 - 2,21 (m, 2 H), 2,19 - 2,15 (m, 2 H), 2,10 - 2,06 (m, 1 H), 2,03 - 1,96 (m, 2 H), 1,89 - 1,83 (m, 2 H), 1,80 - 1,75 (m, 1 H), 1,64 (s, 6 H), 1,61 - 1,56 (m, 2 H), 1,45 - 1,38 (m, 1 H). [M + H] + = 856,8

[1395] **Ejemplo 417:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-1-oxoisoindolin-5-il))piperidin-4-il)) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



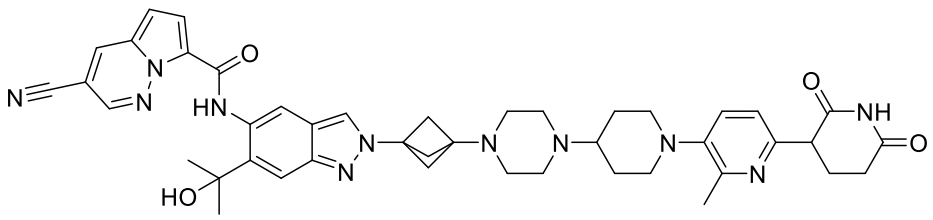
[1396] El compuesto del título (36 mg, 21,1 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,93 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,14 - 6,92 (m, 3 H), 5,71 (s, 1 H), 5,04 (dd, J = 13,0, 5,0 Hz, 1 H), 4,47 - 4,38 (m, 1 H), 4,35 - 4,28 (m, 1 H), 4,23 - 4,17 (m, 1 H), 3,96 - 3,84 (m, 2 H), 2,93 - 2,79 (m, 3 H), 2,65 - 2,51 (m, 8 H), 2,41 - 2,32 (m, 4 H), 2,21 - 2,14 (m, 2 H), 2,00 - 1,91 (m, 5 H), 1,88 - 1,80 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,54 - 1,41 (m, 4 H). [M + H] + = 852,6.

[1397] **Ejemplo 416:** 3-ciano-N-(2-(4-(4-(1-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-2-metilpiridin-3-il))piperidin-4-il))piperazin-1-il))biciclo[2,2.2]octan-1-il))-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



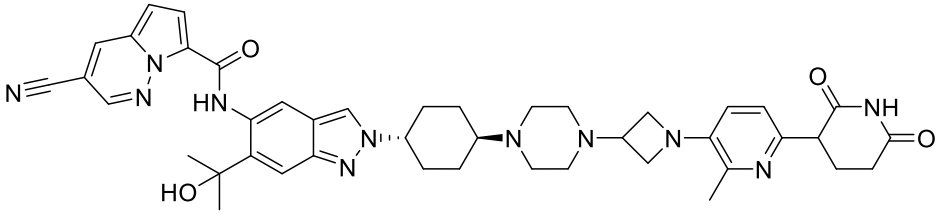
[1398] El compuesto del título (83 mg, 32,24 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 12,8 Hz, 2 H), 5,71 (s, 1 H), 4,04 (dd, J = 12,6, 4,9 Hz, 1 H), 3,76 (d, J = 11,9 Hz, 2 H), 2,82 - 2,70 (m, 3 H), 2,50 - 2,46 (m, 11 H), 2,32 - 2,28 (m, 1 H), 2,21 - 2,15 (m, 6 H), 2,12 - 2,04 (m, 1 H), 1,99 - 1,93 (m, 1 H), 1,82 - 1,72 (m, 9 H), 1,63 (s, 6 H), 1,40 (dd, J = 20,9, 10,3 Hz, 2 H). [M + H]+ = 838,6.

[1399] **Ejemplo 419:** 3-ciano-N-(2-(3-(4-(1-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-2-metilpiridin-3-il))piperidin-4-il))piperazin-1-il))biciclo[1,1.1]pentan-1-il))-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



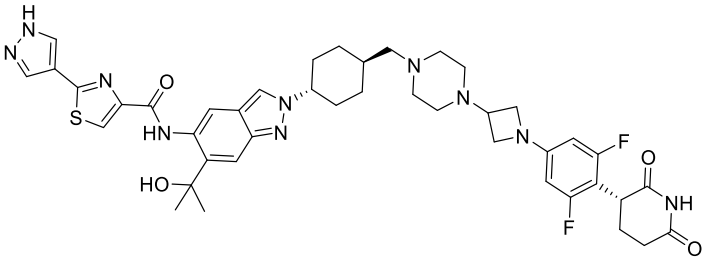
[1400] El compuesto del título (278 mg, 62,21 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,06 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,13 - 7,05 (m, 2 H), 5,78 (s, 1 H), 3,89 (dd, J = 9,3, 5,3 Hz, 1 H), 3,14 - 3,08 (m, 2 H), 2,65 - 2,54 (m, 8 H), 2,50 - 2,46 (m, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,36 - 2,30 (m, 7 H), 2,23 - 2,17 (m, 1 H), 2,11 - 2,04 (m, 1 H), 1,90 - 1,83 (m, 2 H), 1,66 - 1,55 (m, 9 H). [M + H]+ = 796,6.

[1401] **Ejemplo 426:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-2-metilpiridin-3-il))azetidin-3-il)) piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1402] El compuesto del título (23 mg, 20,63 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,74 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 4,42 (t, J = 11,3 Hz, 1 H), 4,03 - 3,93 (m, 2 H), 3,82 (dd, J = 9,0, 5,3 Hz, 1 H), 3,64 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,17 (dt, J = 12,6, 6,4 Hz, 1 H), 2,64 - 2,52 (m, 7 H), 2,46 - 2,34 (m, 4 H), 2,31 (s, 3 H), 2,22 - 2,14 (m, 3 H), 2,09 - 2,03 (m, 1 H), 1,98 - 1,88 (m, 4 H), 1,63 (s, 6 H), 1,53 - 1,43 (m, 2 H). [M + H]+ = 784,6.

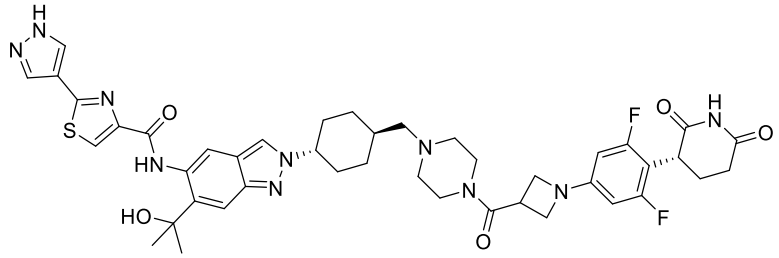
[1403] **Ejemplo 433:** N-(2-((1r,4r)-4-((4-(1-(4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il)) piperazin-1-il))metil)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))-2-(1H-pirazol-4-il))tiazol-4-carboxamida



[1404] El compuesto del título (22 mg, 23,21 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 13,37 (s, 1 H), 12,08 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,57 - 8,15 (m, 4 H), 7,56 (s, 1 H), 6,25 - 5,94 (m, 3 H), 4,40 (t, J = 11,5 Hz, 1 H), 4,03 (dd, J = 12,4, 4,9 Hz, 1 H), 3,90 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,66 - 3,60 (m, 2 H), 3,27 - 3,23

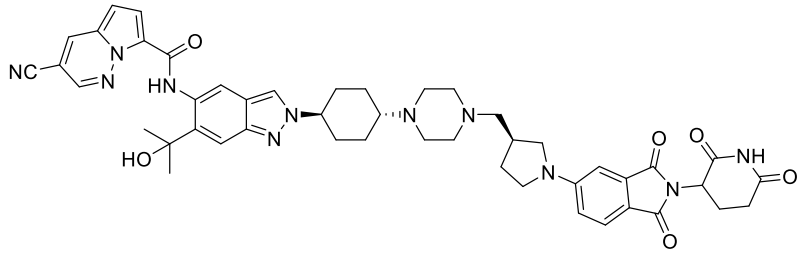
(m, 2 H), 2,83 - 2,74 (m, 1 H), 2,48 - 2,30 (m, 9 H), 2,16 - 2,04 (m, 5 H), 1,96 -1,86 (m, 5 H), 1,67 (s, 6 H), 1,15 - 1,04 (m, 2 H). [M + H]+ = 827,6.

[1405] **Ejemplo 434:** N-(2-((1r,4r)-4-((4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbonil)piperazin-1-il))metil)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))-2-(1H-pirazol-4-il))tiazol-4-carboxamida



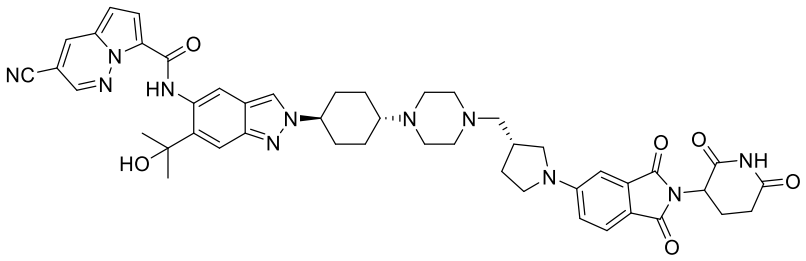
[1406] El compuesto del título (23 mg, 20,28 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 13,38 (s, 1 H), 12,08 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 6,17 (d, J = 11,1 Hz, 2 H), 6,04 (s, 1 H), 4,48 - 4,38 (m, 1 H), 4,07 - 4,00 (m, 3 H), 3,94 - 3,89 (m, 2 H), 3,86 - 3,80 (m, 1 H), 3,52 - 3,47 (m, 2 H), 2,82 - 2,73 (m, 1 H), 2,56 - 2,51 (m, 4 H), 2,40 - 2,30 (m, 4 H), 2,22 - 2,04 (m, 5 H), 1,98 - 1,86 (m, 5 H), 1,67 (s, 6 H), 1,17 - 1,08 (m, 2 H). [M + H]+ = 855,6.

[1407] **Ejemplo 431:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-(4-(((3S)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-1,3-dioxoisoindolin-5-il)) pirrolidin-3-il))metil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



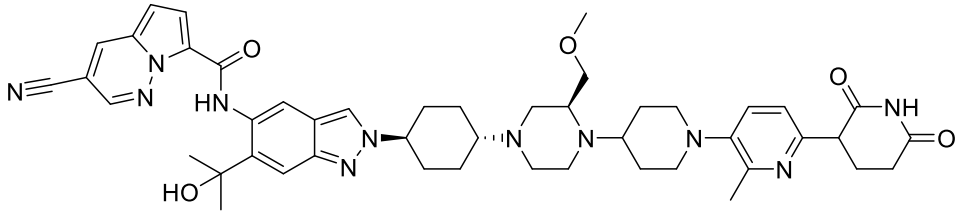
[1408] El compuesto del título (40 mg, 48,60 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) RMN de ¹H (500 MHz, DMSO) δ 12, 02 (s, 1 H), 11, 07 (s, 1 H), 8, 93 (d, J = 2, 0 Hz, 1 H), 8, 74 (d, J = 2, 0 Hz, 1 H), 8, 55 (s, 1 H), 8, 33 (s, 1 H), 7, 72 (d, J = 4, 7 Hz, 1 H), 7, 64 (d, J = 8, 4 Hz, 1 H), 7, 57 (s, 1 H), 7, 09 (d, J = 4, 8 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 5,72 (brs, 1 H), 5,05 (dd, J = 12,8, 5,3 Hz, 1 H), 4,42 (t, J = 11,5 Hz, 1 H), 3,58 - 3,46 (m, 3 H), 3,39 -3,33 (m, 2 H), 3,15 - 3,10 (m, 1 H), 2,93 - 2,83 (m, 1 H), 2,65 - 2,53 (m, 6 H), 2,48 - 2,28 (m, 6 H), 2,22 - 2,07 (m, 3 H), 2,06 - 1,87 (m, 5 H), 1,75 (td, J = 15,5, 7,6 Hz, 1 H), 1,63 (s, 6 H), 1,56 - 1,41 (m, 2 H). [M + H]+ = 866,4.

[1409] **Ejemplo 432:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(((3R)-1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-1,3-dioxoisoindolin-5-il)) pirrolidin-3-il))metil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



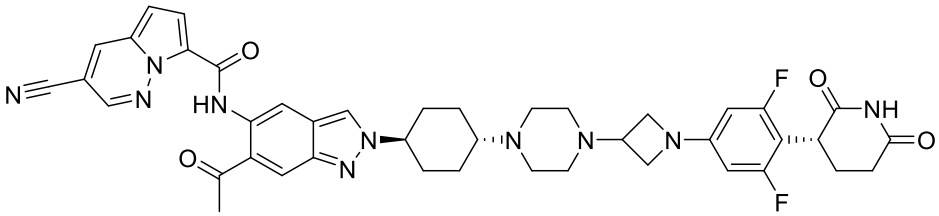
[1410] El compuesto del título (35 mg, 42,52 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12, 03 (s, 1 H), 11, 07 (s, 1 H), 8, 92 (d, J = 1, 9 Hz, 1 H), 8, 74 (d, J = 2, 0 Hz, 1 H), 8, 54 (d, J = 21, 3 Hz, 1 H), 8, 33 (s, 1 H), 7, 72 (d, J = 4, 7 Hz, 1 H), 7, 63 (d, J = 8, 4 Hz, 1 H), 7, 57 (s, 1 H), 7, 09 (d, J = 4, 7 Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 5,74 (brs, 1 H), 5,06 (dd, J = 12,9, 5,3 Hz, 1 H), 4,42 (t, J = 11,4 Hz, 1 H), 3,52 (dd, J = 21,0, 12,9 Hz, 2 H), 3,38 (dd, J = 17,3, 7,7 Hz, 1 H), 3,18 - 3,08 (m, 1 H), 2,96 - 2,82 (m, 1 H), 2,70 - 2,53 (m, 8 H), 2,48 - 2,26 (m, 6 H), 2,24 - 2,07 (m, 3 H), 2,05 - 1,86 (m, 5 H), 1,74 (td, J = 15,6, 7,6 Hz, 1 H), 1,64 (s, 6 H), 1,55 - 1,41 (m, 2 H). [M + H]+ = 866,4.

[1411] **Ejemplo 418:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((3S)-4-(1-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-2-metilpiridin-3-il))piperidin-4-il))-3-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



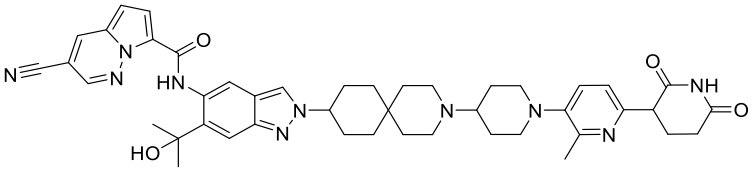
[1412] El compuesto del título (13,7 mg, 49,3 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,35 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,11-7,08 (m, 2 H), 5,71 (s, 1 H), 4,46 - 4,39 (m, 1 H), 3,88 (dd, J = 5 Hz, 10 Hz, 1 H), 3,55 - 3,51 (m, 1 H), 3,40 - 3,35 (m, 1 H), 3,10 (s, 3 H), 3,14 - 3,07 (m, 2 H), 2,87 - 2,83 (m, 1 H), 2,81 - 2,53 (m, 9 H), 2,44 - 2,33 (m, 6 H), 2,25 - 2,14 (m, 3 H), 2,11 - 2,04 (m, 1 H), 1,99 - 1,84 (m, 5 H), 1,76 - 1,67 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,58 - 1,41 (m, 3 H). [M + H] + = 856,6

[1413] **Ejemplo 425:** N-(6-acetil-2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il) piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)-3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



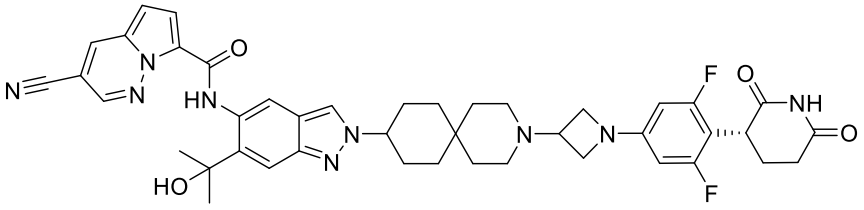
[1414] El compuesto del título (131,08 mg, 57,64 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,29 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,95 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,85 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 10 Hz, 2 H), 7,73 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 10 Hz, 2 H), 4,55 - 4,47 (m, 1 H), 4,03 (dd, J = 5 Hz, 10 Hz, 1 H), 3,90 (t, J = 10 Hz, 2 H), 3,66 - 3,60 (m, 2 H), 3,27 - 3,21 (m, 1 H), 2,82 - 2,73 (m, 4 H), 2,65 - 2,53 (m, 5 H), 2,48 - 2,27 (m, 5 H), 2,24 - 2,17 (m, 2 H), 2,11 - 2,03 (m, 1 H), 2,01 - 1,90 (m, 5 H), 1,54 - 1,44 (m, 2 H). [M + H]+ = 789,6

[1415] **Ejemplo 427:** 3-ciano-N-(2-(3-(1-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-2-metilpiridin-3-il))piperidin-4-il))-3-azaspiro [5,5]undecan-9-il))-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1416] El compuesto del título (21,03 mg, 23 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,13-7,06 (m, 2 H), 5,73 (s, 1 H), 4,46 - 4,39 (m, 1 H), 3,88 (dd, J = 5 Hz, 10 Hz, 1 H), 3,12 (d, J = 10 Hz, 2 H), 2,65 - 2,52 (m, 8 H), 2,45 - 2,35 (m, 4 H), 2,25 - 2,15 (m, 1 H), 2,12 - 2,03 (m, 3 H), 1,96 - 1,77 (m, 6 H), 1,70 - 1,57 (m, 10 H), 1,45 - 1,38 (m, 2 H), 1,35 - 1,26 (m, 2 H). [M + H]+ = 797,7

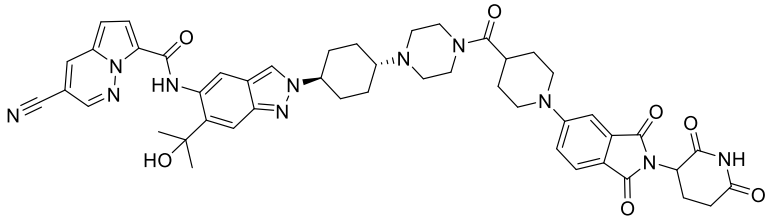
[1417] **Ejemplo 428:** (R)-3-ciano-N-(2-(3-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il))-3-azaspiro[5,5]undecan-9-il))-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1418] El compuesto del título (55,51 mg, 35,9 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H),

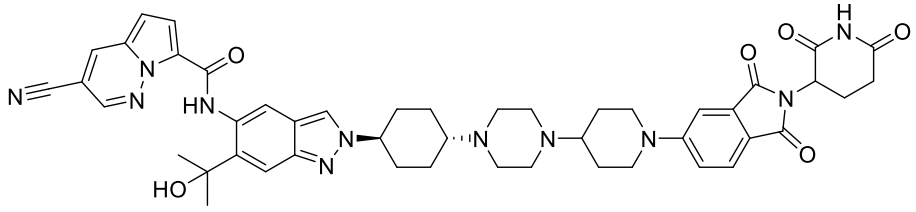
8,93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 10 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,47 - 4,38 (m, 1 H), 4,03 (dd, J = 5 Hz, 10 Hz, 1 H), 3,92 (t, J = 10 Hz, 2 H), 3,64 - 3,59 (m, 2 H), 3,31 - 3,24 (m, 2 H), 2,82 - 2,73 (m, 1 H), 2,35 - 2,27 (m, 4 H), 2,12 - 2,01 (m, 3 H), 1,98 - 1,89 (m, 3 H), 1,84 - 1,76 (m, 2 H), 1,43 - 1,37 (m, 2 H), 1,35 - 1,26 (m, 2 H). [M + H]+ = 790,7

[1419] **Ejemplo 429:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1420] El compuesto del título (239,18 mg, 70,4 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 11,07 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 5,07 (dd, J = 5 Hz, 10 Hz, 1 H), 4,46 - 4,38 (m, 1 H), 4,07 (d, J = 5 Hz, 2 H), 3,58 - 3,52 (m, 2 H), 3,49 - 3,43 (m, 2 H), 3,08 (d, J = 5 Hz, 2 H), 3,01 - 2,83 (m, 2 H), 2,65 - 2,52 (m, 5 H), 2,49 - 2,45 (m, 2 H), 2,45 - 2,25 (m, 5 H), 2,22 - 2,15 (m, 2 H), 2,05 - 1,90 (m, 5 H), 1,74 - 1,67 (m, 2 H), 1,66 - 1,56 (m, 8 H), 1,55 - 1,45 (m, 2 H). [M + H]+ = 894,7

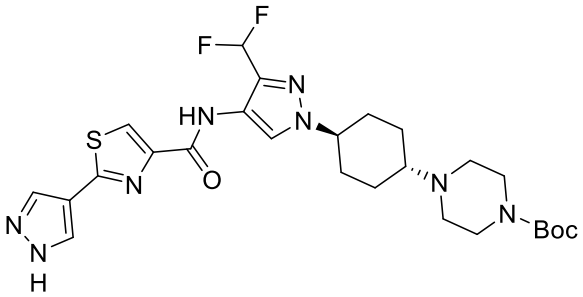
[1421] **Ejemplo 430:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-1,3-dioxoisoindolin-5-il))piperidin-4-il))piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1422] El compuesto del título (15,9 mg, 29 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 11,07 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 5,07 (dd, J = 5 Hz, 10 Hz, 1 H), 4,45 - 4,37 (m, 1 H), 4,06 (d, J = 5 Hz, 2 H), 3,01 - 2,83 (m, 3 H), 2,65 - 2,52 (m, 6 H), 2,48 - 2,33 (m, 6 H), 2,19 - 2,13 (m, 2 H), 2,04 - 1,81 (m, 7 H), 1,63 (s, 6 H), 1,51 - 1,36 (m, 4 H). [M + H]+ = 866,8

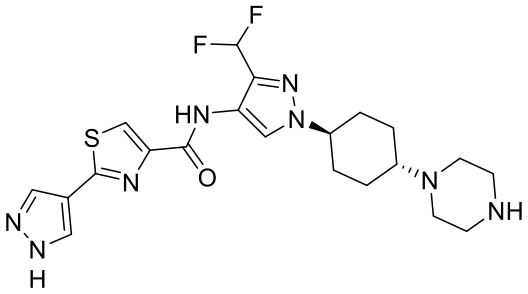
[1423] **Ejemplo 435:** N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-((1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) azetidin-3-il)metil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida

[1424] Paso 1: 4-((1r,4r)-4-(4-(2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamido)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il) ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



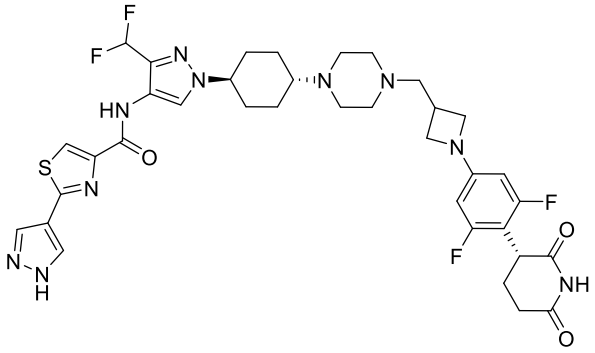
[1425] A una solución de 4-((1r,4r)-4-(4-amino-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (600 mg, 1,5 mmol) y ácido 2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxílico (292,5 mg, 1,5 mmol) en DMF (10 mL) se le añadieron HATU (570 mg, 1,5 mmol) y DIEA (580, 5 mg, 4,5 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 15: 1) para proporcionar el producto (740 g, 85,65 por ciento). $[M + H]^+ = 577,2$

[1426] Paso 2: N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(1H-pirazol-4-il) tiazol-4-carboxamida



[1427] A una solución agitada de 4-((1r,4r)-4-(4-(2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamido)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)ciclohexil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (740 mg, 1,285 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (2 mL). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (10 mL), luego se ajustó el pH a 8 con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto (520 mg, 85 por ciento). $[M + H]^+ = 477,2$

[1428] Paso 3: N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(4-((1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil) azetidin-3-il)metil)piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida

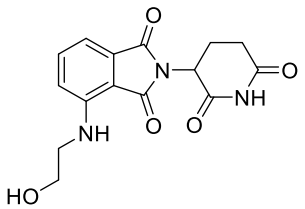


[1429] A una solución de N-(3-(difluorometil)-1-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-1H-pirazol-4-il)-2-(1H-pirazol-4-il)tiazol-4-carboxamida (40 mg, 0,084 mmol) y (R)-1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3,5-difluorofenil)azetidin-3-carbaldehído (CAS: 2873368-99-9, que se obtuvo de la misma manera que se describe en la Publicación de la Solicitud Internacional de Patente No. WO 2022012622A1) (51,75 mg, 0,168 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (35,62 mg, 0,168 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para dar el producto deseado (25,66 mg, 39,78 por ciento).

[1430] RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 13,38 (s, 1 H), 10,85 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 8,43 (br s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,16 (t, J = 5 Hz, 1 H), 6,10 (d, J = 10 Hz, 2 H), 4,25 - 4,17 (m, 1 H), 4,02 (dd, J = 5 Hz, 10 Hz, 1 H), 3,92 (t, J = 10 Hz, 2 H), 3,47 (d, J = 10 Hz, 2 H), 2,95 - 2,85 (m, 1 H), 2,82 - 2,73 (m, 1 H), 2,65 - 2,52 (m, 6 H), 2,48 - 2,30 (m, 6 H), 2,13 - 2,02 (m, 3 H), 1,96 - 1,87 (m, 3 H), 1,84 - 1,73 (m, 2 H), 1,46 - 1,35 (m, 2 H). [M + H]+ = 769,8

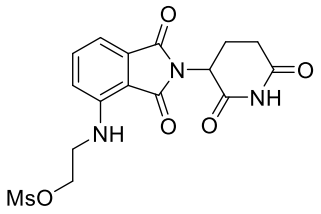
[1431] **Ejemplo 437:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-1,3-dioxoisoindolin-4-il))amino) etil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida

[1432] Paso 1: 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((2-hidroxietil)amino)isoindolin- 1,3-diona



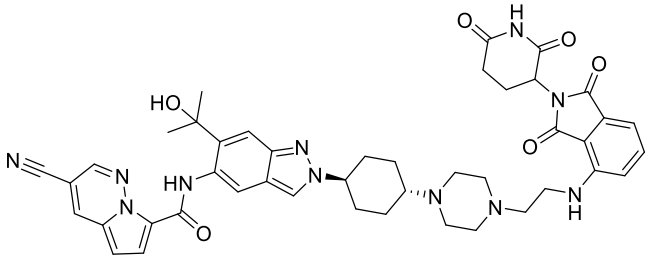
[1433] A una solución de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoroisoindolin- 1,3-diona (2,76 g, 10 mmol) en DMSO (50 mL) se le añadió 2-aminoetan-1-ol (1,22 g, 20 mmol) y DIEA (3,87 g, 30 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 90 °C bajo N_2. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con DCM (3 x 200 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 15:1) para proporcionar el producto (1,28 g, 40,38 por ciento). $[M + H]^+ = 318,1$

[1434] Paso 2: Metansulfonato de 2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-1,3-dioxoisoindolin-4-il))amino)etilo



[1435] A una solución agitada de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((2-hidroxietil)amino)isoindolin-1,3-diona (1, 28 g, 4,025 mmol) y Et_3N (1,22 g, 12,075 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió cloruro de metansulfonilo (0,55 g, 4,83 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto (1,3 g, 81,56 por ciento). $[M + H]^+ = 396,1$

[1436] Paso 3: 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(2-((2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)) amino)etil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



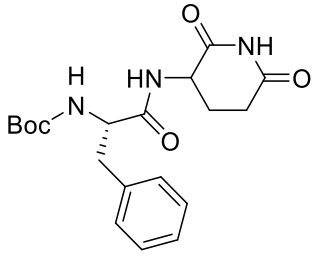
[1437] A una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (263 mg, 0,5 mmol) y metansulfonato de 2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etilo (297 mg, 0,75 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y DMSO (5 mL) se le añadieron DIEA (193,5 mg, 1,5 mmol) y KI

(166 mg, 1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C bajo N_2. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para dar el producto deseado (187,02 mg, 45,28 por ciento).

[1438] RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 11,09 (s, 1 H), 8,93 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,62 - 7,52 (m, 2 H), 7,10 (t, J = 10 Hz, 2 H), 7,04 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 5,72 (s, s, 1 H), 5,08 (dd, J = 5 Hz, 10 Hz, 1 H), 4,46 - 4,38 (m, 1 H), 3,39 - 3,35 (m, 2 H), 2,93 - 2,84 (m, 1 H), 2,65 - 2,52 (m, 11 H), 2,48 - 2,35 (m, 2 H), 2,21 - 2,15 (m, 2 H), 2,06 - 1,90 (m, 5 H), 1,63 (s, 6 H), 1,54 - 1,43 (m, 2 H). [M + H]+ = 826,63

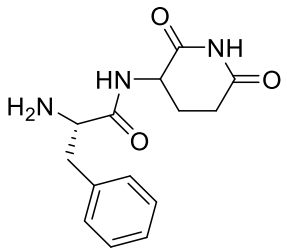
[1439] **Ejemplo 439:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-(4-(2-(((2S)-1-((2,6-dioxopiperidin-3-il))amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il))amino)-2-oxoetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida

[1440] Paso 1: ((2S)-1-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamato de terbutilo



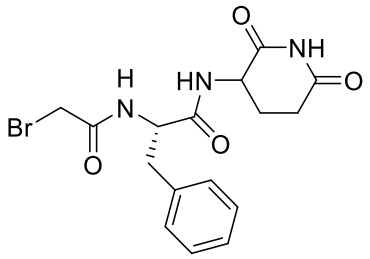
[1441] A una solución de (ter-butoxicarbonil)-L-fenilalanina (2,65 g, 10 mmol) y 3-aminopiperidin-2,6-diona (1,536 g, 12 mmol) en DCM (50 mL) se le añadieron EDCI (2,872 g, 15 mmol) y HOBT (2,04 g, 15 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto (2,2 g, 58,67 por ciento). $[M + H]^+$ = 376,2

[1442] Paso 2: (2S)-2-amino-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-fenilpropanamida



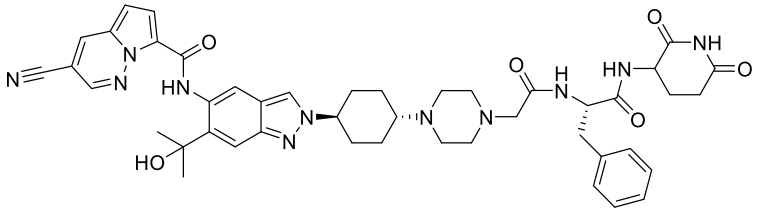
[1443] A una solución agitada de ((2S)-1-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il) carbamato de terbutilo (2,2 g, 5,87 mmol) en MCD (40 mL) se le añadió HCl/1,4-dioxano (4 N, 10 mL). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el producto (1,8 g crudo). $[M + H]^+ = 276,1$

[1444] Paso 3: (2S)-2-(2-bromoacetamido)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-3-fenilpropanamida



[1445] A una solución de clorhidrato de (2S)-2-amino-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-fenilpropanamida (1,8 g crudo, 5,87 mmol) en DCM (50 mL) se le añadió Et_3N (1,778 g, 17,61 mmol) y 2-bromuro de 2-bromoacetilo (1,409 g, 7,044 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto (1,58 g, 68 por ciento). $[M + H]^+ = 396,2$

[1446] Paso 4: 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-(4-(2-(((2S)-1-((2,6-dioxopiperidin-3-il))amino)-1-oxo-3-fenil propan-2-il))amino)-2-oxoetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



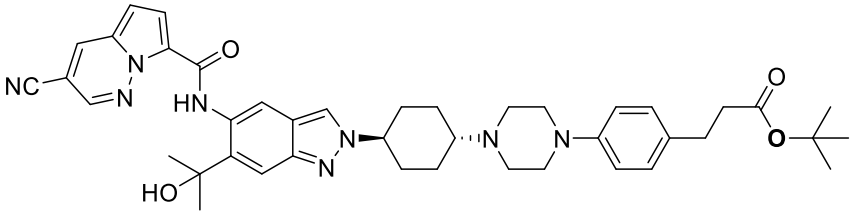
[1447] A una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (105,2 mg, 0,2 mmol) en DMF (10 mL) se le añadieron DIEA (193,5 mg, 0,6 mmol) y (2S)-2-(2-bromoacetamido)-N-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-3-fenilpropanamida (79 mg, 0,2 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para dar el producto deseado (48,62 mg, 28,87 por ciento).

[1448] RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,52 - 8,47 (m, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H),

7,70 - 7,63 (m, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,30 - 719 (m, 5 H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 4,71 - 4,53 (m, 2 H), 4,46 - 4,40 (m, 1 H), 3,14 - 3,01 (m, 1 H), 2,99 - 2,88 (m, 2 H), 2,80 - 2,66 (m, 2 H), 2,56 - 2,52 (m, 2 H), 2,48 - 2,15 (m, 10 H), 2,02 - 1,85 (m, 6 H), 1,63 (s, 6 H), 1,54 - 1,42 (m, 2 H). [M + H]+ = 842,53

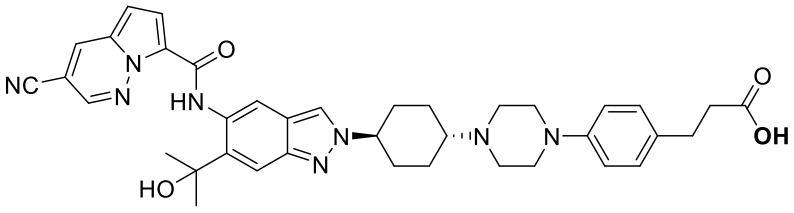
[1449] **Ejemplo 440:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(4-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il))amino)-3-oxopropil)fenil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida

[1450] Paso 1: 3-(4-(4-((1r,4r)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-il)fenil)propanoato de terbutilo



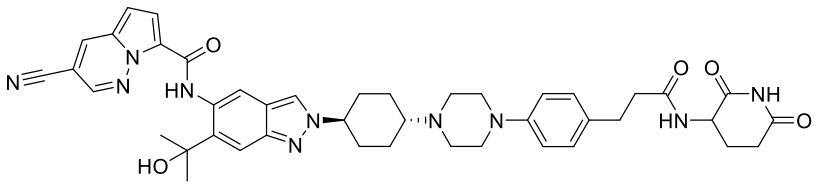
[1451] A una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-il)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (263 mg, 0,5 mmol) y 3-(4-bromofenil)propanoato de terbutilo (170,4 mg, 0,6 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se le añadieron Cs_2CO_3 (489 mg, 1,5 mmol) y Ruphos Pd G3 (42 mg, 0,05 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a 100 °C. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó en una cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 15:1) para proporcionar el producto (204,4 mg, 56 por ciento). $[M + H]^+ = 731,4$

[1452] Paso 2: Ácido 3-(4-(4-((1r,4r)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxi propan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-il)fenil)propanoico



[1453] A una solución agitada de 3-(4-(4-((1r,4r)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-il)fenil)propanoato de terbutilo (204,4 mg, 0,28 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (2 mL). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el producto (200 mg crudo). $[M + H]^+ = 675,3$

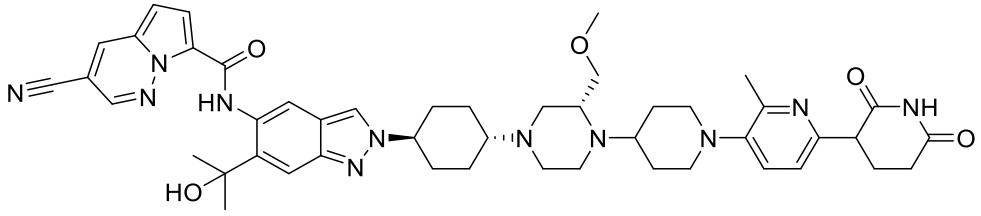
[1454] Paso 3: 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(4-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il))amino)-3-oxopropil)fenil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1455] A una solución de ácido 3-(4-(4-((1r,4r)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)piperazin-1-il)fenil)propanoico (200 mg crudo, 0,28 mmol) y 3-aminopiperidin-2,6-diona (53,76 mg, 0,42 mmol) en DCM (10 mL) se le añadieron DIEA (108,36 mg, 0,84 mmol) y HATU (106,4 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por medio de una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 90:10 ~ 60:40 elución en gradiente) para dar el producto deseado (29,12 mg, 28,87 por ciento).

[1456] RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,11 - 7,05 (m, 3 H), 6,85 (d, J = 5 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,55 (dd, J = 5 Hz, 10 Hz, 1 H), 4,48 - 4,41 (m, 1 H), 3,12 - 3,04 (m, 4 H), 2,77 - 2,66 (m, 7 H), 2,48 - 2,44 (m, 2 H), 2,41 - 2,35 (m, 2 H), 2,23 - 2,16 (m, 2 H), 2,04 - 1,84 (m, 6 H), 1,63 (s, 6 H), 1,57 - 1,47 (m, 2 H). [M + H]+ = 785,59

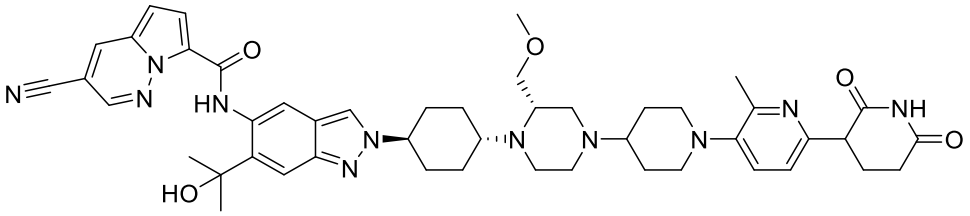
[1457] **Ejemplo 422:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((3R)-4-(1-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-2-metilpiridin-3-il))piperidin-4-il))-3-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



[1458] El compuesto del título (45 mg, 15,14 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,10 - 7,09 (m, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,43 - 4,40 (m, 1 H), 3,90 - 3,87 (m, 1 H), 3,54 - 3,51 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,12 - 3,10 (m, 2 H), 2,89 - 2,85 (m, 1 H), 2,80 - 2,54 (m, 9 H), 2,43 - 2,34 (m, 6 H), 2,24 - 2,16 (m, 3 H), 2,09 - 2,06 (m, 1 H), 1,98 - 1,86 (m, 5 H), 1,75 - 1,71 (m, 2 H), 1,63 (s, 6 H), 1,57 - 1,44 (m, 3 H). [M + H]+ = 856,7.

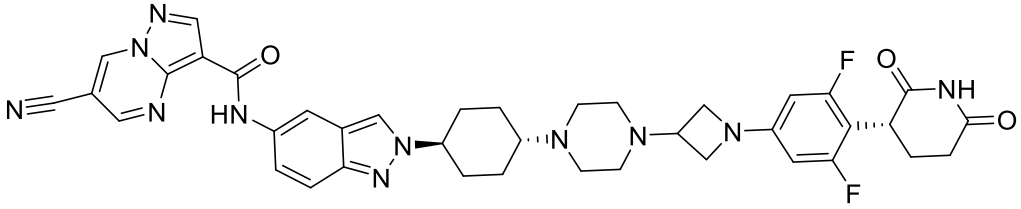
[1459] **Ejemplo 423:** 3-ciano-N-(2-((1S,4r)-4-((2S)-4-(1-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-2-

metilpiridin-3-il))piperidin-4-il))-2-(metoximetil)piperazin-1-il))ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



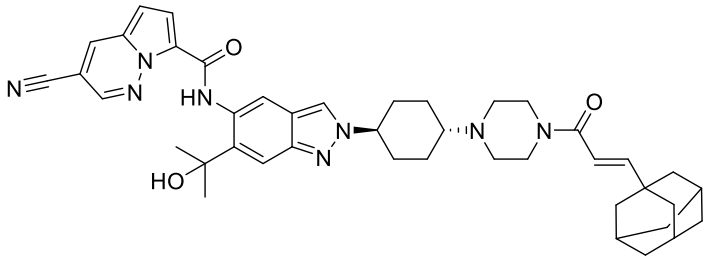
[1460] El compuesto del título (96 mg, 32,04 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,11- 7,09 (m, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,43 - 4,40 (m, 1 H), 3,90 - 3,87 (m, 1 H), 3,54 - 3,51 (m, 1 H), 3,43 - 3,38 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,12 - 3,10 (m, 2 H), 2,89 - 2,72(m, 5 H), 2,63 - 2,54 (m, 5 H), 2,39 - 2,17 (m, 9 H), 2,09 - 1,86 (m, 6 H), 1,81 - 1,77 (m, 1 H), 1,71 - 1,55 (m, 9 H), 1,46 - 1,41 (m, 1 H). [M + H]+ = 856,7.

[1461] **Ejemplo 424:** 6-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-(4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il))piperazin-1-il))ciclohexil)-2H-indazol-5-il))pirazolo[1, 5-a]pirimidin-3-carboxamida



[1462] El compuesto del título (0,31 mg, 0,41 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ10,86 (s, 1 H), 10,22 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 10,0Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 10,0Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 10,0Hz, 2 H), 4,43 - 4,40 (m, 1 H), 4,05 - 4,01 (m, 1 H), 3,92 - 3,90 (m, 2 H), 3,65 - 3,64 (m, 2 H), 3,29 - 3,27 (m, 2 H), 2,79 - 2,75 (m, 1 H), 2,57 - 2,56 (m, 2 H), 2,46 - 2,36 (m, 6 H), 2,21 - 2,17 (m, 2 H), 2,09 - 2,06 (m, 2 H), 2,01 - 1,92 (m, 5 H), 1,50 - 1,46 (m, 2 H). [M + H]+ = 748,5.

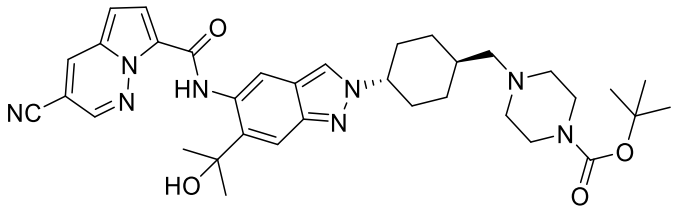
[1463] **Ejemplo 441:** N-(2-((1r,4r)-4-(4-((E)-3-(adamantan-1-il)acriloil)piperazin-1-il)ciclohexil)-6-(2-hidroxi propan-2-il)-2H-indazol-5-il)-3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1464] El compuesto del título (79 mg, 58 por ciento) se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 178. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 15 Hz, 1 H), *6,22 (*d, J = 15 Hz, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 4,44 - 4,42 (m, 1 H), 3,54 - 3,50 (m, 4 H), 2,54 - 2,44 (m, 4 H), 2,18 - 2,17 (m, 2 H), 1,98 - 1,91 (m, 7 H), 1,72 - 1,61 (m, 19 H), 1,53 - 1,47 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 715,66

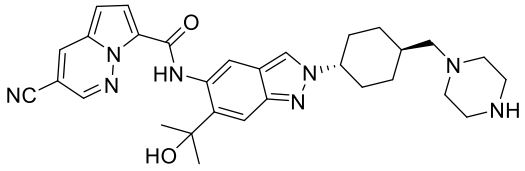
[1465] **Ejemplo 438** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-1,3-dioxoisoindolin-4-il))amino) etil)piperazin-1-il))metil)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida

[1466] Paso 1: 4-(((1r,4r)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)metil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo



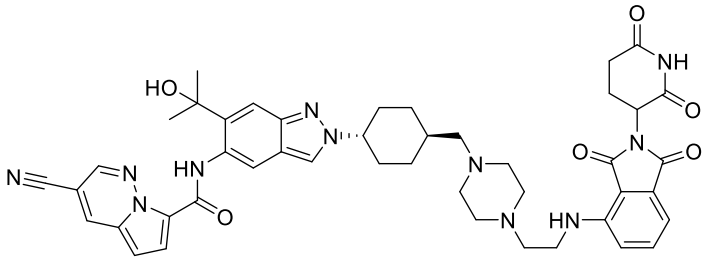
[1467] A una solución agitada de ácido 3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxílico (226 mg, 1,21 mmol) y 4-(((1r,4r)-4-(5-amino-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)metil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo sintetizada de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 157 (570 mg, 1,21 mmol) en DMF (15 mL) se le añadieron HATU (552 mg, 1,45 mmol) y DIEA (468 mg, 3,63 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Luego, la solución se diluyó con EA (30 mL), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó con una columna de gel de sílice, DCM:MeOH = 7:1) para la producción del producto (700 mg, 90,4 por ciento). $[M + H]^+$ = 641,4.

[1468] Paso 2: 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1469] A una solución agitada de 4-(((1r,4r)-4-(5-(3-cianopirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamido)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-2-il)ciclohexil)metil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (700 mg, 1,09 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió HCl 12 N (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y para proporcionar el producto (390 mg, 66 por ciento). $[M + H]^+ = 541,3$.

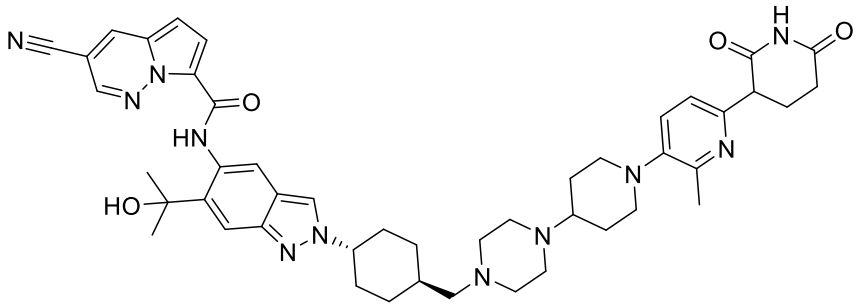
[1470] Paso 3: 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((4-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino) etil)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1471] Una solución de 3-ciano-N-(6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-((1r,4r)-4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil)-2H-indazol-5-il)pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida (30 mg, 0,056 mmol), 2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)metansulfonato de etilo (29 mg, 0,072 mmol), KI (18 mg, 0,111 mmol), DIEA (22 mg, 0,167 mmol) y DMSO (0,3 mL) en acetonitrilo (1 mL), se agitó a 80 °C durante 16 horas. Luego, la solución se diluyó con EA (30 mL), se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de una HPLC de preparación (cromatografía en columna C-18 (FA al 0,1 por ciento en agua:acetonitrilo = 85:15 ~ 65:35 elución en gradiente) para dar el producto deseado (9,99 mg, 22 por ciento).

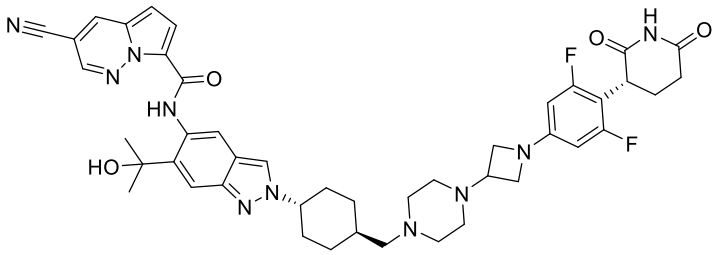
[1472] RMN de ^1H (500 MHz, CD3OD) δ 12,14 (s, 1 H), 8,68 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,54 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,61 -7,58 (m, 1 H), 7,11 - 7,07 (m, 3 H), 5,09 - 5,05 (m, 1 H), 4,52 - 4,48 (m, 1 H), 3,58 - 3,47 (m, 4 H), 3,22 - 2,99 (m, 6 H), 2,90 - 2,83 (m, 3 H), 2,78 - 2,60 (m, 4 H), 2,34 - 2,27 (m, 2 H), 2,15 - 1,97 (m, 6 H), 1,71 (s, 6 H), 1,42 - 1,34 (m, 2 H). $[M + H]^+ = 840,4$.

[1473] **Ejemplo 420:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((4-(1-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-2-metilpiridin-3-il))piperidin-4-il)) piperazin-1-il))metil)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



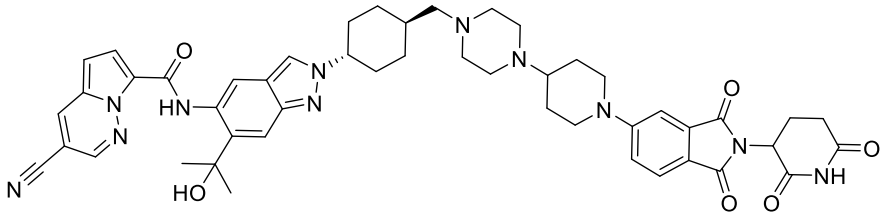
[1474] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,10 - 7,09 (m, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,44 - 4,40 (m, 1 H), 3,90 - 3,87 (m, 1 H), 3,11 (d, J = 10 Hz, 2 H), 2,63 - 2,55 (m, 9 H), 2,38 - 2,30 (m, 7 H), 2,25 - 2,13 (m, 5 H), 2,10 - 2,04 (m, 1 H), 1,95 - 1,86 (m, 6 H), 1,63 - 1,51 (m, 9 H), 1,15 - 1,08 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 826,4.

[1475] **Ejemplo 421:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((4-(1-(4-((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il))-3,5-difluorofenil)azetidin-3-il)) piperazin-1-il))metil)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b]piridazin-7-carboxamida



[1476] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 10,86 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,10 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 10 Hz, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 4,45 - 4,40 (m, 1 H), 4,05 - 4,01 (m, 1 H), 3,92 - 3,89 (m, 2 H), 3,65 - 3,62 (m, 2 H), 3,26 - 3,23 (m, 1 H), 2,81 - 2,74 (m, 1 H), 2,49 - 2,28 (m, 9 H), 2,17 - 2,04 (m, 5 H), 1,95 - 1,88 (m, 5 H), 1,63 (s, 7 H), 1,15 - 1,10 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 819,4.

[1477] **Ejemplo 436:** 3-ciano-N-(2-((1r,4r)-4-((4-(1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il))-1,3-dioxoisoindolin-5-il)) piperidin-4-il))piperazin-1-il))metil)ciclohexil)-6-(2-hidroxipropan-2-il))-2H-indazol-5-il))pirrolo[1,2-b] piridazin-7-carboxamida



[1478] El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se describe en el ejemplo 290. RMN de ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 12,02 (s, 1 H), 11,07 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,74 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 5 Hz, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 5,08 - 5,05 (m, 1 H), 4,44 - 4,39 (m, 1 H), 4,07 - 4,05 (m, 2 H), 2,99 - 2,86 (m, 3 H), 2,64 - 2,51 (m, 5 H), 2,42 - 2,32 (m, 4 H), 2,14 - 2,10 (m, 4 H), 2,03 - 1,99 (m, 1 H), 1,94 - 1,84 (m, 7 H), 1,63 (s, 8 H), 1,49 - 1,42 (m, 2 H), 1,14 - 1,06 (m, 2 H). $[M + H]^+$ = 880,4.

[1479] **Ensayos biológicos**

[1480] **Ensayo de degradación de IRAK4**

[1481] La degradación de IRAK4 se midió a través del uso de un método basado en TR-FRET (Degorce, François, et al. Current chemical genomics. 2009, 3: 22). Las Karpas299 mantenidas en un medio de RPMI 1640 (Thermo Scientific) complementado con suero fetal bovino al 20 por ciento (FBS, Thermo Scientific), 100 unidades por mL de penicilina y 0,1 mg por mL de estreptomicina (Thermo Scientific) se sembraron en placas de 96 pozos en una densidad de 0,2 millones de células por pozo y luego se trataron con una dilución en serie de los compuestos. Después de 24 horas o de 5 horas de tratamiento, las células se granularon por medio de centrifugación, y se agregaron 40 µL de un regulador de lisis (Cisbio) a cada pozo después del retiro del sobrenadante. Las placas se incubaron luego a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. Un total de 16 µL de los lisados celulares de cada pozo de una placa de 96 pozos se transfirió a una placa de ensayo blanca de 384 pozos. El nivel de IRAK4 se cuantificó a través del uso del kit de HTRF que se describe en el manual del fabricante (Cisbio). Las señales de FRET se midieron a través del uso de un lector PHERAstar FSX (BMG Labtech).

[1482] **Ensayo de producción de TNF-α en las células THP-1**

[1483] Las células THP-1 mantenidas en un medio RPMI 1640 (Thermo Scientific) complementadas con FBS al 10 por ciento (Thermo Scientific), 100 unidades por mL de penicilina y 0,1 mg por mL de estreptomicina (Thermo Scientific) se sembraron en placas de 96 pozos con una densidad de 0,2 millones de células por pozo y luego se trataron con los compuestos durante 24 h. Posteriormente se le añadió el lipopolisacárido en la concentración final de 1 µg por mL durante 24 h. El sobrenadante del cultivo se recolectó para medir la concentración de TNF-α por medio de un método basado en TR-FRET. (Degorce, François, et al. Current chemical genomics. 2009, 3: 22) como se describe en el manual del fabricante (Cisbio). Las señales de FRET se midieron a través del uso de un lector PHERAstar FSX (BMG Labtech).

[1484] **Ensayo de producción de IL-6 en PBMC humanas**

[1485] Las PBMC humanas congeladas (AllCells) se descongelaron en un medio de RPMI 1640

(Thermo Scientific) complementado con FBS (Thermo Scientific) inactivado por calor al 10 por ciento y se recuperaron a 37 °C durante la noche. Al día siguiente, las PBMC se sembraron en placas de 96 pozos con una densidad de 0,2 millones de células por pozo y se trataron con los compuestos durante 24 h. Luego se le añadió el lipopolisacárido en una concentración final de 10 ng por mL durante 5 h. El sobrenadante de cultivo se recolectó para la medición posterior de la concentración de IL-6 por medio de un método basado en TR-FRET. (Degorce, François, et al. Current chemical genomics. 2009, 3: 22) como se describe en el manual del fabricante (Cisbio). Las señales de FRET se midieron con el lector PHERAstar FSX (BMG Labtech).

[1486] **Ensayo de degradación de IRAK4 con suero humano**

[1487] La degradación de IRAK4 se midió a través del uso de un método basado en TR-FRET (Degorce, François, et al. Current chemical genomics. 2009, 3: 22). Las Karpas299 resuspendidas en el suero humano AB (GEMINI, 100-512) se sembraron en placas de 96 pozos en una densidad de 0,2 millones de células por pozo y luego se trataron con una dilución en serie de los compuestos. Después de 24 horas de tratamiento, las células se granularon por medio de centrifugación y se lavaron con PBS, y se agregaron 40 µL de regulador de lisis (Cisbio) a cada pozo después de la eliminación del sobrenadante. Las placas se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. Un total de 16 µL de los lisados celulares de cada pozo de una placa de 96 pozos se transfirió a una placa de ensayo blanca de 384 pozos. El nivel de IRAK4 se cuantificó a través del uso del kit de HTRF que se describe en el manual del fabricante (Cisbio). Las señales de FRET se midieron a través del uso de un lector PHERAstar FSX (BMG Labtech).

[1488] **Ensayo de HTRF**

[1489] Después del tratamiento, se agrega el regulador de lisis de HTRF a cada pozo; se sella la placa y se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente en un agitador de placas; una vez que las células se lisan, 16 µL del lisado celular se transfieren a una placa de detección de HTRF de 384 pozos de PE; se añaden 4 µL de los anticuerpos previamente mezclados contra el HTRF a cada pozo; se cubre la placa con un sellador de placas, se centrifuga a 1000 rpm durante 1 minuto, y se incuba durante la noche a temperatura ambiente; léase en BMG PheraStar con el protocolo de HTRF (337nm - 665nm - 620nm).

[1490] El porcentaje de inhibición (degradación) del compuesto se calculó por medio de la siguiente ecuación: Porcentaje de inhibición del compuesto = 100 - 100 × (control bajo de señal) / (control alto - control bajo), en donde señal = cada grupo de compuestos de prueba.

[1491] Control bajo = solo regulador de lisis sin células, lo que indica que IRAK4 está degradada por completo;

[1492] Control alto = grupo de células con DMSO añadido y sin compuesto, lo que indica lecturas de microplacas sin degradación de IRAK4;

[1493] Dmax es el porcentaje máximo de inhibición (degradación).

[1494] El valor de IC_{50} (DC_{50}) de un compuesto se puede obtener por medio del ajuste de la siguiente ecuación

[1495] Y = Inferior + (SUPERIOR - Inferior) / (1 + ((IC_{50} / X) ^ pendiente))

[1496] En donde, X e Y son los valores conocidos, e IC_{50}, Pendiente, Superior y Inferior son los parámetros que se obtienen al ajustar con el software. Y es el porcentaje de inhibición (calculado a partir de la ecuación), X es la concentración del compuesto; IC_{50} es la concentración del compuesto cuando se alcanza una inhibición del 50 por ciento. Cuanto menor es el valor de IC_{50}, más fuerte es la capacidad inhibidora del compuesto. *Viceversa*, cuanto mayor es el valor de IC_{50}, más débil es la capacidad inhibidora del compuesto; Pendiente representa la pendiente de la curva ajustada, en términos generales de alrededor de 1 *; Inferior representa el valor mínimo de la curva que se obtiene por medio del ajuste de datos, que en términos generales es del 0 por ciento ± 20 por ciento; Superior representa el valor máximo de la curva que se obtiene por medio del ajuste de datos, que en términos generales es del 100 por ciento ± 20 por ciento. Los datos experimentales se ajustaron por medio del cálculo y análisis con el software de análisis de datos Dotmatics.

[1497] **Tabla 1. Resultado de la degradación de IRAK4 (Karpas-299) del ejemplo 1 al ejemplo 441**

	IRAK4 en Karpas-299 (24 h)		**IRAK4 en Karpas-299 (5 h)**	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
1	>10000	46	NA	NA
2	>10000	6,5	NA	NA
3	>10000	9,0	NA	NA
4	6,2	95	NA	NA
5	14	92	NA	NA
6	>10000	11	NA	NA
7	137	66	NA	NA
8	2,1	97	NA	NA

	IRAK4 en Karpas-299 (24 h)		**IRAK4 en Karpas-299 (5 h)**	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
9	2,5	95	NA	NA
10	5,4	92	NA	NA
11	1,6	97	2,4	94
12	1,8	98	5,4	97
13	2,7	94	7,5	84
14	3,4	70	NA	NA
15	>10000	30	NA	NA
16	0,67	98	5,7	96
17	2,2	97	8,8	96
18	9,7	97	100	95
19	1,0	95	NA	NA
20	4,8	97	NA	NA
21	4,4	98	NA	NA
22	6,8	90	NA	NA
23	6,0	95	NA	NA
24	2,8	98	NA	NA
25	2,5	99	NA	NA

	IRAK4 en Karpas-299 (24 h)		IRAK4 en Karpas-299 (5 h)	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
26	2,2	99	NA	NA
27	2,8	99	NA	NA
28	2,5	96	NA	NA
29	6,9	96	162	76
30	3,2	95	5,3	76
31	5,8	96	8,2	89
32	2,7	95	15	91
33	3,1	99	33	81
34	3,6	95	18	81
35	>10000	10	NA	NA
36	15	89	NA	NA
37	0,7	96	9,1	93
38	0,4	99	2,3	95
39	0,8	99	4,6	96
40	0,9	99	23	89
41	1,1	95	NA	NA
42	2,2	95	4,9	83

	IRAK4 en Karpas-299 (24 h)		IRAK4 en Karpas-299 (5 h)	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
43	7,7	95	NA	NA
44	9,3	99	NA	NA
45	6,3	98	16	88
46	17	97	NA	NA
47	0,6	98	NA	NA
50	1,5	94	2,2	78
51	1,2	96	4,8	93
52	2,0	96	NA	NA
61	5,0	96	24	86
63	15	95	NA	NA
76	3,2	97	NA	NA
85	5,2	95	NA	NA
86	8,9	94	NA	NA
90	3,1	96	NA	NA
98	0,6	99	NA	NA
99	0,4	99	NA	NA
100	2,2	97	NA	NA

	IRAK4 en Karpas-299 (24 h)		**IRAK4 en Karpas-299 (5 h)**	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
101	1,2	97	NA	NA
102	2,0	94	12	61
103	4,4	90	NA	NA
105	0,7	98	3,1	97
106	2,4	97	NA	NA
108	3,9	97	NA	NA
110	0,8	98	1,1	94
112	8,6	96	NA	NA
114	1,3	96	NA	NA
115	3,8	96	NA	NA
117	4,2	78	NA	NA
118	2,8	85	NA	NA
120	4,2	99	NA	NA
126	1,1	99	8,4	92
127	1,3	102	12	94
128	7,2	100	41	90
129	1,9	99	NA	NA

	IRAK4 en Karpas-299 (24 h)		**IRAK4 en Karpas-299 (5 h)**	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
130	0,5	98	NA	NA
135	1,1	98	1,6	93
149	0,3	97	NA	NA
151	0,9	99	NA	NA
152	2,1	96	3,8	96
153	1,6	97	NA	NA
157	0,4	98	NA	NA
159	1,5	95	NA	NA
160	0,4	99	4,0	90
161	0,3	97	5,0	91
162	5,7	96	NA	NA
163	3,8	95	NA	NA
164	2,0	97	NA	NA
165	0,7	98	13	97
166	2,6	96	NA	NA
167	0,8	99	5,3	94
168	1,3	100	5,2	87

	IRAK4 en Karpas-299 (24 h)		IRAK4 en Karpas-299 (5 h)	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
169	4,3	99	17	95
170	6,8	96	NA	NA
171	10	95	NA	NA
172	1,6	94	NA	NA
173	1,8	98	17	99
174	7,7	97	NA	NA
175	1,7	100	12	88
176	1,6	97	12	96
177	7,8	97	44	94
178	0,4	98	0,6	97
181	0,4	97	2,0	97
182	0,3	98	2,3	96
183	0,3	98	NA	NA
184	0,7	96	NA	NA
185	0,7	96	NA	NA
186	0,9	99	NA	NA
187	0,6	96	NA	NA

	IRAK4 en Karpas-299 (24 h)		IRAK4 en Karpas-299 (5 h)	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
193	0,4	97	NA	NA
194	1,1	98	1,6	93
195	2,8	98	13	97
196	0,6	99	5,3	99
197	4,8	96	NA	NA
198	9,0	93	NA	NA
199	0,4	99	NA	NA
201	0,8	96	NA	NA
207	1,9	97	NA	NA
210	3,3	97	6,8	97
212	3,6	94	NA	NA
225	1,0	97	NA	NA
254	4,4	96	6,7	97
255	1,2	97	2,7	96
257	1,7	97	NA	NA
258	2,6	96	NA	NA
259	0,8	98	NA	NA

	IRAK4 en Karpas-299 (24 h)		IRAK4 en Karpas-299 (5 h)	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
263	2,6	96	NA	NA
265	2,6	97	NA	NA
269	1,8	97	NA	NA
271	4,0	94	NA	NA
272	6,7	96	NA	NA
273	5,0	95	NA	NA
274	1,6	97	9,8	97
287	1,9	94	NA	NA
288	2,3	96	NA	NA
289	1,3	98	NA	NA
290	0,6	98	NA	NA
291	0,6	97	NA	NA
292	1,8	94	NA	NA
293	9,4	96	NA	NA
294	3,4	97	NA	NA
295	16	87	NA	NA
296	1,8	97	5,4	91

	IRAK4 en Karpas-299 (24 h)		IRAK4 en Karpas-299 (5 h)	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
297	1,4	97	3,4	96
298	0,3	99	NA	NA
299	0,8	98	NA	NA
300	0,9	96	NA	NA
301	0,7	100	NA	NA
302	0,8	98	NA	NA
303	0,4	101	NA	NA
304	0,5	96	NA	NA
305	1,7	96	NA	NA
306	1,3	98	NA	NA
307	0,5	100	NA	NA
308	1,5	97	NA	NA
309	0,4	97	NA	NA
310	0,6	98	NA	NA
311	0,8	98	NA	NA
312	2,4	97	NA	NA
313	0,3	98	NA	NA

	IRAK4 en Karpas-299 (24 h)		IRAK4 en Karpas-299 (5 h)	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
314	0,6	98	NA	NA
315	0,6	95	0,9	97
316	1,6	97	NA	NA
317	0,8	96	1,9	95
318	1,1	91	NA	NA
319	2,0	98	1,2	95
320	1,0	99	NA	NA
321	1,4	96	NA	NA
322	0,7	97	12	98
323	2,1	94	NA	NA
324	1,0	95	NA	NA
325	0,9	96	NA	NA
326	0,7	100	1,9	97
327	0,9	90	NA	NA
328	0,8	98	NA	NA
329	0,8	96	NA	NA
330	0,6	96	NA	NA

	IRAK4 en Karpas-299 (24 h)		IRAK4 en Karpas-299 (5 h)	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
331	3,7	92	NA	NA
332	0,6	97	1,5	97
333	2,4	97	3,9	98
334	0,6	95	NA	NA
335	0,6	93	NA	NA
336	0,2	100	NA	NA
337	2,1	96	NA	NA
338	1,1	95	NA	NA
339	2,5	95	NA	NA
340	3,4	98	NA	NA
341	1,5	97	NA	NA
342	1,5	102	NA	NA
343	0,1	97	NA	NA
344	0,24	98	NA	NA
345	0,2	98	NA	NA
346	1,4	97	1,6	93
347	1,3	96	2,2	93

	IRAK4 en Karpas-299 (24 h)		IRAK4 en Karpas-299 (5 h)	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
348	0,4	94	NA	NA
349	2,4	97	3,9	94
350	2,1	89	NA	NA
353	0,8	95	NA	NA
354	2,4	98	NA	NA
355	0,4	95	NA	NA
356	1,3	98	NA	NA
357	1,1	97	NA	NA
358	0,5	99	1,9	95
359	2,4	97	NA	NA
360	0,6	97	NA	NA
361	4,3	97	NA	NA
362	2,5	98	NA	NA
363	0,8	96	1,2	95
364	1,3	96	0,8	96
365	1,1	93	NA	NA
366	1,4	98	NA	NA

	IRAK4 en Karpas-299 (24 h)		IRAK4 en Karpas-299 (5 h)	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
367	0,7	99	3,1	97
369	0,6	96	NA	NA
382	0,4	98	NA	NA
383	1,6	94	NA	NA
384	2,2	97	NA	NA
385	4,8	91	NA	NA
386	3,2	94	NA	NA
387	0,8	98	1,3	90
388	1,1	97	NA	NA
389	1,0	94	NA	NA
390	2,0	99	NA	NA
392	0,9	97	NA	NA
395	0,8	97	NA	NA
396	0,8	98	NA	NA
397	1,7	95	NA	NA
398	2,3	97	1,9	97
399	0,5	96	NA	NA

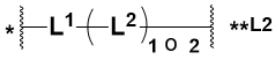
	IRAK4 en Karpas-299 (24 h)		**IRAK4 en Karpas-299 (5 h)**	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
400	0,5	97	NA	NA
401	1,2	94	NA	NA
402	0,9	95	NA	NA
403	0,7	96	NA	NA
404	0,8	93	NA	NA
405	0,9	96	NA	NA
409	3,5	97	NA	NA
410	1,8	98	NA	NA
411	>10000	9	NA	NA
412	>10000	5	NA	NA
413	>1000	25	NA	NA
414	1,5	96	NA	NA
415	1,4	97	NA	NA
416	1,9	98	NA	NA
417	0,9	95	NA	NA
418	1,8	94	NA	NA
419	1,6	97	NA	NA

	IRAK4 en Karpas-299 (24 h)		IRAK4 en Karpas-299 (5 h)	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
420	2,8	97	NA	NA
421	0,8	95	NA	NA
422	2,1	97	NA	NA
423	1,1	98	NA	NA
424	>1000	42	NA	NA
425	0,6	98	NA	NA
426	5,5	95	NA	NA
427	2,9	96	NA	NA
428	2,9	93	NA	NA
429	1,0	97	NA	NA
430	1,4	97	NA	NA
431	1,6	94	NA	NA
432	1,9	95	NA	NA
433	0,2	99	NA	NA
434	0,2	97	NA	NA
435	0,4	100	NA	NA
436	10,8	96	NA	NA

	IRAK4 en Karpas-299 (24 h)		IRAK4 en Karpas-299 (5 h)	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
437	4,7	99	NA	NA
438	2,5	96	NA	NA
439	251,7	58	NA	NA
440	183,1	80	NA	NA
441	>1000	4	NA	NA



Enlazador tipo A



Enlazador tipo B

[1498] **Tabla 2. Comparación de degradación (Karpas-299) de los compuestos seleccionados con el Enlazador tipo A y el Enlazador tipo B.**

	Compuesto (Enlazador tipo A)		Compuesto (Enlazador tipo B)	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
1	>10000	46		
2	>10000	6,5		
3	>10000	9,0		
6	>10000	11		
7	137	66		
35	>10000	10		

	Compuesto (Enlazador tipo A)		Compuesto (Enlazador tipo B)	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
4	6,2	95		
16			0,67	98
5	14	92		
37			0,7	96
36	15	89		
164			2,0	97

[1499] **Tabla 3. Degradación de IRAK4 (Karpas-299) con resultado del ensayo de suero humano para los ejemplos seleccionados**

	Degradación de IRAK4 con ensayo de suero humano	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
105	21	98
106	57	97
108	28	94
110	8,3	100
135	7,1	100
151	3,9	101
152	55	98
153	50	94

	Degradación de IRAK4 con ensayo de suero humano	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
157	21	99
159	5,2	94
178	17	100
181	11	101
182	3,7	99
183	35	95
184	126	97
185	14	100
186	9,2	101
187	11	98
193	5,8	102
194	6,2	96
195	10	98
196	8,8	93
199	22	95
201	11	99
207	191	97

	Degradación de IRAK4 con ensayo de suero humano	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
210	7,0	98
212	40	95
254	25	98
255	7,8	96
257	28	97
258	21	97
259	6,3	101
263	15	99
265	21	99
269	11	94
271	11	101
272	19	94
273	9,3	98
274	3,7	99
289	19	98
290	4,4	99
291	48	97

	Degradación de IRAK4 con ensayo de suero humano	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
292	37	95
293	9,4	96
294	14	98
296	18	100
297	6,0	99
298	9,8	103
299	4,8	99
300	2,4	102
301	3,2	102
302	8,8	96
303	16	101
304	65	97
305	5,1	99
306	8,3	100
307	3,6	99
308	8,9	99
309	14	100

	Degradación de IRAK4 con ensayo de suero humano	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
310	3,2	102
311	15	99
312	34	99
313	24	96
314	3,4	98
315	18	99
316	35	95
317	25	100
318	39	95
319	6,7	98
320	4,1	98
321	5,5	98
322	19	101
323	14	98
324	23	99
325	15	91
326	2,9	95

	Degradación de IRAK4 con ensayo de suero humano	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
327	4,2	95
328	19	101
329	19	98
330	10	98
332	10	101
333	23	93
334	6,3	94
335	64	99
336	13	92
337	10	89
338	13	92
339	20	99
340	16	97
341	15	96
342	14	98
343	2,3	102
344	2,7	100

	Degradación de IRAK4 con ensayo de suero humano	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
345	0,7	96
346	5,5	99
347	25	103
348	6,6	95
349	7,7	98
350	16	97
353	3,5	88
354	10	93
355	75	73
356	14	102
357	12	97
358	5,4	96
359	4,2	103
360	1,8	98
361	5,0	93
362	5,1	97
363	5,9	97

	Degradación de IRAK4 con ensayo de suero humano	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
364	4,6	99
365	7,7	93
366	14	97
367	12	96
369	3,0	97
382	11	96
383	5,8	93
387	6,9	95
388	12	98
389	13	100
390	24	99
392	11	98
395	21	99
396	34	95
397	12	96
398	2,6	98
399	11	99

	Degradación de IRAK4 con ensayo de suero humano	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
400	3,8	97
401	7,4	94
402	5,5	87
403	3,5	99
404	5,4	94
409	10	96
410	18	91
414	439	97
415	8,6	98
416	9,2	99
417	4,5	95
418	6,1	100
419	4,0	97
420	17	96
421	15	97
422	5,2	97
423	3,0	96

	Degradación de IRAK4 con ensayo de suero humano	
Ejemplo	**DC_{50} (nM)**	**Dmax (%)**
425	19	94
426	12	95
427	8,4	94
428	33	94
429	32	94
430	15	98
431	8,7	95
432	14	92
436	14	85
437	9,4	101
438	17	96

[1500] **Tabla 4. Producción de citoquinas (IL-6/TNF-α) estimulada con LPS para los ejemplos seleccionados**

	IL-6 (PBMC) 5 h		TNF-α (THP-1) 24 h	
Ejemplo	**IC_{50} (nM)**	**IMax (%)**	**IC_{50} (nM)**	**IMax (%)**
12	4,6	91	25	90
17	6,7	93	34	87
33			101	53

	IL-6 (PBMC) 5 h		TNF-α (THP-1) 24 h	
Ejemplo	**IC_{50} (nM)**	**IMax (%)**	**IC_{50} (nM)**	**IMax (%)**
34	18	85	77	72
37	11	90	34	82
38	2,1	91	19	87
105			36	78
110	1,5	63	27	83
114			53	78
126	23	90	43	88
151	7,4	53	27	84
161	4,9	90	38	85
165	7,9	91	73	82
173			69	79
176			120	78
178	1,2	61	6,4	92
181			30	69
182	2,5	64	33	71
185			12	91
186			29	89

	IL-6 (PBMC) 5 h		TNF-α (THP-1) 24 h	
Ejemplo	**IC_{50} (nM)**	**IMax (%)**	**IC_{50} (nM)**	**IMax (%)**
193			20	58
194			30	53
195			118	72
196	11	72	20	86
201			6,7	80
259			19	90
269			24	89
274	2,0	64		
290	0,8	71	9,0	96
298			13	93
299	4,0	74	43	94
301			42	96
302			38	84
304			31	88
309			31	90
311			29	91
314	2,3	51	26	88

	IL-6 (PBMC) 5 h		TNF-α (THP-1) 24 h	
Ejemplo	**IC_{50} (nM)**	**IMax (%)**	**IC_{50} (nM)**	**IMax (%)**
315			22	93
317	1,0	71	41	87
319			39	90
320	9,2	65	43	85
321	0,4	58	55	77
322	9,7	81	42	94
325	4,2	72		
326	1,9	65	13	99
330			19	89
332	1,4	70	7,6	93
333	4,7	62	10	96
339			122	67
345	3,5	60		
354			44	96
356			12	90
358			17	96
360	0,6	67		

	IL-6 (PBMC) 5 h		TNF-α (THP-1) 24 h	
Ejemplo	**IC_{50} (nM)**	**IMax (%)**	**IC_{50} (nM)**	**IMax (%)**
362	6,0	71		
363	2,2	67		
364	0,6	74	14	98
367			11	96
387	1,7	53		
398	2,4	70	21	97
PF-06650833		<50	19	67
I-417(WO2020113233)		<50		33

[1501] Se debe entender que, si se hace referencia a alguna publicación del estado de la técnica en el presente documento, dicha referencia no constituye una admisión de que la publicación forme parte del conocimiento general común en la materia en cualquier país.

[1502] Las divulgaciones de todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patente y solicitudes de patente publicadas a las que se hace referencia en el presente documento por medio de una cita de identificación se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad.

[1503] Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo para fines de claridad de comprensión, es evidente para las personas que tienen experiencia en la técnica que se practicarán ciertos cambios y modificaciones menores. Por lo tanto, la descripción y los ejemplos no se deben interpretar como una limitación del alcance de la invención.