COMPUESTOS BIFUNCIONALES DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional estadounidense N.° 63/589.861, presentada el 12 de octubre de 2023, y la solicitud de patente provisional estadounidense N.° 63/636.293, presentada el 19 de abril de 2024, cuyas divulgaciones se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] En la presente se describen moléculas pequeñas heterobifuncionales, métodos de fabricación, composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden dichas moléculas pequeñas heterobifuncionales, así como métodos de uso de dichas moléculas pequeñas heterobifuncionales en el tratamiento de enfermedades y afecciones, tales como cáncer, enfermedades autoinmunitarias y enfermedades inflamatorias.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] La homeostasis celular, una característica clave de los organismos vivos, surge de las interacciones entre biomoléculas, tales como las interacciones entre proteínas (por ejemplo, enzimas) y sustratos, dentro y fuera de la célula. Tradicionalmente, la función de una proteína en particular en un estado patológico específico se ha investigado y controlado mediante el uso de moléculas monofuncionales (por ejemplo, un inhibidor), que ocupan el sitio activo de la proteína causante de la enfermedad, formando así complejos binarios que inhiben o reducen la actividad de dichas proteínas. Estas moléculas monofuncionales han proporcionado una vía conceptual hacia muchos fármacos aprobados por la FDA como medio para tratar la enfermedad.

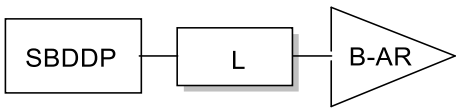
[0003] Sin embargo, muchas moléculas monofuncionales carecen de especificidad para las proteínas causantes de la enfermedad, lo que conlleva toxicidades indeseadas o falta de eficacia, o bien las proteínas causantes de la enfermedad se adaptan a las moléculas monofuncionales, lo que genera resistencia. Un enfoque alternativo con moléculas monofuncionales consiste en dirigirse a las proteínas correguladoras o coactivadoras de las proteínas causantes de la enfermedad. Sin embargo, este tipo de proteínas correguladoras o coactivadoras suelen estar presentes en todas las células, sanas o enfermas, y la inhibición de su actividad generalmente conlleva índices

terapéuticos más estrechos.

[0004] En la presente se describen pequeñas moléculas heterobifuncionales que interactúan con el receptor de andrógenos (AR) y una proteína dependiente de la enfermedad, de modo que se forman complejos ternarios únicamente en las células afectadas que expresan ambas proteínas, lo que conlleva la pérdida de función de la proteína dependiente de la enfermedad. Las pequeñas moléculas heterobifuncionales que se describen en la presente comprenden al menos un aglutinante silencioso para la proteína dependiente de la enfermedad y al menos un aglutinante para AR. Estas pequeñas moléculas heterobifuncionales ofrecen un nuevo medio para el tratamiento de enfermedades o afecciones, con un índice terapéutico más amplio y ofrecen nuevas dianas terapéuticas frente a la expansión de las proteínas de la enfermedad, tal como el AR.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

[0005] En algunas formas de realización, se divulga en la presente un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



en donde:

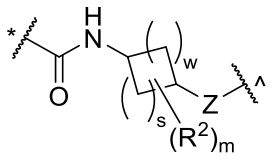
SBDDP es un aglutinante silencioso de una proteína dependiente de la enfermedad (DDP);

L es un ligador opcional; en donde L está unido covalentemente a una posición de SBDDP que está expuesta al solvente cuando SBDDP se une a la DDP;

B-AR es un aglutinante el receptor de andrógenos (AR), en donde B-AR comprende:

1) un grupo principal que ocupa el dominio de unión al ligando (LBD) de AR y está unido covalentemente a una porción central; y

2) una porción de cola opcional unida covalentemente a la porción central; en donde el núcleo comprende un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene la estructura de fórmula (C):



, Fórmula (C);

el grupo principal está unido covalentemente a Z en la posición (^);

la porción de cola opcional comprende un anillo D que está unido

covalentemente a la amida (*), en donde el anillo D es un arilo de 5, 6, 8, 9 o 10 miembros o un heteroarilo de 5, 6, 8, 9 o 10 miembros que está opcionalmente sustituido con s R^3;

en donde:

s es 1, 2 o 3; w es 2 o 3;

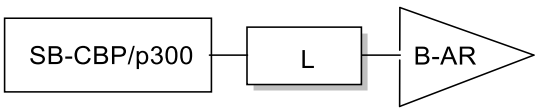
m es 0, 1, 2, 3 o 4;

Z es -O- o -NR^5-; y R^2 y R^3 se describen en la presente;

en donde L está unido covalentemente a la porción central en la posición (*) si la porción de cola opcional está ausente, o L está unido covalentemente a la porción de cola si está presente;

en donde DDP y AR se expresan en una célula de interés (COI), y en donde la abundancia relativa de AR en la COI es mayor que la abundancia relativa de la DDP en la COI; o la COI es una célula enferma, y el AR está sobreexpresado, hiperactivo, o sobreexpresado e hiperactivo a la vez, o amplificado en la célula enferma en comparación con cuando la COI es una célula no enferma.

[0006] En algunas formas de realización, se divulga en la presente un compuesto heterobifuncional de fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



en donde:

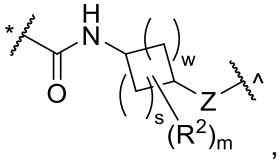
SB-CBP/p300 es un aglutinante silencioso de la proteína de unión a CREB humana (CBP) o de la proteína de unión a E1A humana p300 (p300) (CBP/p300);

L es un ligador opcional; en donde L está unido covalentemente a una posición de SB-CBP/p300 que está expuesta al solvente cuando SB se une a CBP/p300;

El B-AR es un aglutinante del receptor de andrógenos (AR), en donde el B-AR comprende:

1) un grupo principal que ocupa el dominio de unión al ligando (LBD) de AR y está unido covalentemente a una porción central; y

2) una porción de cola opcional unida covalentemente a la porción central; en donde el núcleo comprende un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene la estructura de fórmula (C):



, Fórmula (C);

en donde:

s es 1, 2 o 3; w es 2 o 3;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

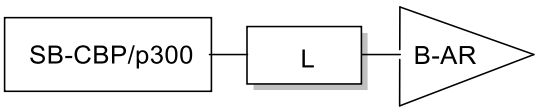
el grupo principal está unido covalentemente a Z en la posición (^);

la porción de cola opcional comprende un anillo D que está unido covalentemente a la amida (*), en donde el anillo D es un arilo de 5, 6, 8, 9 o 10 miembros o un heteroarilo de 5, 6, 8, 9 o 10 miembros que está opcionalmente sustituido con s R^3;

Z es -O- o -NR^5-; y R^2 y R^3 se describen en la presente;

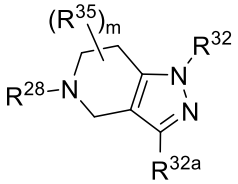
en donde L está unido covalentemente a la porción central en la posición (*) si la porción de cola opcional está ausente, o L está unido covalentemente a la porción de cola si está presente.

[0007] En algunas formas de realización, se divulga en la presente un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



SB-CBP/p300 es un aglutinante silencioso del bromodominio de la proteína de unión a CREB humana (CBP) o de la proteína de unión a E1A humana p300 (p300) (CBP/p300), en donde el aglutinante de CBP/p300 comprende:

- una porción mimética de acetil-lisina que se une al sitio de unión de acetil-lisina (KAc) del bromodominio de la proteína de unión a CREB humana (CBP) o de la proteína de unión a E1A humana p300 (p300) (CBP/p300) y tiene la siguiente estructura:



R^{28} es -C(=O)CH_3, -C(=O)CH_2CH_3, -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(CH_3); o -C(=O)NH(CH_2CH_3);

R^{32} es una porción que ocupa la región del bucle BC del bromodominio de CBP/p300;

R^{32a} es una porción que ocupa la región del estante lipofílico (LPF) del bromodominio de CBP/p300;

cada R^{35} es independientemente hidrógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4fluoroalquilo;

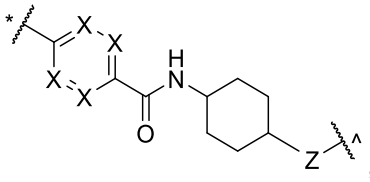
m es 0, 1, 2, 3 o 4;

L es un ligador opcional, en donde L está unido covalentemente al grupo R^{32}, o

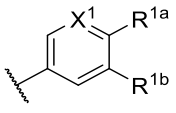
en la posición ocupada por R^{32}, o el grupo R^{32a};

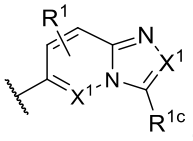
El B-AR es un aglutinante del receptor de andrógenos (AR), en donde el B-AR comprende:

- un grupo principal que ocupa el dominio de unión al ligando (LBD) del AR y está unido covalentemente a un núcleo con una porción de cola unida covalentemente a la porción del núcleo; en donde B-AR tiene la estructura de fórmula (D):



, Fórmula (D);

en donde el grupo principal es 

, o 

, y el grupo principal está unido covalentemente a Z en la posición (^), y L está unido en la posición *;

Z es -O-, -NH- o -N(C_1-C_4alquilo)-;

cada X^1 es independientemente -CR^1- o -N-;

R^{1a} es -CN, -NO_2, -C(=O)R^5, -C(=O)OR^5, o -C(=O)$N(R^5)_2$;

R^{1b} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_4fluoroalquilo, -CN, -OH u -OR^4;

R^{1c} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo o -CN;

cada R^1 es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_4fluoroalquilo, -CN, -OH u -OR^4;

cada X es independientemente -CR^3- o -N-;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_4fluoroalquilo, -CN, -OH, -OR^4 o -$N(R^5)_2$.

cada R^4 es independientemente C_1-C_4alquilo sustituido o no sustituido, o C_1-C_4fluoroalquilo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, C_1-C_4alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_4fluoroalquilo; y

cada s es 1, 2 o 3.

[0008] En algunas formas de realización, se divulga en la presente un complejo ternario estable que comprende:

a. una o más proteínas dependientes de la enfermedad (DDP);

b. Receptor de andrógenos (AR); y

c. compuesto inhibidor condicional heterobifuncional como se describe en la presente;

en donde DDP y AR están presentes en una célula de interés (COI) y la abundancia relativa de AR en la COI es mayor que la abundancia relativa de la DDP en la COI.

[0009] En algunas formas de realización, la DDP es la proteína de unión a CREB (CBP)/p300.

[0010] En algunas formas de realización, se divulga en la presente un complejo ternario estable que comprende:

a. CBP/p300;

b. Receptor de andrógenos (AR); y

c. compuesto inhibidor condicional heterobifuncional como se describe en la presente;

en donde CBP/p300 y DP están presentes en una célula de interés (COI) y la abundancia relativa de DP en la COI es mayor que la abundancia relativa de CBP/p300 en la COI.

[0011] En otro aspecto, se describe en la presente un método para inhibir selectivamente la actividad de una proteína dependiente de la enfermedad (DDP) en una célula de interés (COI) de un mamífero que comprende la administración de un compuesto heterobifuncional como se describe en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la COI expresa el receptor de andrógenos (AR). En algunas formas de realización, el compuesto heterobifuncional que se describe en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, inhibe la actividad de la DDP en el COI, pero no inhibe la actividad de la DDP en las células que expresan la DDP y no expresan el AR. En algunas formas de realización, el AR está sobreexpresado, hiperactivo o ambas cosas a la vez en el COI. En algunas formas de realización, la DDP es la proteína de unión a CREB (CBP)/p300.

[0012] En otro aspecto, se describe en la presente un método para tratar el cáncer en un mamífero que consiste en administrarle una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el que se describe en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas formas de realización, el tipo de cáncer es un cáncer dependiente de hormonas. En algunas formas de realización, el tipo de cáncer es cáncer de próstata.

[0013] En otro aspecto, se describe en la presente un método para tratar una enfermedad o afección dependiente del receptor de andrógenos o mediada por el receptor de andrógenos en mamíferos, que comprende administrar al mamífero una

cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este. En algunas formas de realización, la enfermedad o afección dependiente del receptor de andrógenos o mediada por el receptor de andrógenos se selecciona de la hiperplasia prostática benigna, el hirsutismo, los adenomas y neoplasias de la próstata, las células tumorales benignas o malignas que contienen el receptor de andrógenos, el cáncer de próstata, el cáncer de mama, el cáncer de endometrio y el cáncer de útero.

[0014] También se divulga en la presente una composición farmacéutica que comprende un compuesto heterobifuncional divulgado en la presente, o una sal, un solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptables de este y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable de este. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica está formulada para su administración a un mamífero por vía oral, intravenosa o subcutánea. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica está formulada para su administración a un mamífero por vía oral. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se presenta en forma de comprimido, píldora, cápsula, líquido o suspensión.

[0015] En un aspecto, los compuestos heterobifuncionales que se describen en la presente, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de estos, se utilizan en el tratamiento de enfermedades o afecciones, tal como el cáncer, las enfermedades autoinmunes y las enfermedades inflamatorias. En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno es cáncer. En algunas formas de realización, el tipo de cáncer comprende niveles de expresión de DP alterados. En algunas formas de realización, el cáncer comprende niveles alterados de expresión del receptor de andrógenos. En algunas formas de realización, los niveles de expresión de DP alterados comprenden DP sobreexpresado, DP hiperactivo, DP amplificado o combinaciones de estos.

[0016] En cualquiera de las formas de realización divulgadas en la presente, el mamífero es un ser humano. En algunas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente se administran por vía oral a un ser humano.

[0017] Otros objetos, características y ventajas de los compuestos, métodos y composiciones que se describen en la presente se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, si bien indican formas de realización específicas, se dan a modo de ilustración únicamente, ya que diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y el alcance de la presente divulgación resultarán evidentes para las personas del oficio de nivel medio a partir de esta descripción detallada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0018] **La Figura 1** muestra el ensayo de formación del complejo ternario para el **Compuesto 16** y el **Compuesto 101**.

[0019] **La Figura 2** muestra la respuesta normalizada de transferencia de energía de resonancia de bioluminiscencia (BRET) en función de la concentración del compuesto para GNE-781.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0020] Normalmente, las células humanas crecen y se multiplican mediante la división celular para formar nuevas células según las necesidades del organismo. Cada célula humana incluye un conjunto de genes y proteínas, muchos de los cuales son necesarios para la supervivencia y la proliferación, y la alteración de estos genes y proteínas conlleva la pérdida de capacidad de respuesta o la muerte celular.

[0021] Cuando las células envejecen o se dañan, mueren y otras células nuevas ocupan su lugar. En ocasiones, este proceso ordenado se interrumpe y las células anormales o dañadas crecen y se multiplican indebidamente. En el contexto de enfermedades tal como el cáncer, las enfermedades autoinmunes o las afecciones inflamatorias, ciertas proteínas impulsan el crecimiento y la multiplicación desordenados de células anormales o dañadas.

[0022] Las moléculas monofuncionales convencionales (por ejemplo, activadores, inhibidores) forman complejos binarios con una proteína diana. En estos complejos binarios, los activadores o inhibidores actúan sobre un sitio funcional, ya sea de forma ortostérica o alostérica, para modular la proteína diana.

[0023] Muchos de los cambios celulares deseados no pueden lograrse únicamente mediante la inhibición. Se ha desarrollado otra clase de moléculas, es decir, moléculas bifuncionales, que actúan induciendo la proximidad entre las proteínas objetivo para formar complejos ternarios, lo que desencadena una serie de funciones más allá de la inhibición.

[0024] Las moléculas bifuncionales se han utilizado principalmente por su potencial para interactuar simultáneamente con dos objetivos macromoleculares y formar complejos ternarios que, a su vez, dan lugar a actividades biológicas y celulares nuevas y únicas. Las moléculas bifuncionales se han mostrado prometedoras en aplicaciones como la dimerización inducida químicamente, la inhibición de las interacciones proteína-proteína (PPI), la degradación de proteínas objetivo, la catálisis simultánea de dos o más procesos enzimáticos y la promoción o inhibición de la agregación de proteínas. Sin embargo, las moléculas bifuncionales no se limitan a la interacción simultánea con

diferentes dianas. Estas moléculas pueden diseñarse racionalmente a partir de dos porciones químicas funcionales para diversas funciones duales, tal como la inhibición dual de proteínas sinérgicas en enfermedades, la administración dirigida de fármacos y la elaboración de perfiles basados en la actividad. Se han propuesto este tipo de aplicaciones para sustituir las terapias combinadas.

[0025] En los complejos ternarios, las moléculas bifuncionales pueden unirse a diversos sitios, lo que incluye los sitios activos o alostéricos. Mientras que los inhibidores convencionales se basan en la ocupación, las moléculas bifuncionales suelen basarse en eventos específicos. Como resultado, los inhibidores convencionales son estequiométricos, mientras que las moléculas bifuncionales pueden ser subestequiométricas y catalíticas. Además, los inhibidores convencionales requieren una fuerte afinidad de unión, mientras que las moléculas bifuncionales pueden presentar afinidades de unión bajas o moderadas a las proteínas objetivo, ya que algunos complejos ternarios dependen de la cooperatividad. En comparación con los inhibidores de proteínas, que pueden afectar globalmente a las proteínas diana, estas moléculas bifuncionales pueden utilizarse para localizar la actividad enzimática en una diana determinada. Además, los complejos binarios presentan un efecto de unión por saturación, donde a altas concentraciones, el sitio de unión se encuentra ocupado. Por el contrario, los complejos ternarios pueden presentar un efecto de gancho, donde las altas concentraciones de la molécula pequeña pueden saturar los dos socios de unión en complejos binarios individuales, lo que resulta en una pérdida de eficacia a una dosis más alta. Se han desarrollado marcos matemáticos para describir los equilibrios de tres cuerpos para respaldar los hallazgos experimentales y teóricos de estos complejos ternarios (E.F. Douglass Jr., et al., Un modelo matemático integral para equilibrios de unión de tres cuerpos, *J. Am. Chem. Soc.*, 135 (2013), pp. 6092-6099).

[0026] Las células cancerosas muestran alteraciones extensas en los niveles de expresión de proteínas, que son impulsoras de su transformación maligna. Las proteínas con niveles de expresión alterados en el cáncer participan en la síntesis de proteínas y degradación, vías de señalización y metabólicas, reparación del ADN, apoptosis y otros procesos celulares, cuyas alteraciones causan el desarrollo y la progresión del tumor.

[0027] Un componente clave del desarrollo exitoso de fármacos es la evaluación del índice terapéutico (IT), la relación entre la dosis o exposición de un fármaco necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado y la dosis o exposición a partir de la cual la toxicidad se vuelve limitante. Si bien los fármacos con un TI alto eliminan eficazmente las células cancerosas con toxicidades manejables, los fármacos con un TI bajo causan

efectos secundarios significativos a dosis eficaces o inferiores. Las quimioterapias citotóxicas, que normalmente se dirigen a las células en proliferación, generalmente tienen índices terapéuticos bajos.

[0028] La modulación de los niveles de proteínas causantes de la enfermedad es una diana anticancerígeno eficaz, que se logra mediante la focalización en proteínas sobreexpresadas en el cáncer, tales como, entre otras, el receptor de andrógenos, el receptor de estrógenos, el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El desarrollo de terapias dirigidas, típicamente moléculas monofuncionales, ha proporcionado vías alternativas para lograr altos índices de inhibición terapéutica (TI) ya sea mediante la focalización en genes desregulados del cáncer con requisitos limitados para la homeostasis en adultos (por ejemplo, ABL, KIT, TRK, ALK), o mediante el desarrollo de inhibidores sesgados por mutaciones (por ejemplo, $KRAS^{G12C}$).

[0029] Sin embargo, la inhibición de proteínas que son necesarias para la supervivencia y proliferación de las células cancerosas (es decir, proteínas dependientes de la enfermedad), tales como los reguladores del ciclo celular, las quinasas mitóticas y los reguladores epigenéticos, da como resultado una pérdida de aptitud celular o la muerte celular de las células cancerosas, pero las mismas proteínas también son la diana en células sanas. El resultado es un fármaco con baja eficacia terapéutica que o bien no obtiene la aprobación de los organismos reguladores o tiene un uso limitado en el tratamiento.

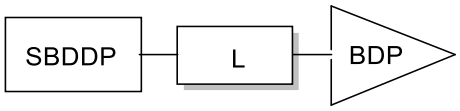
[0030] En la presente se describe una nueva modalidad de tratamiento para el cáncer y otras enfermedades. Los nuevos compuestos heterobifuncionales que se describen en la presente comprenden al menos dos compuestos monofuncionales diferentes: uno que actúa sobre una proteína causante de una enfermedad y otro que actúa sobre una proteína dependiente de la enfermedad, con un ligador opcional que los conecta entre sí. La focalización de la proteína dependiente de la enfermedad se logra mediante un aglutinante silencioso, de modo que la unión del aglutinante silencioso a la proteína dependiente de la enfermedad en la célula enferma (es decir, la célula cancerosa) o en las células sanas produce una inhibición mínima o nula de la proteína dependiente de la enfermedad. Cuando el aglutinante de la proteína causante de la enfermedad se une a su diana y el aglutinante silencioso se une al suyo, el resultado es la inhibición de la proteína dependiente de la enfermedad. Los nuevos compuestos heterobifuncionales que se describen en la presente son agentes terapéuticos con un alto índice terapéutico (IT).

[0031] Los pares de proteínas para los compuestos heterobifuncionales que se describen en la presente se pueden elegir de recursos como, entre otros: The Cancer Genome Atlas (TCGA), el proyecto TCGA Pan-Cancer, el consorcio The Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE), el Genomics of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC), el Clinical Proteomic Tumour Analysis Consortium (CPTAC), la plataforma Protein Interaction Network Analysis (PINA), la red de interacción proteína-proteína (PPI) basada en métodos computacionales se han utilizado para identificar genes específicos de la enfermedad, módulos y subredes de subtipos de cáncer (Kann MG. Interacciones proteicas y enfermedades: enfoques computacionales para descubrir la etiología de las enfermedades*. Breve información biográfica*. 2007;8:333–46), Base de datos de proteómica (PD), Mapa de dependencias (DepMap) y Base de datos de abundancia de proteínas (PAXdb).

Inhibidores heterobifuncionales

[0032] En algunas formas de realización divulgadas en la presente se encuentra un inhibidor heterobifuncional. En algunas formas de realización, el inhibidor heterobifuncional es un inhibidor condicional heterobifuncional.

[0033] En algunas formas de realización, la molécula heterobifuncional es un compuesto de fórmula (I):



en donde:

SB es un aglutinante silencioso de una proteína dependiente de la enfermedad (DDP);

L es un ligador opcional; y

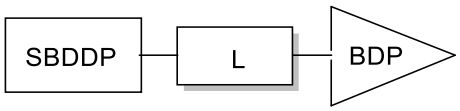
BDP es un aglutinante de una proteína causante de enfermedad (DP), en donde la DP es el receptor de andrógenos.

[0034] En algunas formas de realización que se describen en la presente, se trata de un complejo ternario estable que comprende:

a. una o más proteínas dependientes de la enfermedad (DDP);

b. una proteína de enfermedad (PD), en donde la DP es el receptor de andrógenos; y

c. compuesto inhibidor condicional heterobifuncional de fórmula (I):



en donde:

SBDDP es un aglutinante silencioso de una proteína dependiente de la enfermedad (DDP);

L es un ligador opcional; y

BDP es un aglutinante de una proteína causante de enfermedad (DP), en donde la DP es el receptor de andrógenos;

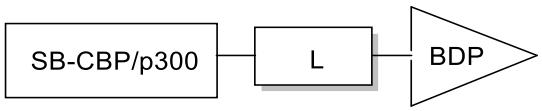
en donde la DDP y DP están presentes en una célula de interés (COI) y la abundancia relativa de DP en la COI es mayor que la abundancia relativa de la DDP en la COI

[0035] En algunas formas de realización que se describen en la presente, se trata de un complejo ternario estable que comprende:

a. CBP/p300;

b. una proteína de enfermedad (PD), en donde la DP es el receptor de andrógenos; y

c. compuesto inhibidor condicional heterobifuncional de fórmula (II):



en donde:

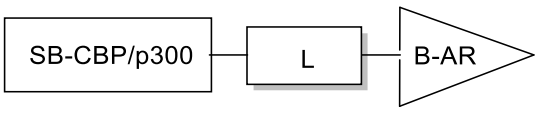
SB-CBP/p300 es un aglutinante silencioso de CBP/p300;

L es un ligador opcional; y

BDP es un aglutinante de una proteína de enfermedad (DP);

en donde CBP/p300 y DP están presentes en una célula de interés (COI) y la abundancia relativa de DP en la COI es mayor que la abundancia relativa de CBP/p300 en la COI.

[0036] En algunas formas de realización divulgadas en la presente se encuentra un compuesto de fórmula (III):



en donde:

SB-CBP/p300 es un aglutinante silencioso de CBP/p300;

L es un ligador opcional; y

El receptor B-AR es un aglutinante del receptor de andrógenos (AR).

[0037] En algunas formas de realización, en la presente se proporciona un compuesto heterobifuncional de fórmula (Ia), que comprende:

a. un aglutinante de la proteína de unión a CREB humana (CBP) o de la proteína de unión a E1A humana p300 (p300) (CBP/p300);

b. un aglutinante de una proteína de enfermedad (DP), en donde la DP es el receptor de andrógenos; y

c. un ligador opcional que conecta covalentemente a) con b);

en donde el ligador opcional se une covalentemente en una posición de a) que está expuesta al solvente cuando a) se une a CBP/p300.

[0038] En algunas formas de realización, en donde el SBDDP se une a la DDP e inhibe la actividad de la DDP en el COI si el BDP se une simultáneamente al AR y la abundancia relativa de AR en el COI es mayor que la del DDP en el COI.

[0039] En algunas formas de realización, BDP es un aglutinante no silencioso o un aglutinante silencioso de una proteína de enfermedad (DP). En algunas formas de realización, BDP es un aglutinante no silencioso de AR. En algunas formas de realización, el BDP actúa como un aglutinante silencioso de la proteína AR, causante de la enfermedad.

[0040] En algunas formas de realización, tanto DDP como AR se expresan en una célula de interés (COI). En algunas formas de realización, tanto CBP/p300 como AR se expresan en una célula de interés (COI). En algunas formas de realización, tanto CBP/p300 como AR se expresan en una célula de interés (COI).

[0041] En algunas formas de realización, la abundancia relativa de AR en el COI es mayor que la abundancia relativa de la DDP en el COI. En algunas formas de realización, la abundancia relativa de AR en el COI es mayor que la abundancia relativa de la DDP en el COI por un factor de al menos alrededor de 2, al menos alrededor de 5, al menos alrededor de 10, al menos alrededor de 50, al menos alrededor de 100 o al menos alrededor de 250. En algunas formas de realización, la abundancia relativa de AR en el COI es mayor que la abundancia relativa de la DDP en el COI por un factor de al menos alrededor de 100. En algunas formas de realización, la abundancia relativa de AR en el COI es mayor que la abundancia relativa de CBP/p300 en el COI. En algunas formas de realización, la abundancia relativa de AR en el COI es mayor que la abundancia relativa de CBP/p300 en el COI por un factor de al menos alrededor de 2, al menos alrededor de 5, al menos alrededor de 10, al menos alrededor de 50, al menos alrededor de 100 o al menos alrededor de 250. En algunas formas de realización, la abundancia relativa de AR en el COI es mayor que la abundancia relativa de CBP/p300 en el COI por un factor de al menos alrededor de 100. En algunas formas de realización, la abundancia relativa de AR en el COI es mayor que la abundancia relativa de CBP/p300 en el COI. En algunas formas de realización, la abundancia relativa de AR en el COI es mayor que la abundancia relativa de CBP/p300 en el COI por un factor de al menos alrededor de

2, al menos alrededor de 5, al menos alrededor de 10, al menos alrededor de 50, al menos alrededor de 100 o al menos alrededor de 250. En algunas formas de realización, la abundancia relativa de AR en el COI es mayor que la abundancia relativa de CBP/p300 en el COI por un factor de al menos alrededor de 100.

[0042] En algunas formas de realización, la célula de interés (COI) es una célula enferma, y el receptor de andrógenos (AR) está sobreexpresado, hiperactivo, o ambas cosas a la vez, o amplificado en la célula enferma en comparación con cuando la célula de interés es una célula sana. En algunas formas de realización, la célula de interés (COI) es una célula enferma, y el receptor de andrógenos (AR) se sobreexpresa en la célula enferma en comparación con cuando la célula de interés es una célula sana. En algunas formas de realización, la célula de interés (COI) es una célula enferma, y el receptor de andrógenos (AR) presenta una actividad excesiva en la célula enferma en comparación con cuando la COI es una célula sana. En algunas formas de realización, la célula de interés (COI) es una célula enferma, y el receptor de andrógenos (AR) se sobreexpresa y se vuelve hiperactivo en la célula enferma en comparación con cuando la COI es una célula sana. En algunas formas de realización, la célula de interés (COI) es una célula enferma, y el receptor de andrógenos (AR) se amplifica en la célula enferma en comparación con cuando la célula de interés es una célula sana. En algunas formas de realización, COI es una célula enferma, y AR está sobreexpresado, hiperactivo, o ambas cosas a la vez, o amplificado en la célula enferma en comparación con cuando COI es una célula no enferma.

[0043] En algunas formas de realización, la actividad de la DDP se reduce o inhibe por el compuesto de fórmula (I), (II) o (III) cuando el DDP y el AR se expresan en el mismo COI y la abundancia relativa del AR en el COI es mayor que la abundancia relativa de la DDP en el COI. En algunas formas de realización, la actividad de la DDP se reduce por el compuesto de fórmula (I), (II) o (III) cuando la DDP y el AR se expresan en el mismo COI y la abundancia relativa del AR en el COI es mayor que la abundancia relativa de la DDP en el COI. En algunas formas de realización, la actividad de la DDP es inhibida por el compuesto de fórmula (I), (II) o (III) cuando la DDP y el AR se expresan en el mismo COI y la abundancia relativa del AR en el COI es mayor que la abundancia relativa de la DDP en el COI.

[0044] En algunas formas de realización, la actividad de la CBP/p300 se reduce o inhibe por el compuesto de fórmula (Ia) cuando la CBP/p300 y el AR se expresan en el mismo COI y la abundancia relativa del AR en el COI es mayor que la abundancia relativa de la CBP/p300 en el COI.

[0045] En algunas formas de realización, la actividad de CBP/p300 se reduce o inhibe por el compuesto de fórmula (III) cuando CBP/p300 y AR se expresan en el mismo COI y la abundancia relativa de AR en el COI es mayor que la abundancia relativa de CBP/p300 en el COI.

[0046] En algunas formas de realización, la actividad de la DDP no se ve alterada por el compuesto de fórmula (I), (II) o (III) cuando la DDP y el AR no se expresan ambos en el mismo COI y/o la abundancia relativa del AR en el COI no es mayor que la abundancia relativa de la DDP en el COI.

[0047] En algunas formas de realización, la actividad del CBP/p300 no se ve alterada por el compuesto de fórmula (Ia) cuando el CBP/p300 y el AR no se expresan ambos en el mismo COI y/o la abundancia relativa del AR en el COI no es mayor que la abundancia relativa del CBP/p300 en el COI.

[0048] En algunas formas de realización, la actividad de CBP/p300 no se ve alterada por el compuesto de fórmula (III) cuando CBP/p300 y AR no se expresan ambos en el mismo COI y/o la abundancia relativa de AR en el COI no es mayor que la abundancia relativa de CBP/p300 en el COI.

[0049] En algunas formas de realización, el DP es el receptor de andrógenos (AR) y el BDP es un aglutinante del AR. En algunas formas de realización, el DP es el receptor de andrógenos (AR) y el BDP es un antagonista o agonista del AR.

Célula de Interés (COI)

[0050] En algunas formas de realización, la célula de interés (COI) es una célula enferma en la que se desea la inhibición de la proteína dependiente de la enfermedad (DDP). En algunas formas de realización, la célula de interés (COI) es una célula enferma. En algunas formas de realización, la célula de interés es una célula cancerígena. En algunas formas de realización, la célula cancerígena está asociada a un carcinoma, sarcoma, leucemia, linfoma, mieloma o al sistema nervioso central. En algunas formas de realización, la célula cancerígena está asociada a un carcinoma, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células transicionales o carcinoma de células basales. En algunas formas de realización, la célula cancerígena es una célula epitelial, por ejemplo, una célula escamosa, una célula adenomatosa, una célula de transición o una célula basal. En algunas formas de realización, la célula cancerígena está asociada a un sarcoma, por ejemplo, un sarcoma óseo o un sarcoma de tejidos blandos. En algunas formas de realización, la célula cancerígena es una célula ósea, una célula cartilaginosa o una célula muscular. En algunas formas de realización, la célula cancerígena está asociada a una leucemia. En

algunas formas de realización, la célula cancerígena es un glóbulo blanco. En algunas formas de realización, la célula cancerígena está asociada a un linfoma o mieloma. En algunas formas de realización, la célula cancerígena es un glóbulo blanco o una célula plasmática. En algunas formas de realización, la célula cancerígena está asociada al sistema nervioso central, por ejemplo, al cerebro o a la médula espinal. En algunas formas de realización, la célula huésped es una célula glial.

[0051] En algunas formas de realización, el COI es una célula asociada con cáncer de cabeza y cuello, cáncer de laringe e hipofaringe, cáncer de cavidad nasal y senos paranasales, cáncer nasofaríngeo, cáncer de cavidad oral (boca) y orofaringe (garganta), o cáncer de glándulas salivales. En algunas formas de realización, el COI es una célula asociada con cáncer anal, cáncer de las vías biliares, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar, tumores neuroendocrinos gastrointestinales, tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, tumores neuroendocrinos pancreáticos, cáncer de intestino delgado o cáncer de estómago. En algunas formas de realización, el COI es una célula asociada con el cáncer de vejiga, el cáncer de riñón o el tumor de Wilms. En algunas formas de realización, la célula de interés (COI) es una célula asociada con cáncer de pulmón, tumor carcinoide de pulmón o mesotelioma maligno. En algunas formas de realización, el COI es una célula asociada al cáncer de mama. En algunas formas de realización, el COI es una célula asociada con cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de pene, cáncer de próstata, cáncer de testículo, sarcoma uterino, cáncer vaginal o cáncer de vulva. En algunas formas de realización, el COI es una célula asociada con cáncer de glándulas suprarrenales, tumores neuroendocrinos gastrointestinales, tumores carcinoides de pulmón, tumores neuroendocrinos de páncreas, tumores de la hipófisis o cáncer de tiroides. En algunas formas de realización, el COI es una célula asociada con cáncer de piel, cáncer de piel de células basales y escamosas, sarcoma de Kaposi, linfoma de la piel, melanoma o cáncer de piel de células de Merkel. En algunas formas de realización, el COI es una célula asociada con cáncer de hueso, tumores de la familia de Ewing, osteosarcoma, rabdomiosarcoma o sarcoma de tejidos blandos. En algunas formas de realización, el COI es una célula asociada con el cáncer ocular o el retinoblastoma. En algunas formas de realización, el COI es una célula asociada con tumores cerebrales y de la médula espinal o neuroblastoma. En algunas formas de realización, el COI es una célula asociada con leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, linfoma, linfoma no Hodgkin,

linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, cáncer de timo o macroglobulinemia de Waldenström.

[0052] En algunas formas de realización, el COI es una célula asociada con el cáncer de próstata o el cáncer de mama. En algunas formas de realización, el COI es una célula asociada con el cáncer de próstata, el cáncer de mama luminal y el cáncer de mama triple negativo con receptor de andrógenos luminal.

Proteína dependiente de la enfermedad (DDP)

[0053] "Proteína dependiente de la enfermedad" o "DDP" se refiere a cualquiera de las proteínas expresadas en la célula de interés que son necesarias para el funcionamiento, el mantenimiento o la supervivencia celular en una enfermedad particular. Es decir, la enfermedad indicada depende de la proteína específica para sobrevivir. En algunas formas de realización, una celda de interés incluye un tipo de DDP. En algunas formas de realización, una celda de interés expresa más de un tipo de DDP, y cada tipo de DDP realiza funciones distintas de cualquier otro tipo de DDP en la celda de interés. En algunas formas de realización, una celda de interés expresa más de un tipo de DDP, y cada tipo de DDP realiza funciones sustancialmente iguales o superpuestas con al menos otro tipo de DDP en la celda de interés.

[0054] En algunas formas de realización, la proteína dependiente de la enfermedad (DDP) es el factor de transcripción 1 que contiene AT-Hook (AHCTF1), la subunidad 1 del complejo promotor de la anafase (ANAPC1), ANAPC4, ANAPC5, la proteína ATM (ataxia-telangiectasia mutada), la proteína ATR (ataxia telangiectasia y relacionada con Rad3), la quinasa Aurora A (AurkA), la quinasa Aurora B (AurkB), la proteína 4 que contiene bromodominio (BRD4), el factor de transcripción con dedo PHD de bromodominio (BPTF), la quinasa B de serina/treonina del punto de control mitótico BUB1 (BUB1B), la proteína de unión a CREB (CBP)/p300, la proteína quinasa relacionada con el ciclo de división celular 7 (CDC7), CDC16, CDC23, CDC27, CDC45, la proteína W del centrómero (CENPW), la subunidad b del factor de ensamblaje de la cromatina 1 (CHAF1B) y la proteína 4 de unión al ADN de la helicasa del cromodominio (CHD4), quinasa de punto de control 1 (CHK1), CHK2, subunidad 1 de la quinasa de polirribonucleótidos del factor de escisión (CLP1), CWC22, quinasa dependiente de ciclina 1 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, CDK11a, proteína 5 asociada al citoesqueleto (CKAP5), factor 1 asociado a DDB1 y CUL4 (DCAF1), helicasa DEAD-box 1 (DBR1), DDX10, DDX41, DDX47, DDX54, DDX56, subunidad de la sintasa de deshidrodolicil difosfato (DHDDS), sintasa de desoxihipusina (DHPS), helicasa DEAH-box 8 (DHX8), DONSON, metiltransferasa de ADN 1 (DNMT1), homólogo de la ligasa

de proteína ubiquitina E3 sin dentículos (DTL), histona acetiltransferasa P300 (EP300), proteína de unión E1A P400 (EP400), cuerpos polares extra huso como 1, separasa (ESPL1)/separina, proteína F-Box 5 (FBXO5), proteína asociada al orgánulo nuclear Gem 5 (GEMIN5), GINS2, GTPasa GPN-Loop 3 (GPN3), subunidad 1 del complejo similar a HAUS augmin (HAUS1), HAUS6, factor de célula huésped C1 (HCFC1), histona desacetilasa 1 (HDAC1), HDAC2, HDAC3, proteína 1 que contiene repeticiones HEAT (HEATR1), subunidad 11 del complejo integrador (INTS11), lisina acetiltransferasa 8 (KAT8)/MYST1, miembro 11 de la familia de la kinesina (KIF11), KIF18A, KIF23, proteína 1 similar a la deficiente en arresto mitótico 2 (MAD2A/MAD2L1), MAK16, quinasa de serina/treonina asociada a microtúbulos similar (MASTL), ATPasa AAA Midasina 1 (MDN1), subunidad 14 del complejo mediador (MED14), MED11, MED28, quinasa de proteína activada por mitógeno 1 (MEK1), MEK2, MIS18A, proteína 22 similar a la proteína sensible al metil metanosulfonato (MMS22L), Myc, diana de rapamicina en mamíferos (MTOR), proteína 8 regulada negativamente durante el desarrollo y expresada en células precursoras neuronales (NEDD8), NIP7, homólogo 4 asociado al complejo nucleolar (NOC4L), proteína nucleolar 6 (NOL6), homólogo 1 de Notchless (NLE1), NUF2, nucleoporina 205 (NUP205), NUS1, proteína 5 que interactúa con Opa (OIP5), muerte celular programada 11 (PDCD11), Fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K), quinasa tipo Polo 1 (PLK1), ADN polimerasa alfa 1, subunidad catalítica (POLA1), ADN polimerasa delta 1, subunidad catalítica (POLD1), ADN polimerasa épsilon, subunidad catalítica (POLE), ADN polimerasa épsilon, subunidad 2 (POLE2), dominio de peptidilprolil isomerasa y repetición WD que contiene 1 (PPWD1), proteína reguladora de la citocinesis 1 (PRC1), ADN primasa subunidad 1 (PRIM1)/ADN PRIMASA, proteína arginina metiltransferasa 5 (PRMT5), subunidades del proteasoma 20S, RAD51, proteína activadora de GTPasa Rac 1 (RACGAP1), ribonucleósido-difosfato reductasa subunidad M1 (RRM1), exportación de ácido ribonucleico 1 (RAE1), ARN polimerasa I subunidad B (POLR1B), ARN polimerasa II subunidad J (POLR2J), proteína 1 asociada a la ARN polimerasa II (RPAP1), ARN guanililtransferasa y 5'-fosfatasa (RNGTT), factor de empalme 3b subunidad 1 (SF3B1), regulador de la cromatina dependiente de actina, asociado a la matriz y relacionado con SWI/SNF, subfamilia A, miembro 2/4 (SMARCA2/4), polipéptido 5 del complejo activador del ARN nuclear pequeño (SNAPC5), mantenimiento estructural de los cromosomas 4 (SMC4), SMG1, SGO1, coactivador 1 del receptor de esteroides (SRC1), SRC2, SRC3, SLU7, SPC24, SPT6H, SPT5H, proteína andamiaje Symplekin (SYMPK), TIMELESS, tiorredoxina similar a 4a (TXNL4A), proteína de reparación del ADN similar a Tonsoku

(TONSL), topoisomerasa II alfa (TOP2A), TPX2, proteína asociada al dominio de transformación/transcripción (TRRAP), subunidad 8 del complejo de partículas de proteína de tráfico (TRAPPC8), TSR2, proteína de transcripción expresada ubicuamente (UXT), URB1, UTP15, UTP20, peptidasa específica de ubiquitina similar a 1 (USPL1), proteína 25 asociada a la clasificación de proteínas vacuolares (VPS25), proteína 3 que contiene repeticiones WD (WDR3), WDR5, WDR12, WDR43, WDR46, WDR70, WD74, WEE1, proteína 11 de unión al dominio WW (WBP11), proteína 2 de unión al grupo A de xeroderma pigmentoso (XAB2) o Exportina 1 (XPO1).

[0055] En algunas formas de realización, la proteína dependiente de la enfermedad (DDP) es Ataxia-telangiectasia mutada (ATM), Ataxia telangiectasia y proteína relacionada con Rad3 (ATR), Aurora quinasa A (AurkA), AurkB, proteína quinasa relacionada con el ciclo de división celular 7 (CDC7), quinasa de punto de control 1 (CHK1), CHK2, quinasa dependiente de ciclina 1 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, ADN metiltransferasa 1 (DNMT1), Exportina 1 (XPO1), histona deacetilasa 1 (HDAC1), HDAC2, HDAC3, miembro 11 de la familia de la kinesina (KIF11), proteína quinasa activada por mitógeno quinasa 1 (MEK1), MEK2, Myc, proteína 8 regulada negativamente durante el desarrollo expresada en células precursoras neuronales (NEDD8), SMARCA2, SMARCA4, Proteína de unión a CREB (CBP)/p300, proteína 5 que contiene repeticiones WD (WDR5), factor 1 asociado a DDB1 y CUL4 (DCAF1), fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K), proteína arginina metiltransferasa 5 (PRMT5), subunidad 1 del factor de empalme 3b (SF3B1), WEE1, subunidades del proteasoma 20S, coactivador 1 del receptor de esteroides (SRC1), SRC2 o SRC3. En algunas formas de realización, la DDP es quinasa Aurora A (AurkA), quinasa de punto de control 1 (CHK1), CHK2, CDK4, CDK6, Myc, SMARCA2, SMARCA4, proteína de unión a CREB (CBP)/p300, proteína 5 que contiene repeticiones WD (WDR5), factor 1 asociado a DDB1 y CUL4 (DCAF1), fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K) o WEE1. En algunas formas de realización, la DDP es quinasa Aurora A (AurkA), quinasa de punto de control 1 (CHK1), CHK2, CDK4, CDK6, Myc, SMARCA2, SMARCA4, proteína de unión a CREB (CBP)/p300, proteína 5 que contiene repeticiones WD (WDR5), factor 1 asociado a DDB1 y CUL4 (DCAF1), fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K) o WEE1. En algunas formas de realización, la DDP es CBP/p300 o SMARCA2/4. En algunas formas de realización, la DDP es CBP/p300. En algunas formas de realización, la DDP es SMARCA 2/4.

[0056] En algunas formas de realización, cuando la proteína causante de la enfermedad es la receptora de andrógenos (AR), entonces la DDP es un coactivador o corregulador del AR. Los andrógenos, que actúan a través del receptor de andrógenos

(AR), son esenciales para el desarrollo y mantenimiento normales de la próstata. El receptor de andrógenos (AR) unido a andrógenos funciona como un factor de transcripción que regula genes implicados en diversos procesos fisiológicos. La actividad transcripcional del receptor de andrógenos (AR) se ve afectada por correguladores que influyen en diversas propiedades funcionales del AR, incluyendo la selectividad del ligando y la capacidad de unión al ADN. Como promotores de los genes diana, los correguladores participan en la modificación del ADN, ya sea directamente mediante la modificación de las histonas o indirectamente mediante el reclutamiento de complejos modificadores de la cromatina, además de funcionar en el reclutamiento de la maquinaria transcripcional basal. La actividad anómala de los correguladores, debida a mutaciones o a niveles de expresión alterados, puede ser un factor que contribuya a la progresión de enfermedades relacionadas con la actividad del receptor de andrógenos (AR), tales como el cáncer de próstata.

[0057] La progresión del cáncer de próstata también es sensible a los andrógenos. La ablación androgénica quirúrgica y/o farmacológica sigue siendo la forma predominante de tratamiento para el cáncer de próstata avanzado. La terapia de ablación de andrógenos a menudo se combina con el tratamiento con antiandrógenos no esteroideos, tal como la hidroxiflutamida, para bloquear la acción residual de los andrógenos suprarrenales. Si bien entre el 70 % y el 80 % de los pacientes responden inicialmente a la terapia de ablación de andrógenos, los tumores finalmente se vuelven resistentes y, de hecho, pueden proliferar en respuesta a los antiandrógenos. Dado que el receptor de andrógenos (AR) se expresa generalmente en los tumores de próstata y sus metástasis, la regulación aberrante de la actividad del AR por parte de los correguladores puede contribuir a la progresión del cáncer de próstata o al efecto agonista adquirido de los antiandrógenos.

[0058] Además, la activación del AR independiente de andrógenos es un fenómeno bien conocido y puede ocurrir a través de varios mecanismos diferentes, incluida la activación por interleucinas. Por ejemplo, se ha demostrado que la interleucina-6 (IL-6) activa la expresión génica dependiente del receptor de andrógenos en ausencia de andrógenos. La activación del receptor de andrógenos (AR) y la expresión de los genes diana del AR por la IL-6 requiere de la proteína p300 y su actividad HAT. De forma similar a la IL-6, la interleucina-4 (IL-4) activa el AR, aumenta la expresión de la proteína CBP/p300 y mejora la interacción de CBP/p300 con el AR en el promotor KLK3. Por lo tanto, CBP/p300 parece ser crucial para la actividad transcripcional del AR tanto en presencia como en ausencia de andrógenos.

[0059] En algunas formas de realización, los coactivadores o coactivadores o correguladores de AR son AKT1, AurkA, regulador 1 de chaperona molecular de la familia BAG (BAG1), beta-catenina, proteína de susceptibilidad al cáncer de mama tipo 1 (BRCA1), BRD4, C-jun, calmodulina 1, caveolina 1, CDK4/6, CDK9, subunidad 5b de la citocromo C oxidasa (COX5B), CBP/p300, CD1, CDK7, factor de transcripción 1 de la familia Dachshund (DACH1), proteína asociada al dominio de muerte (Daxx), DCAF1, L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), proteína 6 que contiene el dominio de unión al calcio EF-hand (EFCAB6), receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), Forkhead Box O1 (FOXO1), gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), gelsolina, subunidad de la proteína de unión a nucleótidos de guanina beta-2-like 1 (GNB2L1), glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK3B), HDAC1, proteína de choque térmico 90 alfa, miembro 1 de la clase a (HSP90AA1), HTATIP, MAGEA11, MED1, Myc, MYST2, coactivador del receptor nuclear 1 (NCOA1), NCOA2, NCOA3, NCOA4, NCOA6, correpresor del receptor nuclear 2 (NCOR2), proteína de unión a octámeros que no contiene dominio POU (NONO), proteína 2G4 asociada a la proliferación (PA2G4), P21 (RAC1), quinasa activada 6 (PAK6), POZ/BTB y dedo de zinc que contiene gancho 1 (PATZ1), inhibidor de proteína de STAT 2 activado (PIAS2), factor de procesamiento de pre-ARNm 6 (PRPF6), homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN), RAD9A, proteína de unión a RAN 9 (RANBP9), dominio de dedo anular y dedo zinc CHY que contiene 1 (RCHY1), proteína del retinoblastoma, proteína de dedo anular 4 (RNF4), RNF14, factor 3 asociado al espliceosoma, proteína de reciclaje U4/U6 (SART3), sirtuina 1 (SIRT1), SMAD3, SMARCA2/4, pequeño socio heterodimérico, Src, región determinante del sexo Y (SRY), STAT3, supervilina (SVIL), receptor testicular 2, receptor testicular 4, transcripto 1 inducido por el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGFB1I1), factor modulador del elemento TATA 1 (TMF1), motivo tripartito que contiene 68 (TRIM68), enzima conjugadora de ubiquitina E2 I (UBE2I), chaperona similar a la prefoldina expresada ubicuamente (UXT), WEE1 y proteína 1 que contiene dedo de zinc tipo MIZ (ZMIZ1).

Aglutinante silencioso de una proteína dependiente de enfermedad (SBDDP)

[0060] El término «aglutinante silencioso" se refiere a un compuesto (o fragmento de un compuesto heterobifuncional) que se une a una proteína diana sin alterar sustancialmente su función. En algunas formas de realización, un aglutinante silencioso no produce activación ni inhibición funcional de la proteína diana.

[0061] Se entiende que algunos aglutinantes silenciosos pueden, al unirse a una

proteína diana, provocar o inducir algún efecto medible o detectable en la función de la proteína. Sin embargo, en tales casos, la alteración medible de la función proteica no resulta perjudicial para el funcionamiento normal de la proteína diana en concentraciones relevantes para inducir la inhibición de dicha proteína.

[0062] También se entiende que el aglutinante silencioso a una proteína diana no altera sustancialmente la función de la proteína cuando se incorpora a los compuestos inhibidores condicionales heterobifuncionales divulgados en la presente a menos que el componente aglutinante no silencioso (NSB) del compuesto inhibidor condicional heterobifuncional también se una simultáneamente a la proteína de la enfermedad (DP) en la misma célula.

[0063] En algunas formas de realización, un aglutinante silencioso puede ser silencioso porque se une a un dominio de una proteína diana que no es un dominio relevante para la actividad de dicha proteína. En otras formas de realización, un aglutinante silencioso puede ser silencioso porque es un aglutinante alostérico de la proteína diana. En otras formas de realización, un aglutinante silencioso puede ser silencioso porque su incorporación a un compuesto heterobifuncional reduce la actividad del aglutinante en comparación con cuando no está incorporado a un compuesto heterobifuncional. Por ejemplo, un compuesto puede ser un modulador de una proteína diana cuando no es un componente de un compuesto heterobifuncional, sino que se convierte en un aglutinante silencioso de la proteína diana en virtud de su incorporación a un compuesto heterobifuncional divulgado en la presente.

[0064] "Aglutinante de una proteína de enfermedad" o "BDP" se refiere a un compuesto (o fragmento de un compuesto heterobifuncional) que se une a una proteína diana de la enfermedad y: 1) no altera sustancialmente la función de la proteína; o 2) altera sustancialmente la función de la proteína. En algunas formas de realización, un aglutinante de una proteína causante de enfermedad, cuando se incorpora a los compuestos heterobifuncionales divulgados en la presente, no altera sustancialmente la función de la proteína causante de la enfermedad. En algunas formas de realización, un aglutinante de una proteína causante de enfermedad, cuando se incorpora a los compuestos heterobifuncionales que se describen en la presente, no altera sustancialmente la función de la proteína causante de la enfermedad, a menos que el componente aglutinante silencioso del compuesto condicional heterobifuncional también se una simultáneamente a una proteína dependiente de la enfermedad en la misma célula.

[0065] El término “aglutinante no silencioso" o "NSB" se refiere a un compuesto (o

fragmento de un compuesto heterobifuncional) que se une a una proteína diana causante de una enfermedad y altera sustancialmente su función. Los NSB incluyen, entre otros, agonistas, agonistas inversos, antagonistas, antagonistas neutros, antagonistas silenciosos, antagonistas competitivos, antagonistas irreversibles, antagonistas reversibles, inhibidores, inhibidores irreversibles, inhibidores reversibles, moduladores alostéricos, moduladores alostéricos negativos y moduladores alostéricos positivos.

[0066] Antagonista silencioso es un fármaco que atenúa los efectos de los agonistas o agonistas inversos, produciendo una reducción funcional en la transducción de señales. Afecta únicamente a la activación del receptor dependiente del ligando y no presenta actividad intrínseca por sí misma. También conocido como antagonista neutral.

[0067] Un agonista es un fármaco que se une a un receptor y lo activa. Puede ser total, parcial o inverso. Un agonista completo tiene una alta eficacia, produciendo una respuesta completa al tiempo que ocupa una proporción relativamente baja de receptores. Un agonista parcial tiene menor eficacia que un agonista completo. Produce una activación subóptima incluso cuando ocupa la totalidad de la población de receptores, por lo que no puede producir la respuesta máxima, independientemente de la concentración aplicada. Un agonista inverso produce un efecto opuesto al de un agonista, pero se une al mismo sitio de unión del receptor que un agonista.

[0068] Un modulador alostérico es un fármaco que se une a un receptor en un sitio distinto del sitio activo. Induce un cambio conformacional en el receptor, lo que altera la afinidad del receptor por el ligando endógeno. Los moduladores alostéricos positivos aumentan la afinidad, mientras que los moduladores alostéricos negativos la disminuyen.

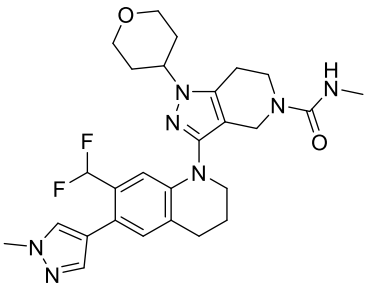
[0069] Un antagonista es un fármaco que atenúa el efecto de un agonista. Pueden ser competitivos o no competitivos, y ambos tipos pueden ser reversibles o irreversibles. Un antagonista competitivo se une al mismo sitio que el agonista, pero no lo activa, bloqueando así la acción del agonista. Un antagonista no competitivo se une a un sitio alostérico (no agonista) del receptor para impedir su activación. Un antagonista reversible se une al receptor de forma no covalente, por lo que puede ser "eliminado". Un antagonista irreversible se une covalentemente al receptor y no puede ser desplazado ni por ligandos competidores ni por lavados.

[0070] La eficacia describe la forma en que los agonistas varían en la respuesta que producen cuando ocupan el mismo número de receptores. Los agonistas de alta eficacia producen su respuesta máxima ocupando una proporción relativamente baja de la

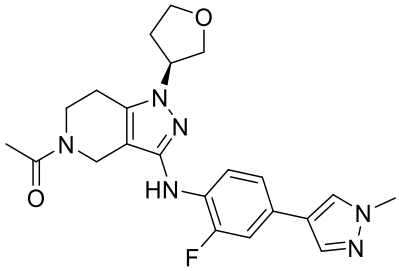
población total de receptores. Los agonistas de menor eficacia no activan los receptores en la misma medida y es posible que no puedan producir la respuesta máxima (ver Agonista parcial).

[0071] En algunas formas de realización, SBDDP es un aglutinante CBP/p300. En algunas formas de realización, SBDDP es un aglutinante del bromodominio CBP/p300. En algunas formas de realización, SBDDP es un aglutinante del dominio de la histona acetiltransferasa (HAT) CBP/p300. En algunas formas de realización, SBDDP es un aglutinante de bromodominio CBP/p300 que comprende un benzimidazol, piperidina, benzodiazepinona, indol, oxazolidinediona, esqueleto barbitúrico, esqueleto tiobarbitúrico o alcaloide. En algunas formas de realización, SBDDP es un aglutinante de CBP/p300 como se describe en Zhang-Xu He, *et al., European Journal of Medicinal Chemistry*, Volumen 209, 2021, 112861, que se incorpora por referencia para dicho aglutinante de CBP/p300. En algunas formas de realización, SBDDP es un aglutinante de CBP/p300 como cualquiera de los compuestos 1 a 75, tal como se describe en Zhang-Xu He, *et al., European Journal of Medicinal Chemistry*, Volumen 209, 2021, 112861, que se incorpora por referencia para dichos aglutinantes de CBP/p300.

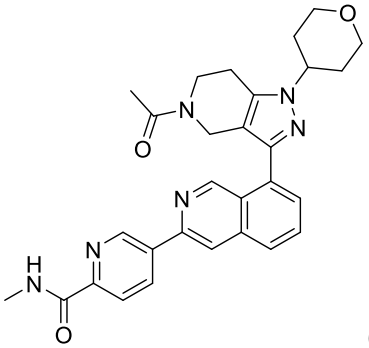
[0072] En algunas formas de realización, SBDDP tiene una de las siguientes estructuras:



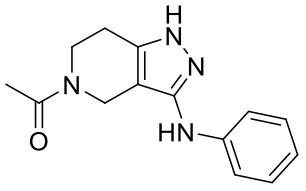
GNE-781,



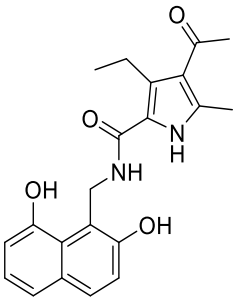
GNE-272,



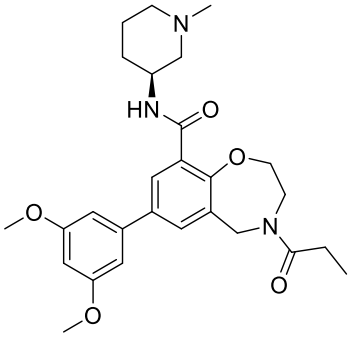
GNE-207,



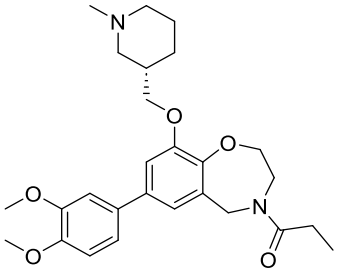
,



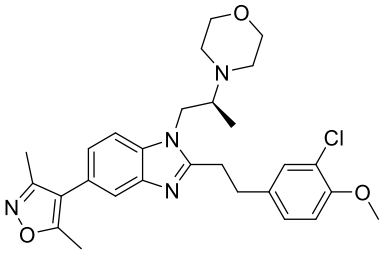
XDM-CBP,



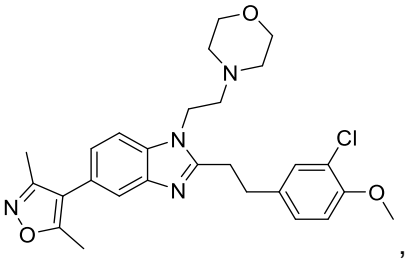
TPOP146,



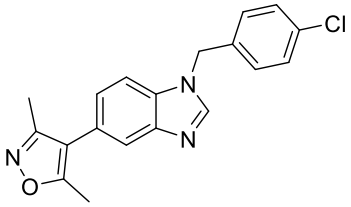
I-CBP112,



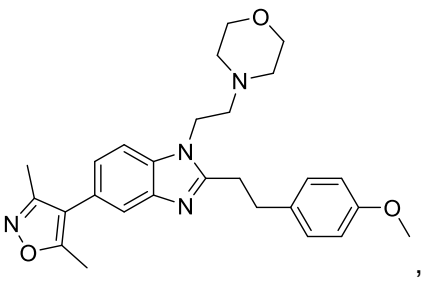
SGC-CBP30,



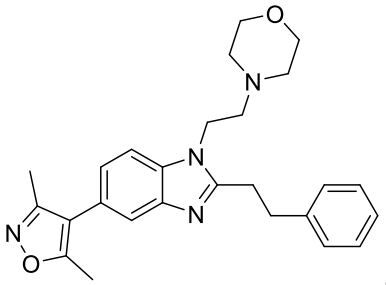
,



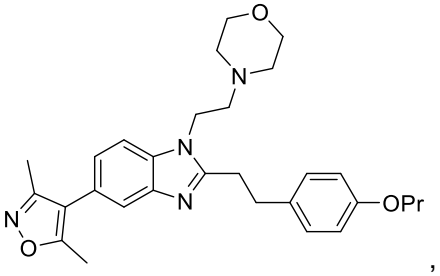
,



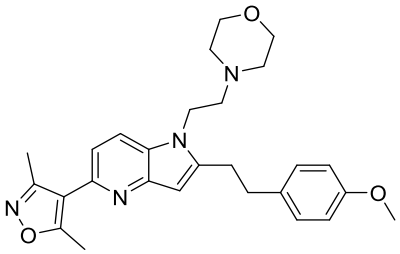
,



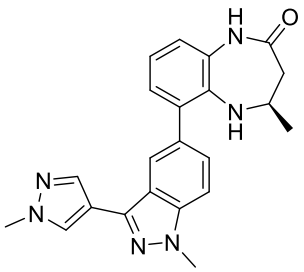
,



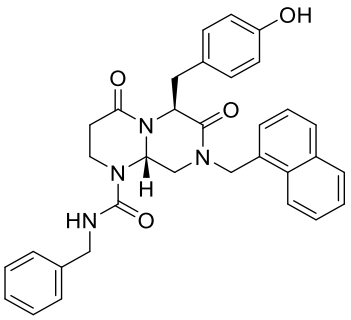
,



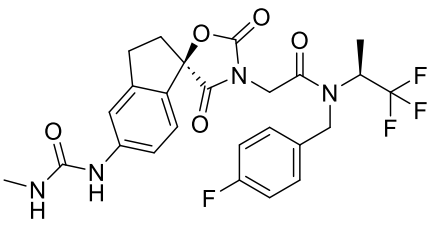
,



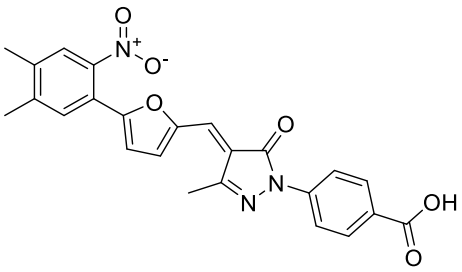
CPI-637,



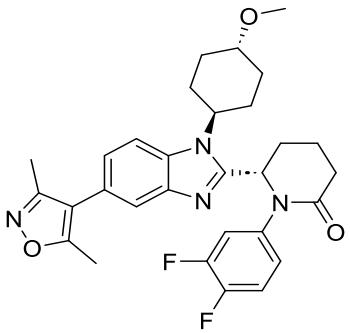
ICG-001,



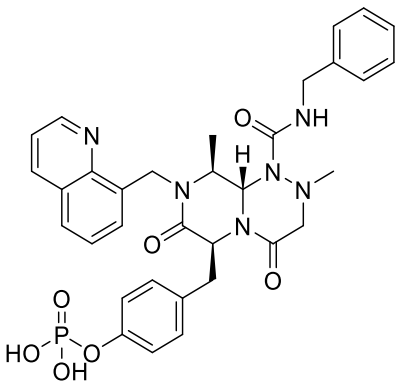
A-485,



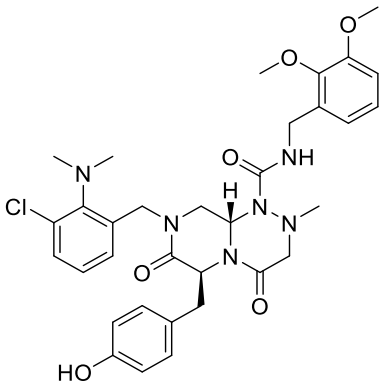
C646,



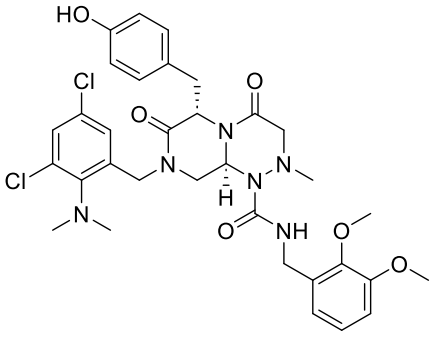
inobrodib (CCS1477),



PRI-724,

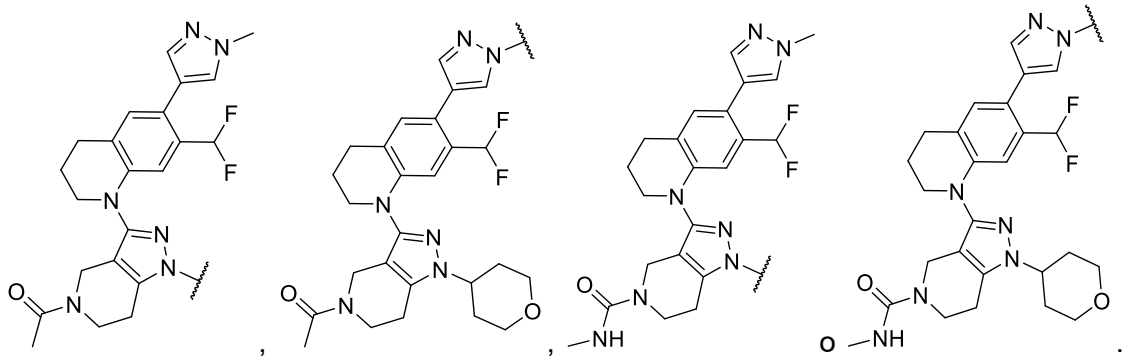


YH249, o



YH250.

[0073] En algunas formas de realización, SBDDP tiene una de las siguientes estructuras:



Proteína causante de enfermedad (DP)

[0074] En algunas formas de realización, la DP es una proteína que se expresa selectivamente en un cáncer o COI.

[0075] En algunas formas de realización, la DP es una proteína receptora de la hormona nuclear. En algunas formas de realización, la DP es receptora de la hormona nuclear, por ejemplo, receptora de andrógenos (AR), receptora de estrógenos (ER), receptora de ácido retinoico (RAR), receptora de vitamina D (VDR), receptora de glucocorticoides (GR), receptora de mineralocorticoides (MR) o receptora de progesterona (PR). En algunas formas de realización, la DP es AR o ER. En algunas formas de realización, la DP es AR.

[0076] En algunas formas de realización, la DP es AR.

Aglutinante de una proteína causante de enfermedad (BDP)

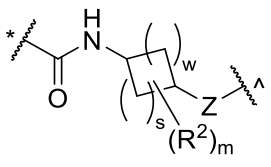
[0077] En algunas formas de realización, la BDP es un aglutinante no silencioso de una DP. En algunas formas de realización, la BDP es un aglutinante silencioso de AR.

[0078] En algunas formas de realización, el AR es un aglutinante del receptor de andrógenos (AR), en donde B-AR comprende:

1) un grupo principal que ocupa el dominio de unión al ligando (LBD) del AR y está unido covalentemente a una porción central, en donde el núcleo comprende un ciclohexilo opcionalmente sustituido; y

2) una porción de cola opcional unida covalentemente a la porción central.

[0079] En algunas formas de realización, el núcleo comprende un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene la estructura de fórmula (C):



, Fórmula (C);

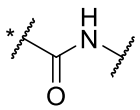
en donde: el grupo principal está unido covalentemente a Z en la posición (^); la porción de cola opcional comprende un anillo D que está unido covalentemente a la amida (*),

cada R^2 es $-CH_3$; en donde el anillo D es un arilo de 5, 6, 8, 9 o 10 miembros o un heteroarilo de 5, 6, 8, 9 o 10 miembros que está opcionalmente sustituido con s R^3; Z es -O- o -NH- o -N(alquilo)-.

[0080] En algunas formas de realización, la porción principal del antagonista de AR forma enlaces de hidrógeno con las cadenas laterales de Gln 711 y Arg752 del LBD de AR.

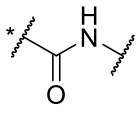
[0081] En algunas formas de realización, el grupo principal de B-AR comprende 4-cianofenilo; 3-fluoro-4-cianofenilo; 3-cloro-4-cianofenilo; 3-metoxi-4-cianofenilo; 3-metil-4-cianofenilo; 3-trifluorometil-4-cianofenilo; 3-trifluorometoxi-4-cianofenilo; 5-fluoro-6-cianopiridin-3-ilo; 5-cloro-6-cianopiridin-3-ilo; 5-metoxi-6-cianopiridin-3-ilo; 5-metil-6-cianopiridin-3-ilo; 5-trifluorometil-6-cianopiridin-3-ilo; 5-trifluorometoxi-6-cianopiridin-3-ilo; [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-ilo; o 3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-ilo.

[0082] En algunas formas de realización, el grupo principal y el núcleo de B-AR son:
N-(4-(3-fluoro-4-cianofenoxi)ciclohexil)acetamida-*;
N-(4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)acetamida-*;
N-(4-(3-metoxi-4-cianofenoxi)ciclohexil)acetamida-*;
N-(4-(3-metil-4-cianofenoxi)ciclohexil)acetamida-*;
N-(4-(3-trifluorometil-4-cianofenoxi)ciclohexil)acetamida-*;
N-(4-(3-trifluorometoxi-4-cianofenoxi)ciclohexil)acetamida-*;
N-(4-((5-fluoro-6-cianopiridin-3-il)oxi)ciclohexil)acetamida-*;
N-(4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)oxi)ciclohexil)acetamida-*;
N-(4-((5-metoxi-6-cianopiridin-3-il)oxi)ciclohexil)acetamida-*;
N-(4-((5-metil -6-cianopiridin-3-il)oxi)ciclohexil)acetamida-*;
N-(4-((5-trifluorometil-6-cianopiridin-3-il)oxi)ciclohexil)acetamida-*; o
N-(4-((5-trifluorometoxi-6-cianopiridin-3-il)oxi)ciclohexil)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)acetamida-*;

en donde la acetamida-* es 

.

[0083] En algunas formas de realización, el grupo principal y el núcleo de B-AR son:
N-(4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)acetamida-*;
N-(4-(3-metoxi-4-cianofenoxi)ciclohexil)acetamida-*;
N-(4-(3-metil-4-cianofenoxi)ciclohexil)acetamida-*; o
N-(4-(3-trifluorometil-4-cianofenoxi)ciclohexil)acetamida-*;

en donde la acetamida-* es  .

[0084] En algunas formas de realización, el BDP es un antagonista de AR.

[0085] En algunas formas de realización, B-AR comprende además una porción de cola que está unida covalentemente a la posición (*), en donde la porción de cola es un anillo D que es fenilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, naftilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indazolilo o benzotriazolilo; en donde el anillo D está opcionalmente sustituido con s R^3; s es 1, 2 o 3; cada R^3 es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, -CN, $-C(=O)NH_2$, o $-C(=O)NH(CH_3)$.

Enfoques representativos para el diseño de compuestos heterobifuncionales

[0086] Los compuestos heterobifuncionales que se describen en la presente incluyen tres componentes: el ligando que se une a la proteína diana (es decir, la proteína causante de la enfermedad), el ligando que se une a la proteína dependiente de la enfermedad (DDP) y el ligador. Se conocen las estructuras cristalinas de muchas de estas proteínas y las interacciones de unión de cada componente dentro de su sitio de unión respectivo se pueden visualizar con un software de modelado adecuado. Además, también se puede realizar un modelado por computadora para determinar la ubicación relativa de las dos proteínas.

[0087] El Protein Data Bank (PDB) es una base de datos para los datos estructurales tridimensionales de grandes moléculas biológicas, tales como proteínas y ácidos nucleicos (*Nucleic Acids Res*. 2019 Jan 8;47(D1):D520-D528. doi: 10.1093/nar/gky949). Los datos son enviados por biólogos y bioquímicos de todo el mundo y son de libre acceso en Internet a través de los sitios web de sus organizaciones miembros (por ejemplo, PDBe - www.pdbe.org, PDBj - www.pdbj.org, RCSB - www.rcsb.org/pdb y BMRB - www.bmrb.wisc.edu). El PDB está supervisado por una organización llamada Banco Mundial de Datos de Proteínas - wwPDB - www.wwpdb.org.

[0088] En algunas formas de realización, la búsqueda en la base de datos PDB y la manipulación de modelos 3D de proteínas se realizan con PyMOL. PyMOL es un sistema de visualización molecular patrocinado por los usuarios, basado en código abierto, mantenido y distribuido por Schrödinger. Se contemplan otros motores de

búsqueda de bases de datos PDB y sistemas de visualización molecular.

[0089] El modelo de acoplamiento de ligandos en proteínas candidatas y el modelado de complejos ternarios se pueden construir en el paquete de software Rosetta (Leaver-Fay A, et al., ROSETTA3: un paquete de software orientado a objetos para la simulación y el diseño de macromoléculas. Methods Enzymol. 2011; 487:545-74.

[0090] Se pueden identificar nuevos aglutinantes silenciosos para DDP utilizando métodos conocidos en el arte, tal como el descubrimiento de compuestos líderes basado en fragmentos (FBLD) (Kirsch P.; *et al.,* Conceptos y principios básicos del diseño de fármacos basado en fragmentos. Molecules 2019, 24 (23), 4309; Lamoree B.; et al. Perspectivas actuales en el descubrimiento de compuestos líderes basado en fragmentos (FBLD). *Essays Biochem*. 2017, 61 (5), 453–464; Erlanson DA; *et al*. Descubrimiento de fármacos basado en fragmentos. *J. Med. Chem.* 2004, 47 (14), 3463–3482; Shuker SB; et al. Descubrimiento de ligandos de alta afinidad para proteínas: SAR por NMR. Science 1996, 274 (5292), 1531–1534), enfoques de bibliotecas codificadas por ADN (DEL) y métodos tradicionales de cribado de alto rendimiento (HTS).

[0091] Las bibliotecas de cribado utilizadas en FBLD están compuestas de pequeñas moléculas llamadas fragmentos que cumplen ampliamente con lo que ahora se reconoce ampliamente como la regla de tres (Ro3) (Congreve M.; et al., 'Regla de tres' para el descubrimiento de compuestos líderes basado en fragmentos. *Drug Discovery Today* 2003, 8 (19), 876–877; Jhoti H.; et al., La 'regla de tres' para el descubrimiento de fármacos basado en fragmentos: ¿dónde estamos ahora?. Nat. Rev. Drug Discovery 2013, 12 (8), 644–644). El pequeño tamaño y la simplicidad de los fragmentos permiten un enfoque minimalista para el descubrimiento de fármacos, mediante el cual se puede cubrir de manera eficiente un vasto espacio químico utilizando bibliotecas de tan solo unos pocos cientos de moléculas. Esto hace que el cribado de fragmentos resulte atractivo tanto para la industria como para los investigadores académicos, y representa un enfoque muy accesible, rentable y sostenible para el descubrimiento de compuestos activos. Además, a diferencia de las bibliotecas convencionales utilizadas para el cribado de alto rendimiento (HTS), las bibliotecas de fragmentos no están sesgadas hacia dianas exploradas previamente. Esto convierte a FBLD en un método indispensable para evaluar la capacidad de unión a ligandos de los sitios de unión de proteínas novedosas, incluidos los sitios de interacción proteína-proteína (PPI).

[0092] En algunas formas de realización, el pequeño tamaño de los fragmentos da como resultado que tengan una baja afinidad de unión con las proteínas. Por este

motivo, los fragmentos suelen analizarse a altas concentraciones utilizando técnicas biofísicas tales como la resonancia magnética nuclear (NMR), la resonancia de plasmones superficiales (SPR), la fluorimetría diferencial de barrido (DSF; también conocida como ensayo de desplazamiento térmico (TSA)) y la cristalografía de rayos X. Los aglutinantes débiles pueden optimizarse hábilmente para convertirse en ligandos potentes y personalizados para proteínas mediante metodologías de crecimiento, fusión e hibridación de fragmentos. Sin embargo, la búsqueda exitosa de tales enfoques a menudo depende de la determinación del modo de unión de los fragmentos a la proteína objetivo, típicamente utilizando métodos cristalográficos de rayos X y/o ^{15}N experimentos de NMR 2D y/o microscopía electrónica criogénica (crio-EM) (Saur M.; *et al*., Descubrimiento de fármacos basado en fragmentos mediante crio-EM. *Drug Discovery Today* 2020, 25 (3), 485–490).

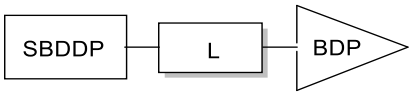
[0093] La técnica DEL se logra mediante química combinatoria y técnicas de codificación de ADN. Gracias a la modularidad de las bibliotecas, los DEL se pueden construir de una manera que ahorra tiempo y mano de obra. Esta tecnología puede construir y examinar bibliotecas de compuestos combinatorios a una escala sin precedentes (de cientos de miles de millones) y descubrir numerosos ligandos de alta afinidad con alta eficiencia y bajo costo a través del cribado de afinidad de objetivos proteicos y la secuenciación y decodificación de alto rendimiento (Buller *et al*., (2010). Descubrimiento de fármacos mediante bibliotecas químicas codificadas por ADN. *Bioconjug. Chem.* 21 (9), 1571–15802010; Kalliokoski T. (2015). Análisis centrado en el precio de los componentes básicos disponibles comercialmente para la síntesis de bibliotecas combinatorias. *ACS Comb. Sci*. 17 (10), 600–607; Goodnow et al., (2017). Química codificada por ADN: permitiendo un muestreo más profundo del espacio químico. *Nat. Rev. Drug Discov*. 16 (2), 131–147). DEL se puede utilizar para crear bibliotecas de compuestos con mayor peso molecular. Empíricamente, estas bibliotecas DEL parecen muy adecuadas para descubrir ligandos para dianas de interacción proteína-proteína (PPI), que son cada vez más necesarias para obtener resultados positivos.

[0094] Los ligadores también pueden diseñarse y evaluarse. Capturar la amplitud de las conformaciones viables del ligador es muy similar a modelar la flexibilidad de las moléculas similares a fármacos cuando se acoplan a proteínas. Para este propósito, el software OMEGA (Hawkins PC, et al., Comparación de la coincidencia de formas y el acoplamiento como herramientas de cribado virtual. *J Med Chem*. 2007; 50:74-82; Hawkins PC, Nicholls A. Generación de conformaciones con OMEGA: aprendizaje a

partir del conjunto de datos y análisis de fallos. *J Chem Inf Model.* 2012; 52:2919-36).

Compuestos

[0095] En algunas formas de realización, la molécula heterobifuncional es un compuesto de fórmula (I):



en donde:

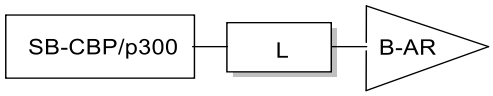
SB es un aglutinante silencioso de una proteína dependiente de la enfermedad (DDP);

L es un ligador opcional; y

BDP es un aglutinante de una proteína causante de enfermedad (DP).

[0096] En algunas formas de realización, el BDP es un antagonista de AR.

[0097] En algunas formas de realización divulgadas en la presente se encuentran compuestos inhibidores condicionales heterobifuncionales de fórmula (III):



en donde:

SB-CBP/p300 es un aglutinante silencioso de CBP/p300;

L es un ligador opcional; y

El receptor B-AR es un aglutinante del receptor de andrógenos (AR).

[0098] En algunas formas de realización, en la presente se proporciona un compuesto heterobifuncional de fórmula (Ia), que comprende:

a. un aglutinante de la proteína de unión a CREB humana (CBP) o de la proteína de unión a E1A humana p300 (p300) (CBP/p300);

b. un aglutinante de una proteína de enfermedad (DP); y

c. un ligador opcional que conecta covalentemente a) con b);

en donde el ligador opcional se une covalentemente en una posición de a) que está expuesta al solvente cuando a) se une a CBP/p300.

[0099] En algunas formas de realización, el aglutinante de CBP/p300 se une al sitio de unión de acetil-lisina (Kac) del bromodominio CBP/p300. En algunas formas de realización, el aglutinante de CBP/p300 comprende una porción mimética de acetil-lisina que se une al sitio de unión de acetil-lisina (KAc) del bromodominio de la proteína de unión a CREB humana (CBP) o de la proteína de unión a E1A humana p300 (p300) (CBP/p300).

[00100] En algunas formas de realización, el ligador opcional se une covalentemente en una posición de a) que está expuesta al solvente cuando a) se une al sitio de unión

de KAc del bromodominio de CBP/p300.

[00101] En algunas formas de realización, la porción que comprende un mimético de acetil-lisina establece o imita una interacción de enlace de hidrógeno con Asn1168 en el bolsillo de unión de Asn del bromodominio de CBP, o establece o imita una interacción de enlace de hidrógeno con Asn1132 en el bolsillo de unión de Asn del bromodominio de p300.

[00102] En algunas formas de realización, a) comprende además una porción que interactúa con Arg1173 en el bromodominio de CBP o Asn1137 en el bromodominio de p300.

[00103] En algunas formas de realización, en donde a) comprende además:

1) una porción que ocupa la región del estante lipofílico (LPF) del bromodominio de CBP/p300; o

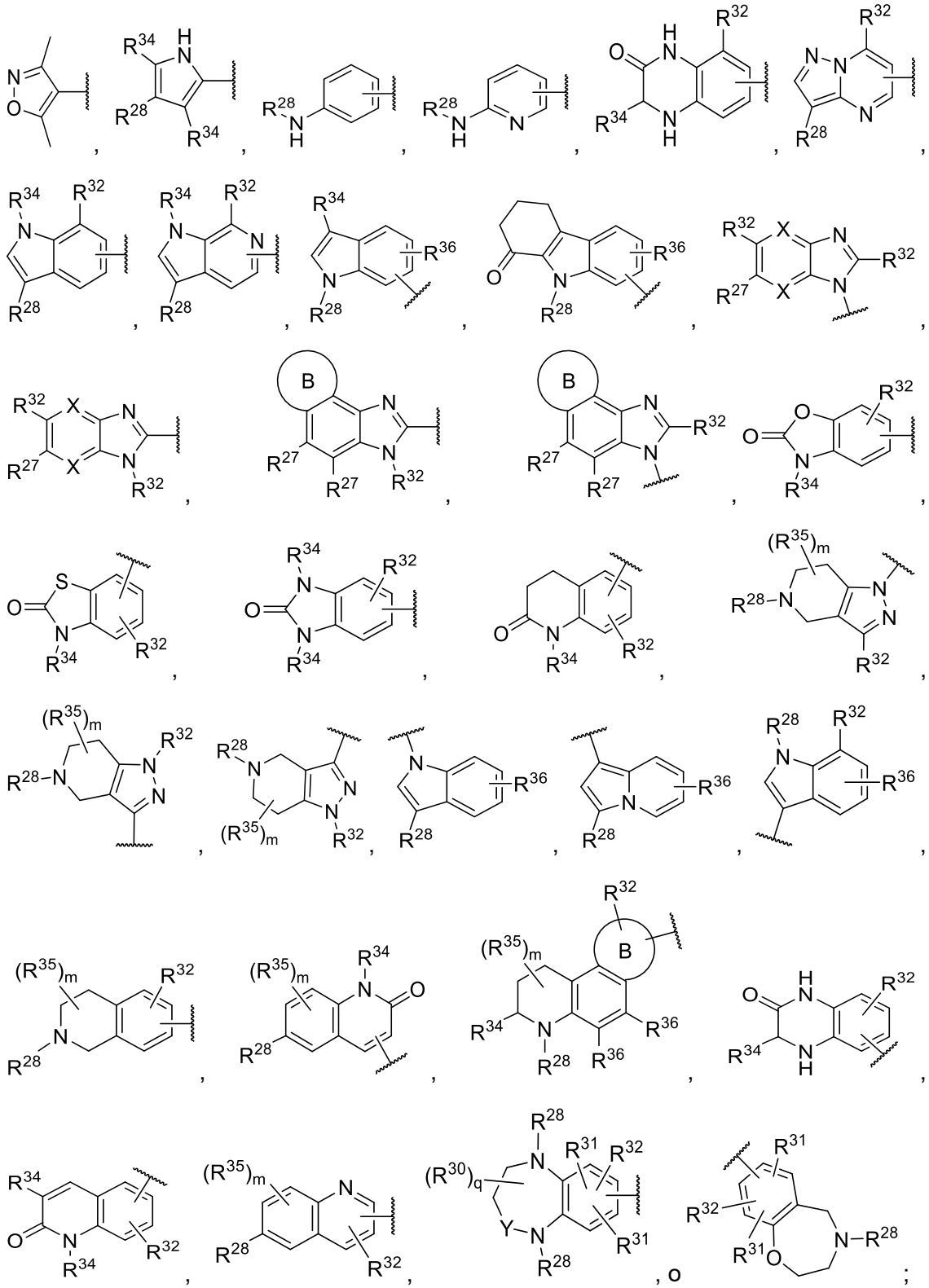
2) una porción que ocupa la región del bucle BC del bromodominio de CBP/p300; o

3) tanto 1) como 2).

[00104] En algunas formas de realización, en donde la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende una porción seleccionada de pirrolidonilo, fenilo, piridinilo, piridinilo, triazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, pirazolilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolonilo, quinazolinilo, dihidroquinazolinonilo, imidazo[4,5-c]quinolinilo fusionado a un dimetilisoxazolilo, triazoloftalazinilo, indolizinilo, benzoimidazolilo, isoxazol-indolizinilo, tienodiazepina-indolizinilo, benzodiazepina-indolizinilo, 5-isoxazolilbenzimidazolilo, 6-isoxazolilbenzimidazolilo, 7-isoxazolo-quinolinilo, diazobencilo, triazoloftalazinilo, isoxazoloquinolinilo, 2-tiazolidinonilo, triazolopirimidinilo, tienodiazepinilo, benzodiazepinilo, benzotriazepinilo, triazolobenzodiazepinilo, triazolotienodiazepinilo, triazolotienodiazepinilo e isoxazol-azepinilo.

[00105] En algunas formas de realización, el ligador opcional de c) está unido covalentemente a a) en: la porción mimética de acetil-lisina; o la porción que ocupa la región del estante lipofílico (LPF) del bromodominio de CBP/p300, si está presente; o la porción que ocupa la región del bucle BC del bromodominio de CBP/p300, si está presente; en donde el ligador opcional de c) está unido covalentemente a a) en una posición que no interfiere con la unión de la porción mimética de acetil-lisina en el sitio de unión de lisina acetilada (KAc) de CBP/p300.

[00106] En algunas formas de realización, la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende una porción seleccionada de entre:



cada R^{32} es independientemente una porción opcional que ocupa la región del estante lipofílico (LPF) del bromodominio de CBP/p300;

o cada R^{32} es independientemente una porción opcional que ocupa la región del bucle

BC del bromodominio de CBP/p300;

es el punto de unión al ligador opcional que conecta covalentemente a) con b);

o es R^{32} y el ligador opcional que conecta covalentemente a) con b) está unido a R^{32};

cada R^{28} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, -C(=O)R^b, o -C(=O)N(R^b)$_2$;

cada R^{34} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido;

cada R^{35} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, -CN, -OH, -OR^a o -N(R^b)$_2$;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^{27} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, OC(=O)R^a, -OC(=O)N(R^b)$_2$, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)N(R^b)$_2$, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)$_2$$R^a$, -S(=O)$_2OR^b$, -S(=O)$_2$N($R^b$)$_2$, -N($R^b$)$_2$, -N$R^b$C(=O)N($R^b$)$_2$, -N$R^b$C(=O)$R^a$, -N$R^b$C(=O)O$R^a$, -N$R^b$S(=O)$_2$$R^a$, -C(=O)$R^b$, -C(=O)O$R^b$, o -C(=O)N($R^b$)$_2$;

Y es -C(R^{30})$_2$- o C(=O);cada R^{30} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, OC(=O)R^a, -OC(=O)N(R^b)$_2$, -OC(=O)OR^a, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)$_2$$R^a$, -S(=O)$_2OR^b$, -S(=O)$_2$N($R^b$)$_2$, -N($R^b$)$_2$, -N$R^b$C(=O)N($R^b$)$_2$, -N$R^b$C(=O)$R^a$, -N$R^b$C(=O)O$R^a$, -N$R^b$S(=O)$_2$$R^a$, -C(=O)$R^b$, -C(=O)O$R^b$, o -C(=O)N($R^b$)$_2$;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^{31} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, OC(=O)R^a, -OC(=O)N(R^b)$_2$, -OC(=O)OR^a, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)$_2$$R^a$, -S(=O)$_2OR^b$, -S(=O)$_2$N($R^b$)$_2$, -N($R^b$)$_2$, -N$R^b$C(=O)N$R^b$, -N$R^b$C(=O)$R^a$, -N$R^b$C(=O)O$R^a$, -N$R^b$S(=O)$_2$$R^a$, -C(=O)$R^b$, -C(=O)O$R^b$, o -C(=O)N($R^b$)$_2$;

cada R^{36} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no

sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -OH, -OR^a o -$N(R^b)_2$;

El anillo B es un heterocicloalquilo fusionado, sustituido o no sustituido, de 5 o 6 miembros;

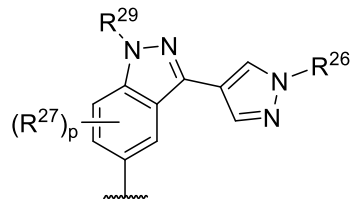
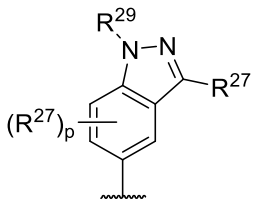
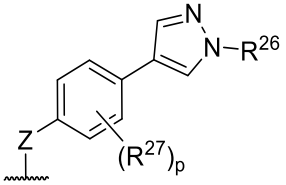
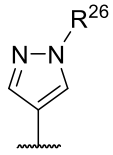
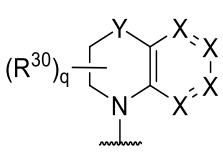
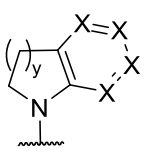
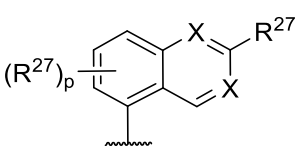
cada R^a es independientemente sustituido o no sustituido C_1-C_6alquilo, sustituido o no sustituido C_1-C_6fluoroalquilo, sustituido o no sustituido C_1-C_6heteroalquilo, sustituido o no sustituido C_3-C_8cicloalquilo, sustituido o no sustituido monocíclico de 3 a 8 miembros heterocicloalquilo, sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R^b es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, monocíclico de 3 a 8 miembros heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

o dos R^b en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N, sustituido o no sustituido.

[00107] En algunas formas de realización, la porción que ocupa la región del estante lipofílico (LPF) del bromodominio de CBP/p300 es R^{32}, en donde:

R^{32} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_2-C_6alquenilo sustituido o no sustituido, C_2-C_6alquinilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

o R^{32} es  ,  ,  ,  ,  ,  , o  ;

y es 1 o 2;

Z es -NR^c-, -O- o -S-;

R^c es hidrógeno o C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido;

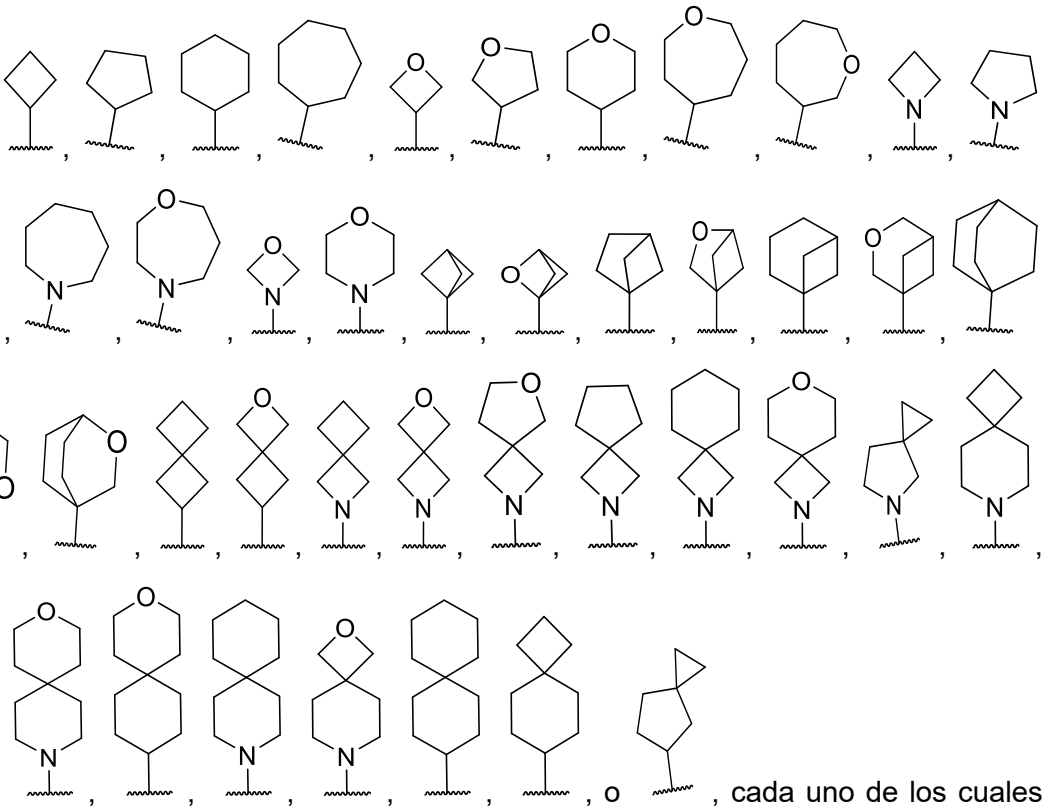
R^{26} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o

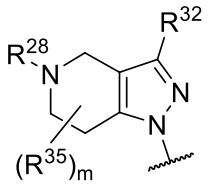
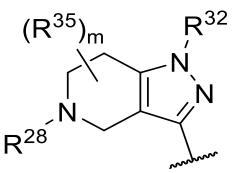
no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;
cada X es independientemente -CR^{27}- o -N-;
cada R^{27} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, $OC(=O)R^a$, -$OC(=O)N(R^b)_2$, -$OC(=O)OR^a$, -$OC(=O)N(R^b)_2$, -SR^b, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2OR^b$, -$S(=O)_2N(R^b)_2$, -$N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^a$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^b$, o -$C(=O)N(R^b)_2$;
p es 0, 1, 2 o 3;
R^{28} es hidrógeno o C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido;
R^{29} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;
Y es -$C(R^{30})_2$- o $N(R^{28})$-;
cada R^{30} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, $OC(=O)R^a$, -$OC(=O)N(R^b)_2$, -$OC(=O)OR^a$, -SR^b, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2OR^b$, -$S(=O)_2N(R^b)_2$, -$N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^a$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^b$, o -$C(=O)N(R^b)_2$;
q es 0, 1, 2, 3 o 4;
o R^{32} es -L-C;
L es un alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o un heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido;
C es C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;
cada R^a es independientemente sustituido o no sustituido C_1-C_6alquilo, sustituido o no sustituido C_1-C_6fluoroalquilo, sustituido o no sustituido C_1-C_6heteroalquilo, sustituido o no sustituido C_3-C_8cicloalquilo, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros , sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;
cada R^b es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-

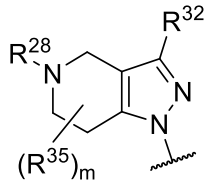
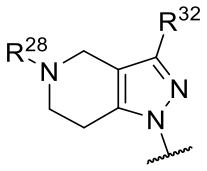
C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros , arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

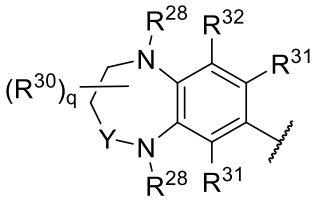
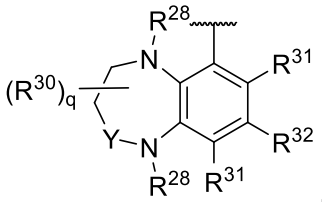
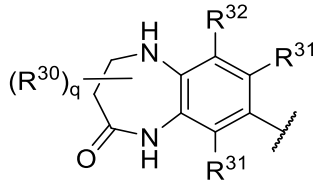
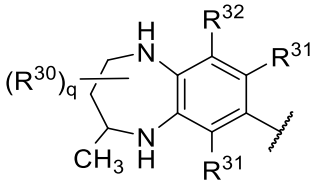
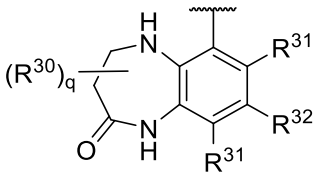
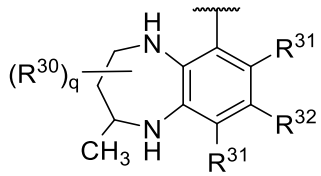
o dos R^b en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N, sustituido o no sustituido.

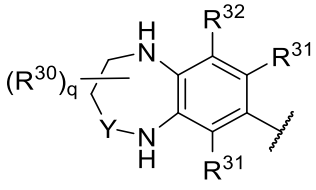
[00108] En algunas formas de realización, la porción que ocupa la región del bucle BC del bromodominio de CBP/p300 es R^{32}, en donde:

R^{32} es  , cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido.

[00109] En algunas formas de realización, la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende  o  . En algunas formas de realización, la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende

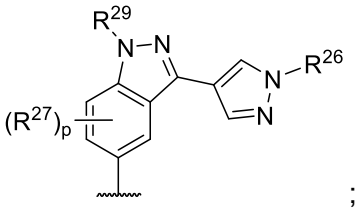

. En algunas formas de realización, la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende 
.

[00110] En algunas formas de realización, la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende 
o 
. En algunas formas de realización, la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende 
, 
, 
, o 
.

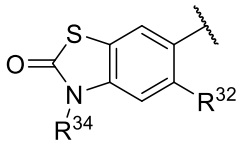
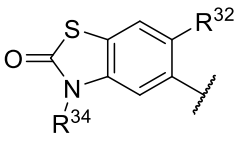
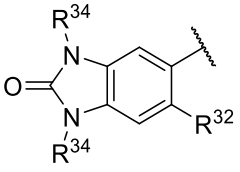
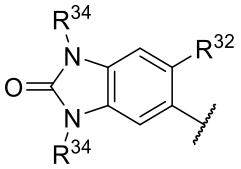
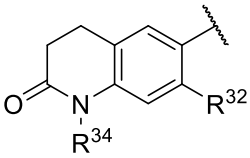
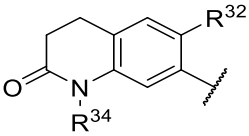
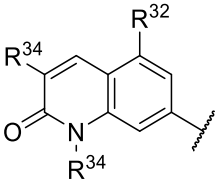
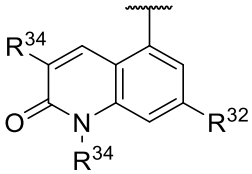
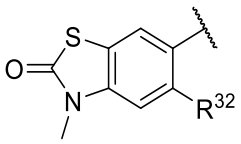
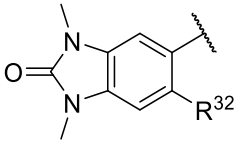
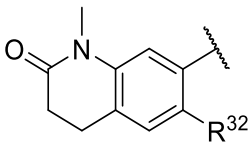
[00111] En algunas formas de realización, la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende 
;

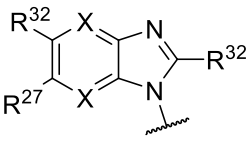
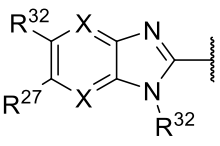
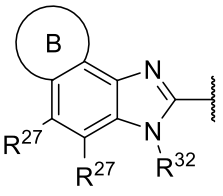
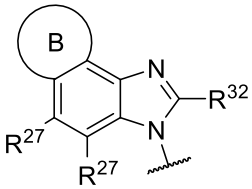
en donde:

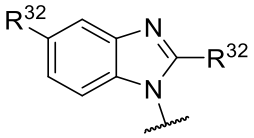
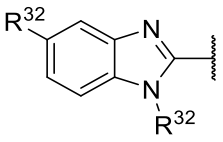
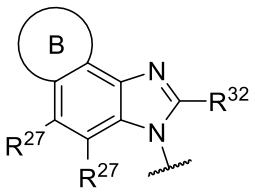
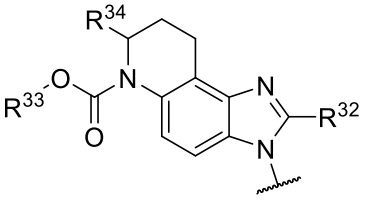
cada R^{28} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido;

R^{32} es 
; y

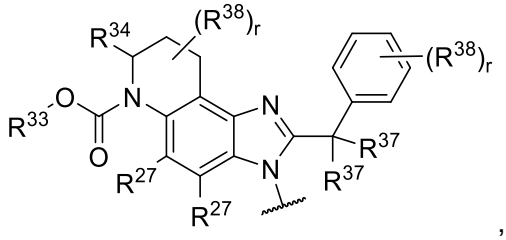
cada R^{27} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, $OC(=O)R^a$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)OR^a$, -SR^b, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, o $-C(=O)N(R^b)_2$.

[00112] En algunas formas de realización, la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  . En algunas formas de realización, la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende  ,  , o  .

[00113] En algunas formas de realización, la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende  ,  ,  , o  . En algunas formas de realización, la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende la porción que comprende un mimético de acetil-

lisina comprende  o  . En algunas formas de realización,  es  .

[00114] En algunas formas de realización, la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende

 ,

en donde:

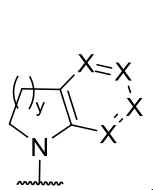
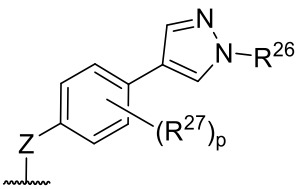
cada R^{27} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -OH, -OR^a o -$N(R^b)_2$;

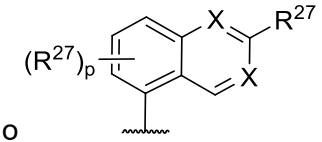
R^{33} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, o C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido;

R^{34} es hidrógeno o C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido;

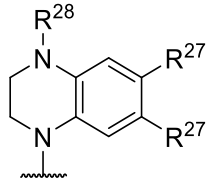
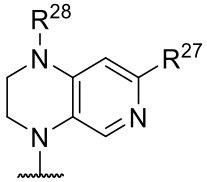
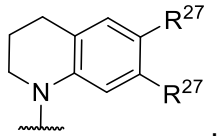
cada R^{38} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)N$(R^b)_2$, -OC(=O)OR^a, -S(=O)R^a, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2OR^b$, -$S(=O)_2N(R^b)_2$, -$N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^a$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -C(=O)R^b, -C(=O)OR^b, o -C(=O)N$(R^b)_2$;

r es 0, 1, 2, 3 o 4;

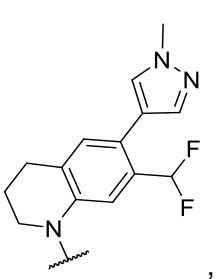
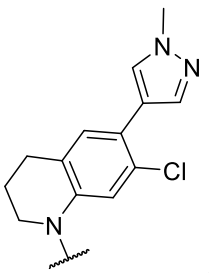
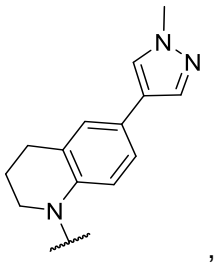
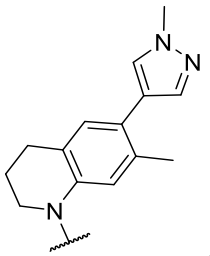
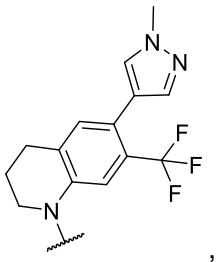
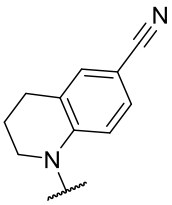
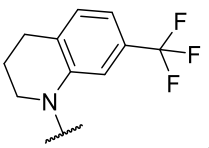
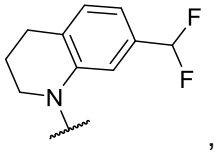
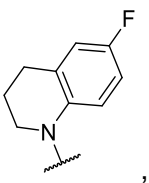
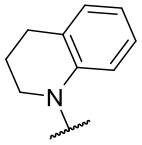
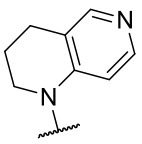
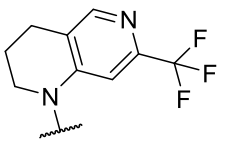
[00115] En algunas formas de realización, R^{32} es  , 

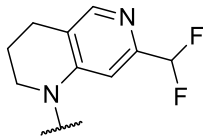
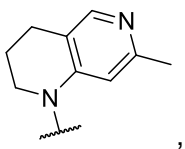
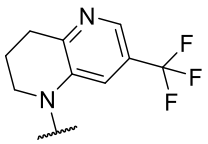
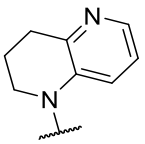
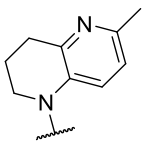


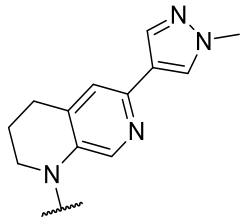
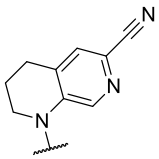
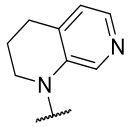
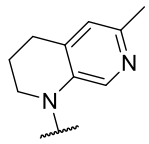
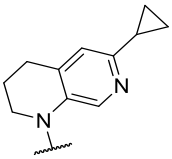
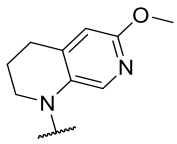
, o ; cada R^{27} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -CN, -OH o -OR^a; y cada R^a es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido.

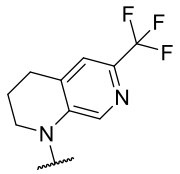
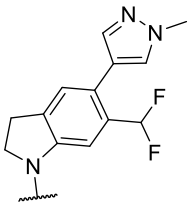
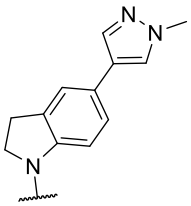
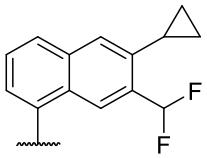
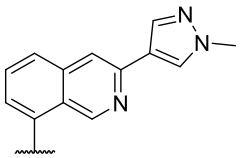
[00116] En algunas formas de realización, R^{32} es  ,  , o  .

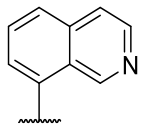
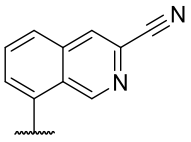
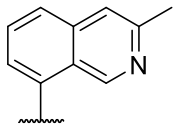
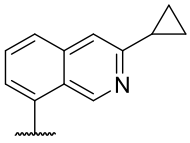
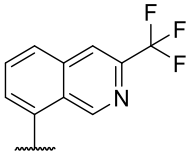
[00117] En algunas formas de realización, cada R^{27} es independientemente hidrógeno, -CH_3, -CH_2CH_3, -F, -CHF_2, -CF_3, -CN, -OH, -OCH_3, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropiranilo, fenilo, pirazolilo, 1-metilpirazolilo, piridinilo o pirimidinilo.

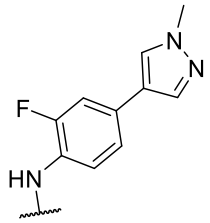
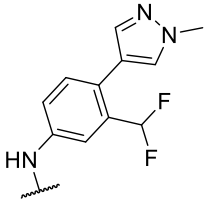
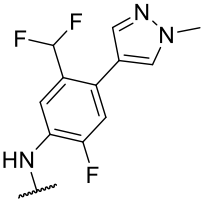
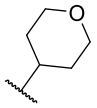
[00118] En algunas formas de realización, R^{32} es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

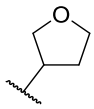
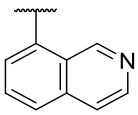
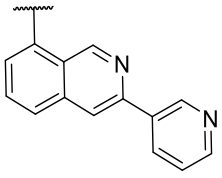
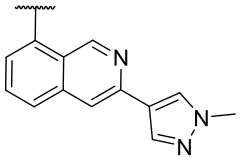
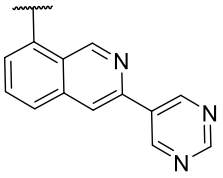
 ,  ,  ,  ,  ,

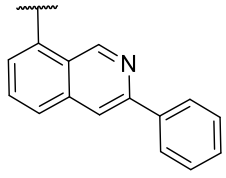
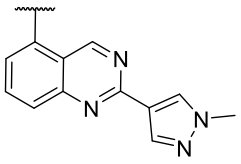
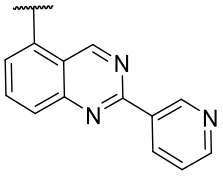
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

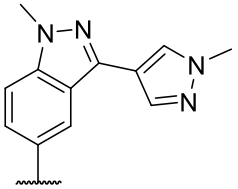
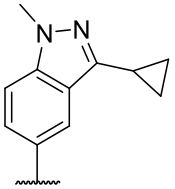
 ,  ,  ,  ,  ,

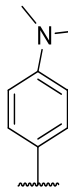
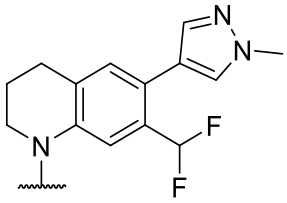
 ,  ,  ,  ,  ,

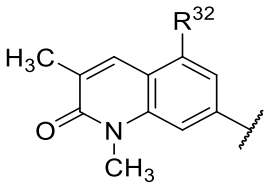
 ,  ,  ,  , , , ,

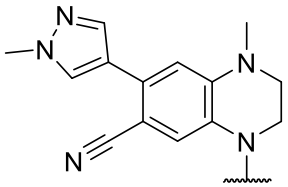
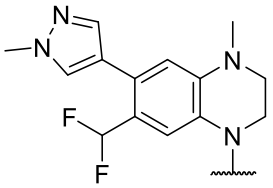
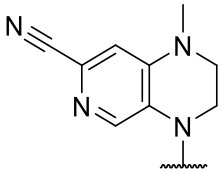
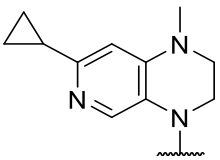
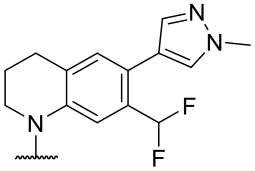
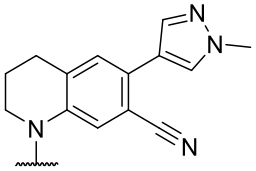
,  ,  ,  ,  ,  ,

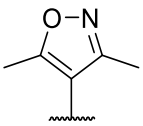
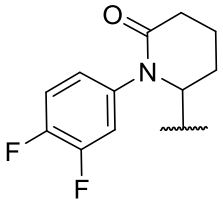
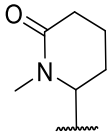
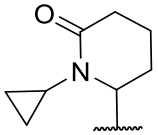
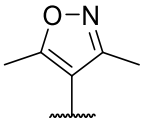
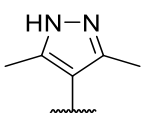
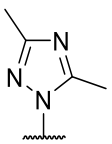
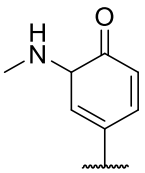
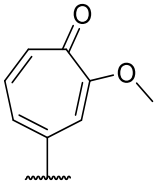
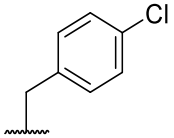
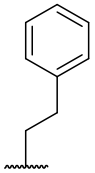
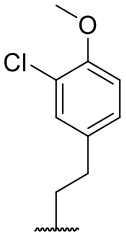
 ,  , o  .

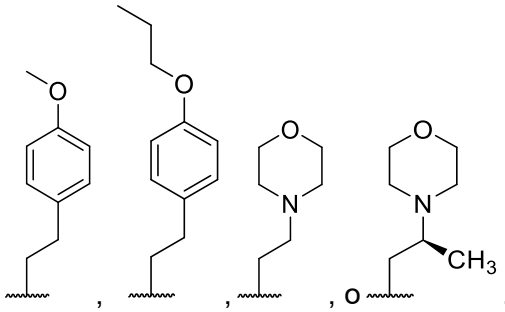
[00119] En algunas formas de realización, R^{32} es  ,  ,


, o 
.

[00120] En algunas formas de realización, R^{32} es 
.

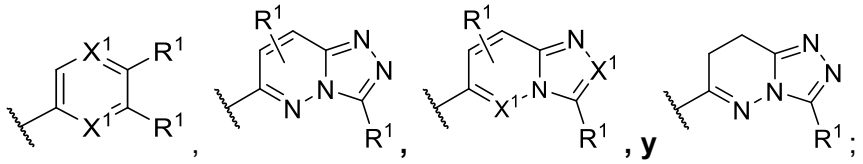
[00121] En algunas formas de realización, R^{32} es 
, 
, 
, 
, 
, o 
.

[00122] En algunas formas de realización, R^{32} es 
, 
, 
, o 
. En algunas formas de realización, R^{32} es 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
,



[00123] En algunas formas de realización, B-AR es un ligando AR no esteroideo o un ligando AR esteroideo.

[00124] En algunas formas de realización, B-AR comprende un grupo principal y un núcleo opcional, en donde el grupo principal se selecciona de entre:



cada X^1 es independientemente $-CR^1-$ o -N-;

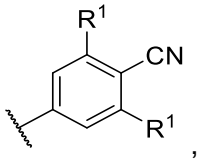
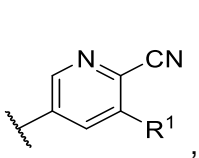
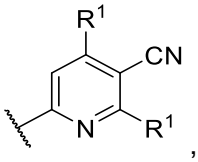
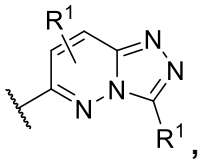
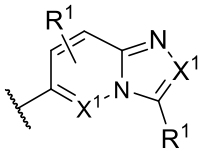
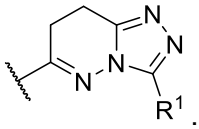
cada R^1 es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido,-CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^4$, $OC(=O)R^4$, $-OC(=O)N(R^5)_2$, $-OC(=O)OR^5$, $-OC(=O)NR^5$, -SH, $-SR^4$, $-S(=O)R^4$, $-S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2OR^4$, $-S(=O)_2N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-NR^5C(=O)NR^5$, $-NR^5C(=O)R^4$, $-NR^5C(=O)OR^5$, $-NR^5S(=O)_2R^5$, $-C(=O)R^5$, $-C(=O)OR^5$, o $-C(=O)N(R^5)_2$.

cada R^4 es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

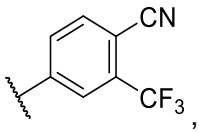
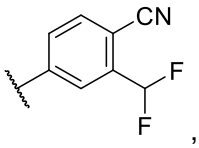
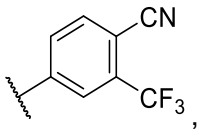
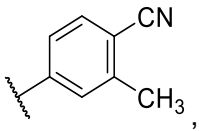
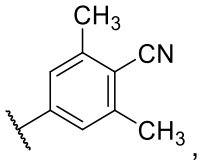
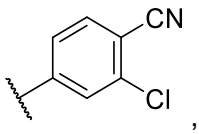
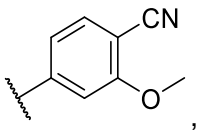
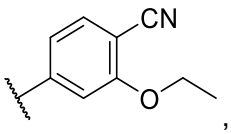
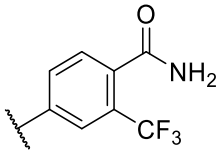
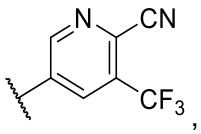
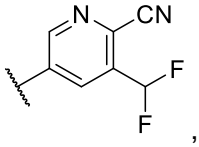
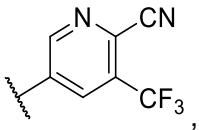
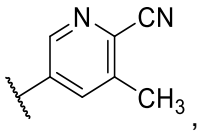
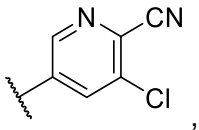
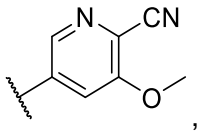
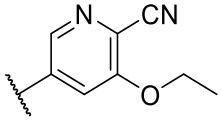
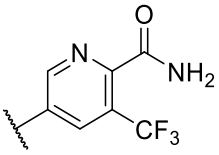
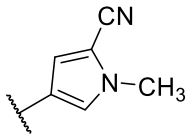
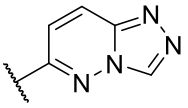
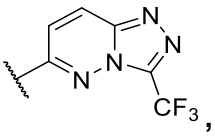
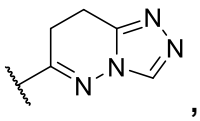
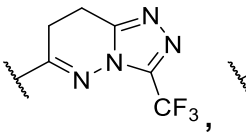
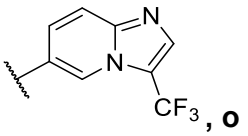
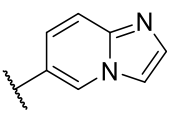
cada R^5 es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

o dos R^5 en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N, sustituido o no sustituido.

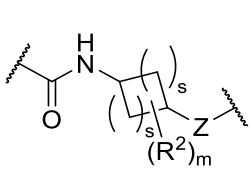
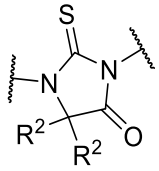
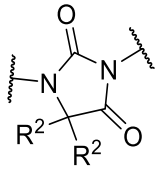
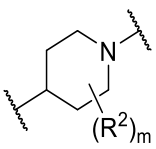
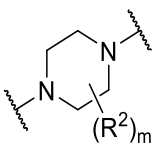
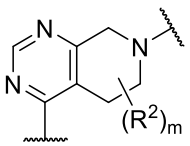
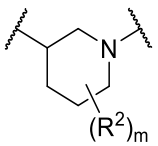
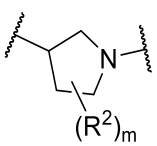
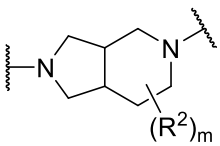
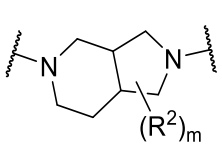
[00125] En algunas formas de realización, el grupo principal se selecciona de: JOSE

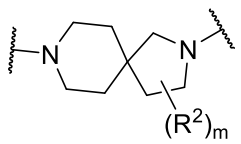







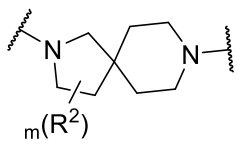
[00126] En algunas formas de realización, el grupo principal se selecciona de:

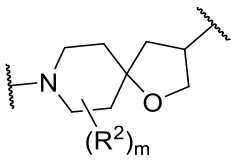

























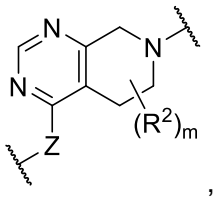
[00127] En algunas formas de realización, el núcleo opcional comprende un grupo seleccionado de:

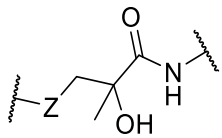











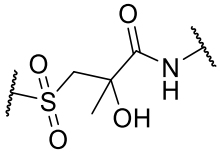


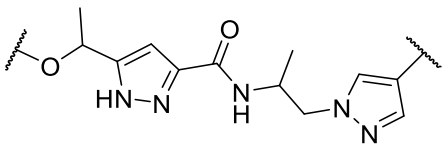
,


,


,


,


,


, y


;

Z es -O- o -NR^5-;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^4, OC(=O)R^4, -S(=O)R^4, -S(=O)$_2R^5$, -S(=O)$_2$N(R^5)$_2$, -N(R^5)$_2$, -NR^5C(=O)NR^5, -NR^5C(=O)R^4, -C(=O)R^5, -C(=O)OR^5, o -C(=O)N(R^5)$_2$; o

dos R^2 en el mismo átomo de carbono se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada s es independientemente 1, 2 o 3;

cada R^4 es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

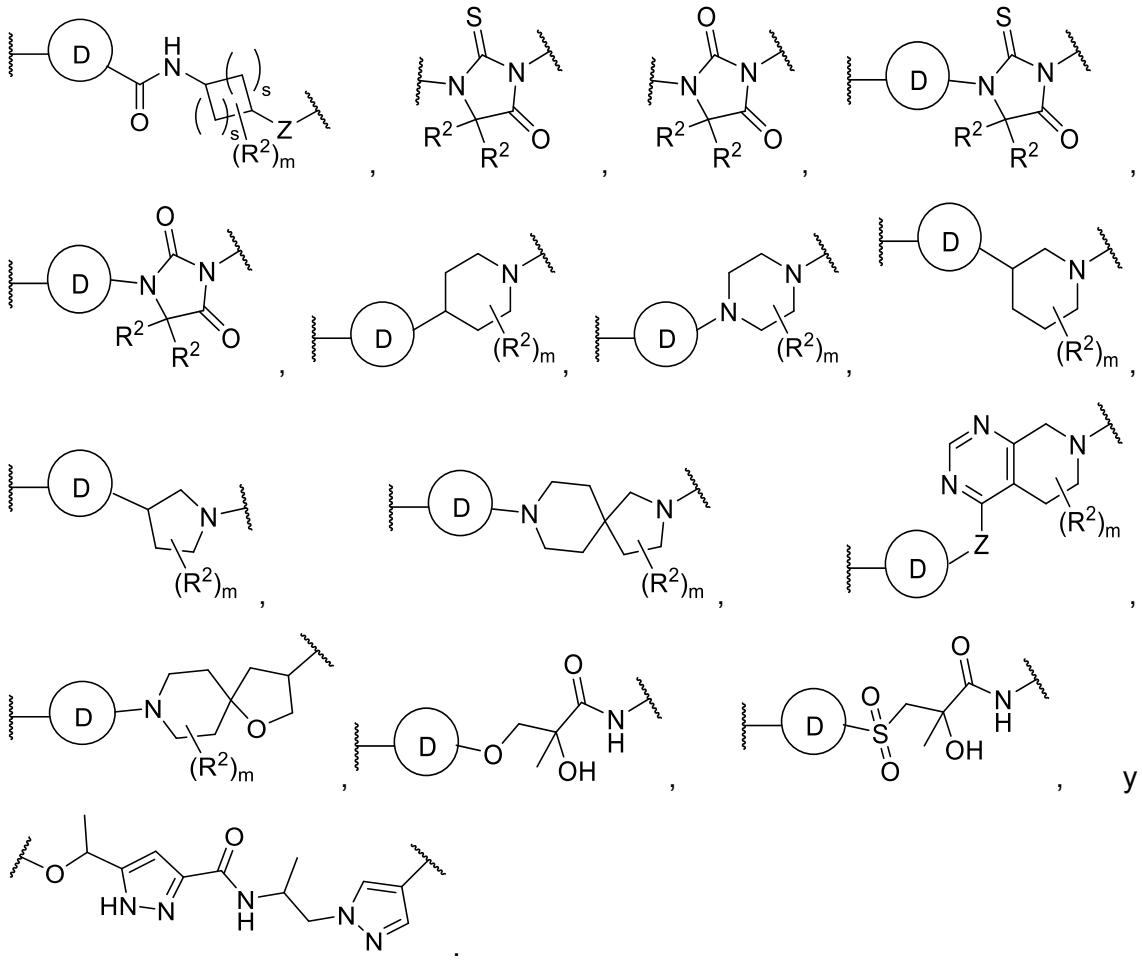
cada R^5 es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros , arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

o dos R^5 en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido.

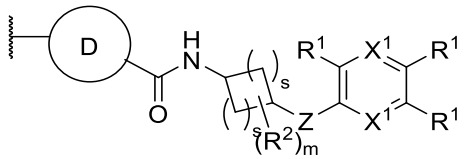
[00128] En algunas formas de realización, el núcleo opcional comprende además un anillo D que es un arilo de 5, 6, 8, 9 o 10 miembros o un heteroarilo de 5, 6, 8, 9 o 10 miembros que está opcionalmente sustituido con s R^3; donde cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -

CN, -OH, -OR^4 o -N(R^5)$_2$.

[00129] En algunas formas de realización, el núcleo opcional comprende un grupo seleccionado de:



[00130] En algunas formas de realización, B-AR tiene la estructura de fórmula (IIIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (IIIa)

en donde:

cada X es independientemente -CR^3- o -N-;

cada X^1 es independientemente -CR^1- o -N-;

Z es -O- o -NR^5-;

cada R^1 es independientemente hidrógeno, halógeno, C$_1$-C$_6$alquilo sustituido o no sustituido, C$_1$-C$_6$fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C$_1$-C$_6$heteroalquilo sustituido o

no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^4, $OC(=O)R^4$, -$OC(=O)N(R^5)_2$, -$OC(=O)OR^5$, -$OC(=O)NR^5$, -SH, -SR^4, -$S(=O)R^4$, -$S(=O)_2R^5$, -$S(=O)_2OR^4$, -$S(=O)_2N(R^5)_2$, -$N(R^5)_2$, -$NR^5C(=O)NR^5$, -$NR^5C(=O)R^4$, -$NR^5C(=O)OR^5$, -$NR^5S(=O)_2R^5$, -$C(=O)R^5$, -$C(=O)OR^5$, o -$C(=O)N(R^5)_2$;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^4, $OC(=O)R^4$, -$S(=O)R^4$, -$S(=O)_2R^5$, -$S(=O)_2N(R^5)_2$, -$N(R^5)_2$, -$NR^5C(=O)NR^5$, -$NR^5C(=O)R^4$, -$C(=O)R^5$, -$C(=O)OR^5$ o -$C(=O)N(R^5)_2$;

el anillo D es un arilo de 5, 6, 8, 9 o 10 miembros o un heteroarilo de 5, 6, 8, 9 o 10 miembros que está opcionalmente sustituido con s R^3;

R^3 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -OH, -OR^4 o -$N(R^5)_2$;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

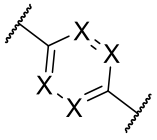
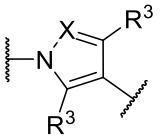
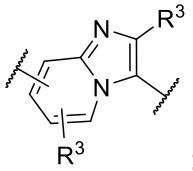
cada s es independientemente 1, 2 o 3;

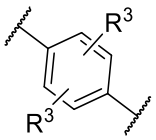
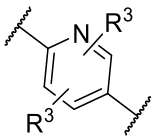
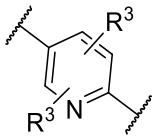
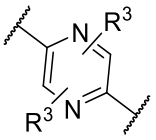
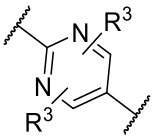
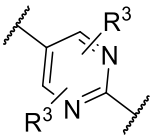
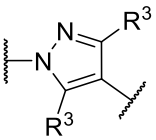
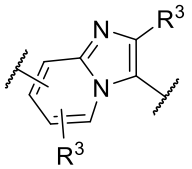
cada R^4 es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros , arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

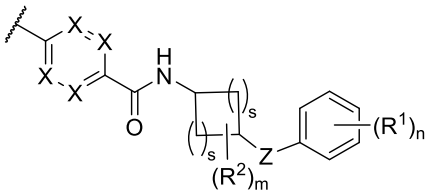
o dos R^5 en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido.

[00131] En algunas formas de realización, el anillo D es fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo y tetrazolilo, en donde cada anillo D está opcionalmente sustituido con s R^3.

[00132] En algunas formas de realización, el anillo D es  ,  , o  ; donde cada X es independientemente -CR^3- o -N-.

[00133] En algunas formas de realización, el anillo D es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

[00134] En algunas formas de realización, B-AR tiene la estructura de fórmula (IIIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (IIIa)

en donde:

cada X es independientemente -CR^3- o -N-;

Z es -O- o -NR^5-;

cada R^1 es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^4, $OC(=O)R^4$, -$OC(=O)N(R^5)_2$, -$OC(=O)OR^5$, -$OC(=O)NR^5$, -SH, -SR^4, -$S(=O)R^4$, -$S(=O)_2R^5$, -$S(=O)_2OR^4$, -$S(=O)_2N(R^5)_2$, -$N(R^5)_2$, -$NR^5C(=O)NR^5$, -$NR^5C(=O)R^4$, -$NR^5C(=O)OR^5$, -$NR^5S(=O)_2R^5$, -$C(=O)R^5$, -$C(=O)OR^5$, o -$C(=O)N(R^5)_2$;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^4, $OC(=O)R^4$, -$S(=O)R^4$, -$S(=O)_2R^5$, -$S(=O)_2N(R^5)_2$, -

$N(R^5)_2$, $-NR^5C(=O)NR^5$, $-NR^5C(=O)R^4$, $-C(=O)R^5$, $-C(=O)OR^5$ o $-C(=O)N(R^5)_2$;

R^3 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -OH, $-OR^4$ o $-N(R^5)_2$;

n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada s es independientemente 1, 2 o 3;

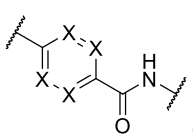
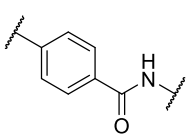
cada R^4 es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

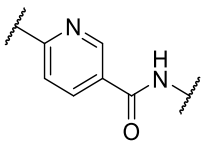
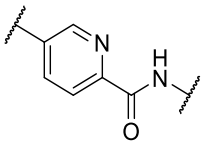
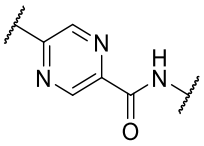
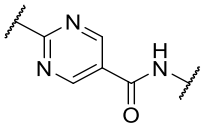
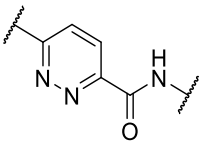
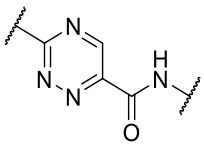
cada R^5 es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros , arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

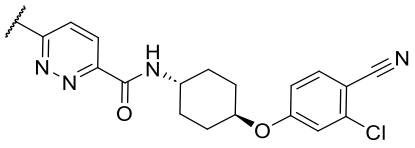
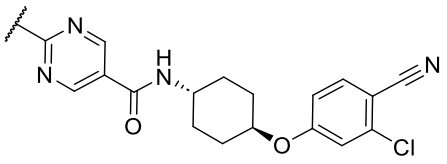
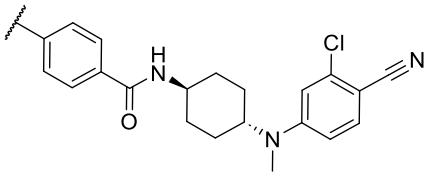
o dos R^5 en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido.

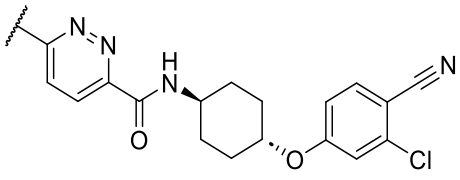
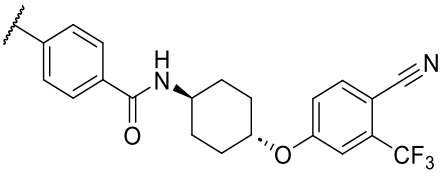
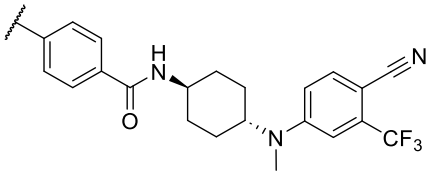
[00135] En algunas formas de realización, m es 4 y cada R^2 es C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido. En algunas formas de realización, m es 4 y cada R^2 es $-CH_3$. En algunas formas de realización, dos R^2 en el mismo átomo de carbono se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclobutilo sustituido o no sustituido, ciclopentilo sustituido o no sustituido, ciclohexilo sustituido o no sustituido, oxetanilo sustituido o no sustituido, tetrahidrofuranilo sustituido o no sustituido, tetrahidropiranilo sustituido o no sustituido, azetidina sustituida o no sustituida, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, o un piperidinilo sustituido o no sustituido. En algunas formas de realización, dos R^2 en el mismo átomo de carbono se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un ciclobutilo sustituido o no sustituido.

[00136] En algunas formas de realización, n es 2 y un R^1 es halógeno y el otro R^1 es -CN. En algunas formas de realización, n es 2 y un R^1 es -Cl y el otro R^1 es -CN.

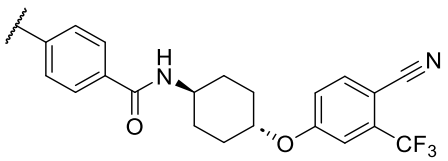
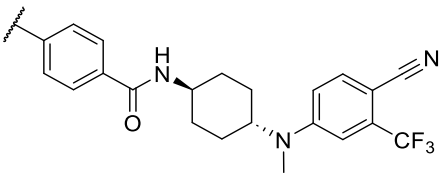
[00137] En algunas formas de realización,  es  ,

 ,  ,  ,  ,  , o  .

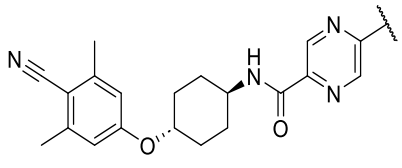
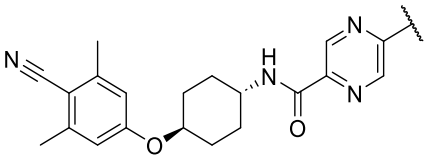
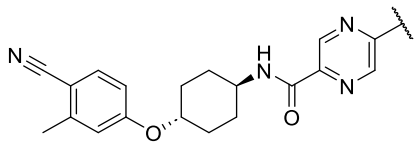
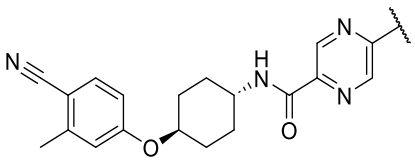
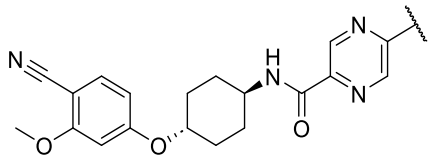
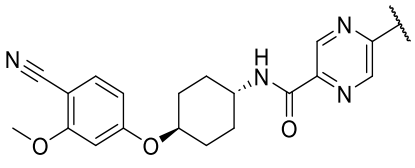
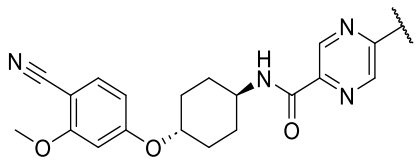
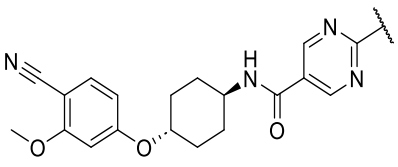
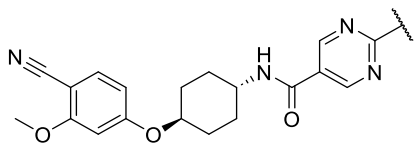
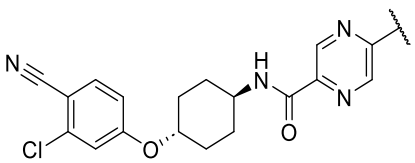
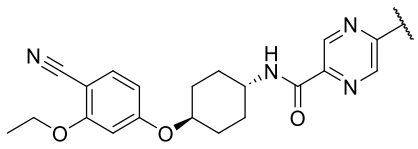
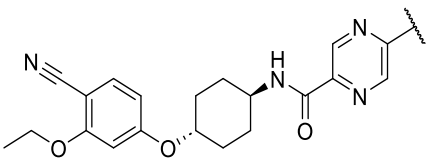
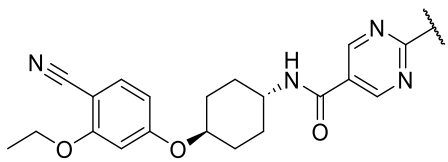
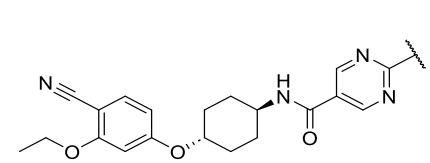
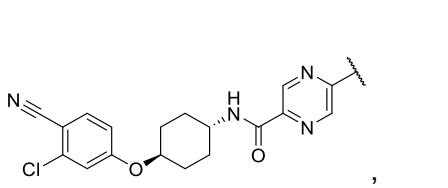
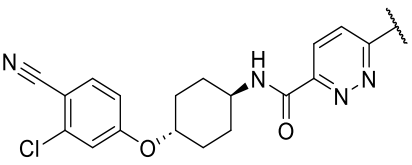
[00138] En algunas formas de realización, B-AR tiene una de las siguientes estructuras:  ,  , o  , o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

[00139] En algunas formas de realización, B-Ar tiene una de las siguientes estructuras:  ,  , o  , o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

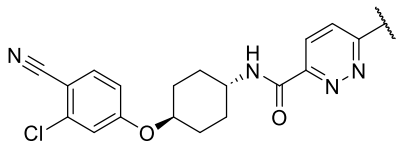
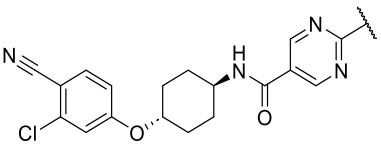
[00140] En algunas formas de realización, el BDP es un antagonista de AR.

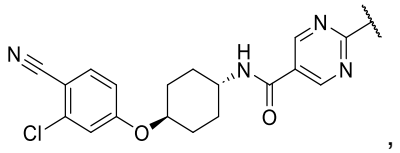
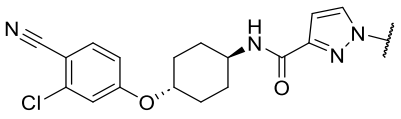
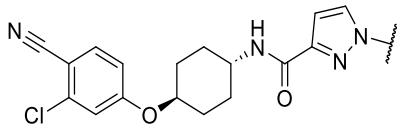
[00141] En algunas formas de realización, el BDP tiene una de las siguientes estructuras:  o 

[00142] En algunas formas de realización, el BDP tiene una de las siguientes estructuras:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

, o

,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

[00143] En algunas formas de realización, el ligador está ausente.

[00144] En algunas formas de realización, el ligador tiene una longitud prevista, lo que de este modo liga el SBDDP y el BDP, a la vez que permite una distancia adecuada entre ellos.

[00145] En algunas formas de realización, el ligador es flexible. En algunas formas de realización, el ligador es rígido.

[00146] En algunas formas de realización, el ligador comprende una estructura lineal. En algunas formas de realización, el ligador comprende una estructura no lineal. En algunas formas de realización, el ligador comprende una estructura ramificada. En algunas formas de realización, el ligador comprende una estructura cíclica.

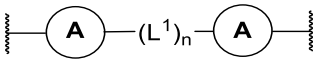
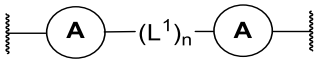
[00147] En algunas formas de realización, el uso de ligadores trivalentes permite la preparación de compuestos heterotrifuncionales que comprenden un aglutinante silencioso a una DDP y dos aglutinantes a una proteína de la enfermedad, o dos aglutinantes silenciosos a una DDP y un aglutinante a una proteína de la enfermedad, lo que de este modo liga simultáneamente una proteína de la enfermedad y una DDP y forma un complejo ternario productivo. En algunas formas de realización, estos compuestos heterotrifuncionales darían como resultado una actividad antineoplásica más sostenida y más potente.

[00148] En algunas formas de realización, el ligador comprende una o más estructuras lineales, una o más estructuras no lineales, una o más estructuras ramificadas, una o más estructuras cíclicas, una o más porciones flexibles, una o más porciones rígidas o combinaciones de estas.

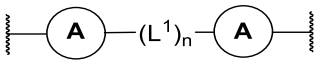
[00149] En algunas formas de realización, el ligador comprende uno o más residuos de aminoácidos. En algunas formas de realización, el ligador comprende de 1 a 3, de 1 a 5, de 1 a 10, de 5 a 10 o de 5 a 20 residuos de aminoácidos. En algunas formas de realización, uno o más aminoácidos del ligador son aminoácidos no naturales. En algunas formas de realización, el ligador comprende un enlace peptídico. El enlace peptídico comprende L-aminoácidos y/o D-aminoácidos.

[00150] En algunas formas de realización, el ligador tiene una longitud de 1 a 100 átomos, de 1 a 50 átomos, de 1 a 30 átomos, de 1 a 20 átomos, de 1 a 15 átomos, de 1 a 10 átomos o de 1 a 5 átomos. En algunas formas de realización, el ligador tiene una longitud de 1 a 10 átomos. En algunas formas de realización, el ligador tiene una longitud de 1 a 20 átomos.

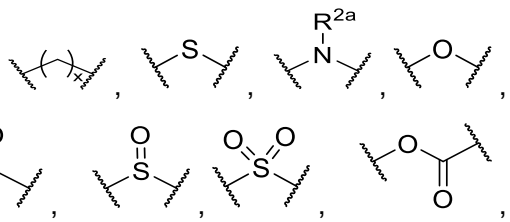
[00151] En algunas formas de realización, el ligador comprende regiones flexibles y/o rígidas.

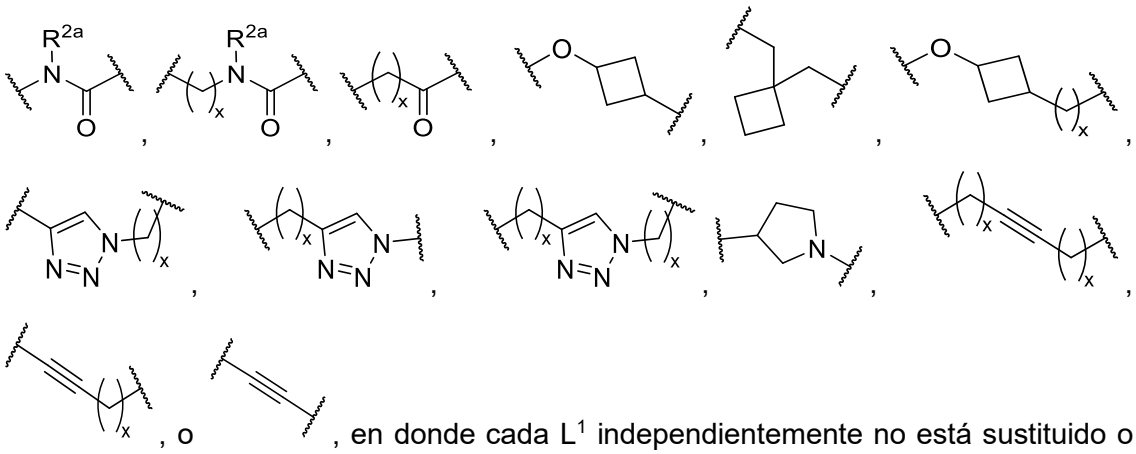
[00152] En algunas formas de realización, el ligador es L, en donde L está ausente o es  . En algunas formas de realización, L está ausente. En algunas formas de realización, L es  .

[00153] En algunas formas de realización, L comprende C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_{10}cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o combinaciones de estos.

[00154] En algunas formas de realización, L está ausente o es  , en donde:

cada A, independientemente, está ausente, es C_3-C_{10}cicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido, C_3-C_{10}cicloalquilo bicíclico en puente sustituido o no sustituido, C_3-C_{10}cicloalquilo bicíclico fusionado sustituido o no sustituido, C_3-C_{10}cicloalquilo espiro-bicíclico sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo bicíclico en puente de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo bicíclico fusionado de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo espiro-bicíclico de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde cada A independientemente no está sustituido o está sustituido con x R^{2b};

cada L^1 independientemente está ausente, es  .



, en donde cada L^1 independientemente no está sustituido o está sustituido con x R^{2b};

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

cada x es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8;

cada R^{2a} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido; y

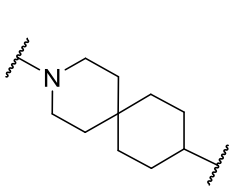
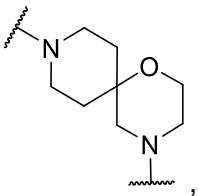
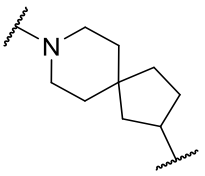
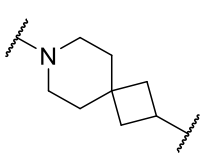
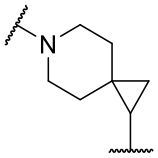
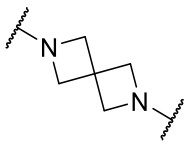
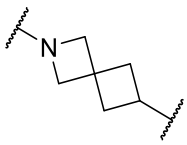
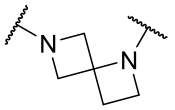
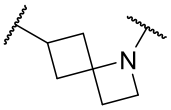
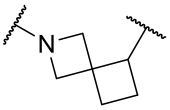
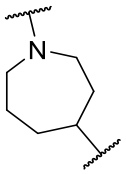
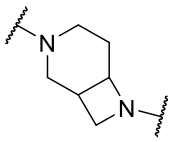
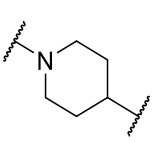
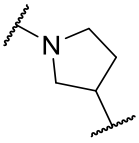
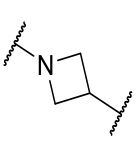
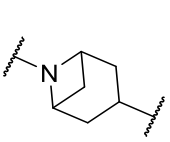
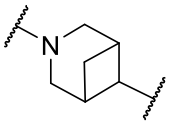
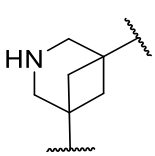
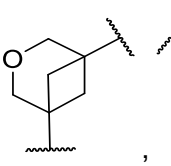
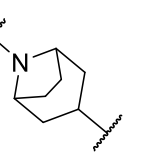
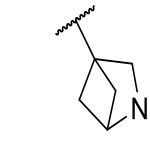
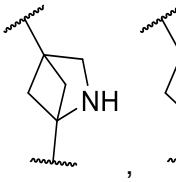
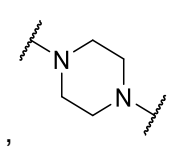
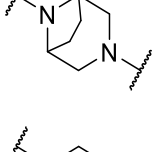
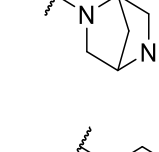
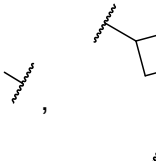
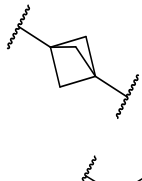
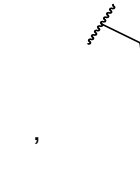
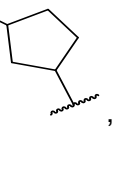
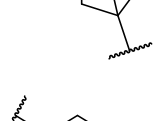
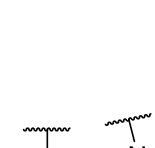
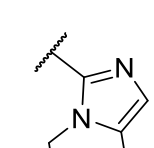
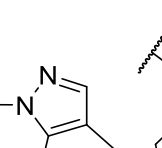
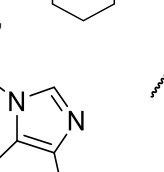
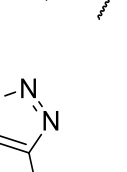
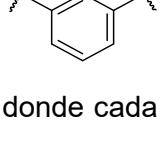
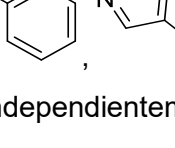
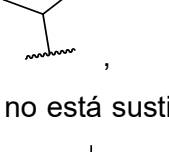
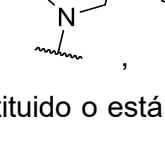
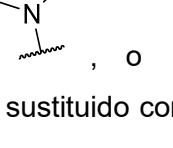
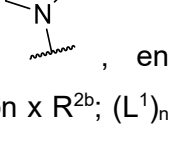
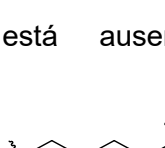
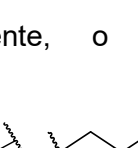
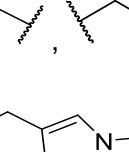
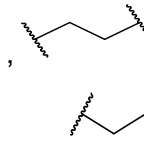
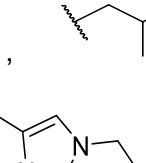
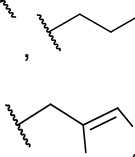
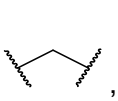
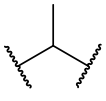
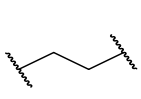
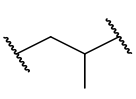
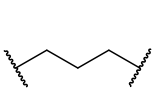
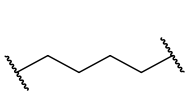
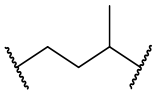
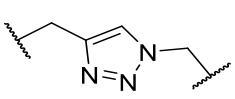
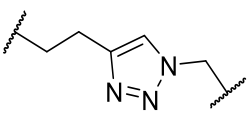
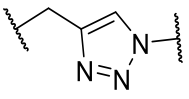
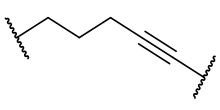
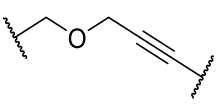
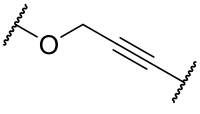
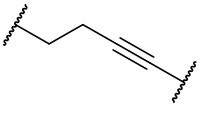
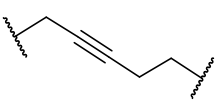
cada R^{2b} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, -$OC(=O)R^a$, -$OC(=O)N(R^b)_2$, -$OC(=O)OR^a$, -SR^b, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2OR^b$, -$S(=O)_2N(R^b)_2$, -$N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^a$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^b$ o -$C(=O)N(R^b)$;

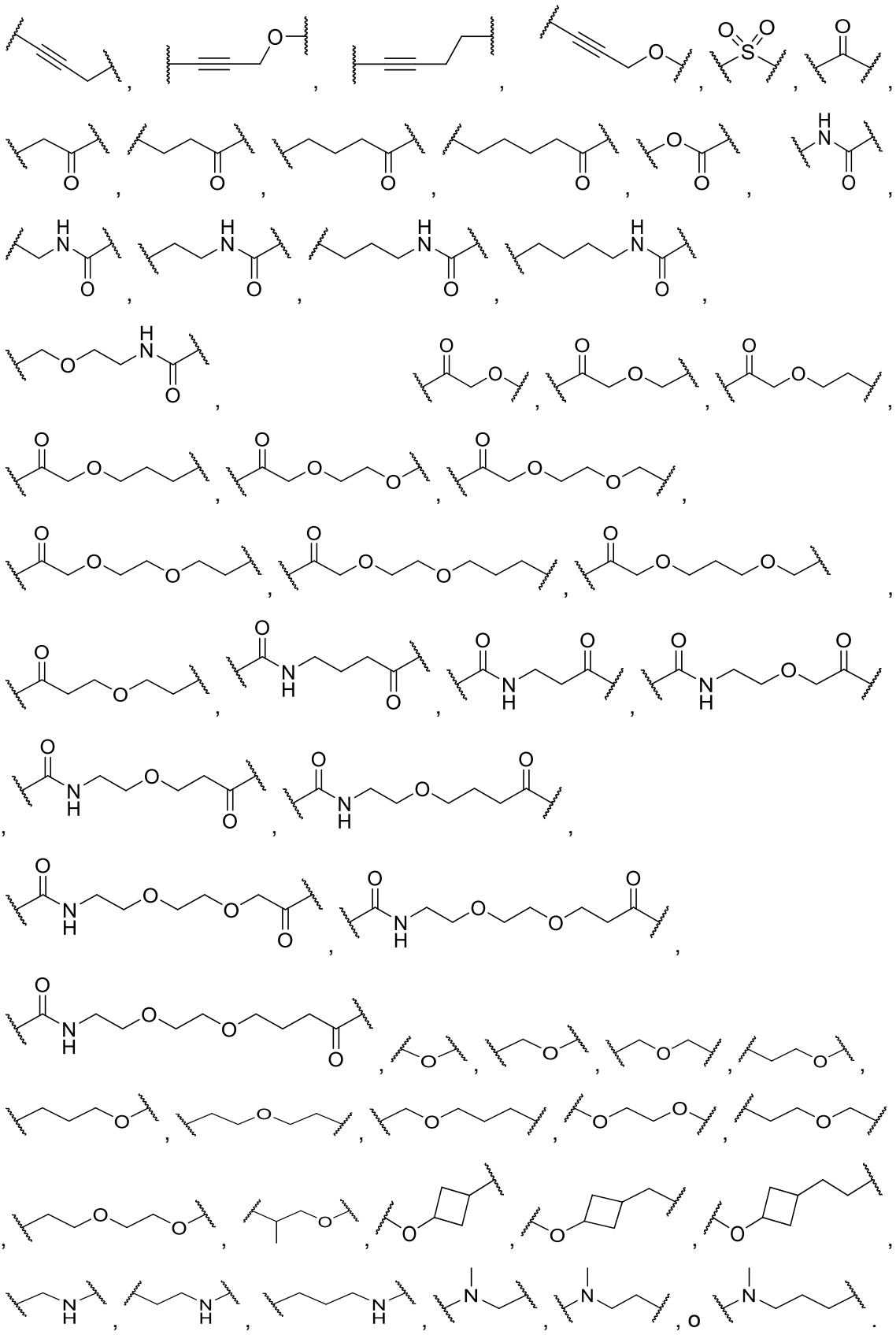
cada R^a es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R^b es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

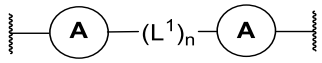
o dos R^b en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido.

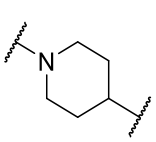
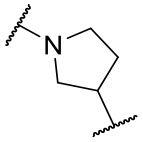
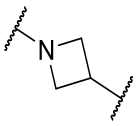
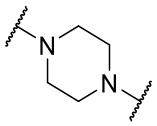
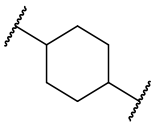
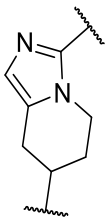
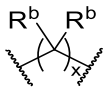
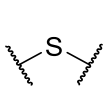
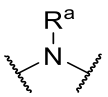
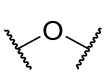
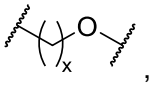
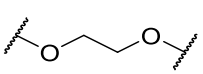
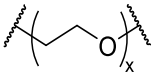
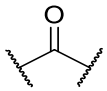
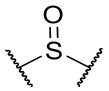
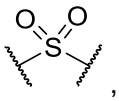
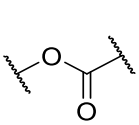
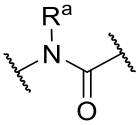
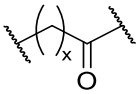
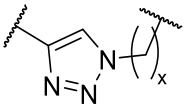
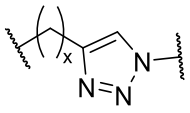
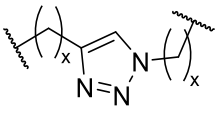
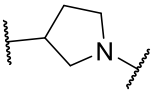
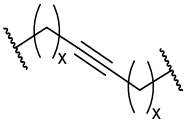
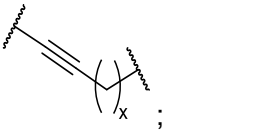
[00155] En algunas formas de realización, cada A independientemente está ausente,

o es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  , o , en donde cada A independientemente no está sustituido o está sustituido con x R^{2b}; $(L^1)_n$ está ausente, o es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



[00156] En algunas formas de realización, L está ausente o es


, en donde:

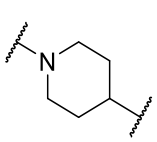
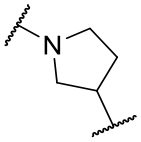
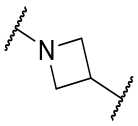
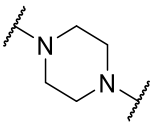
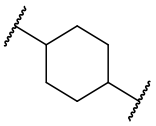
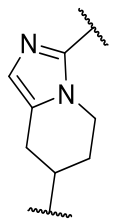
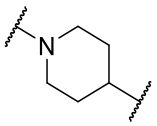
cada A independientemente está ausente,  ,  ,  ,  ,  , o  ; cada L^1 independientemente es está ausente,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ;

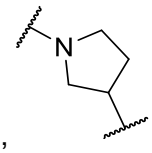
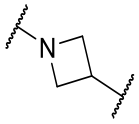
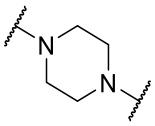
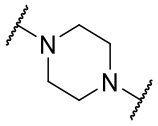
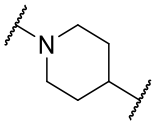
n es 1, 2 o 3;

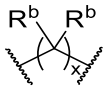
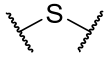
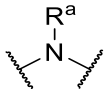
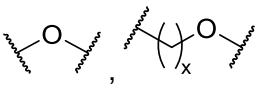
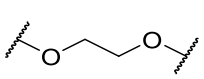
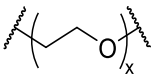
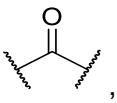
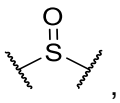
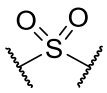
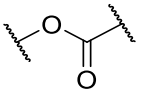
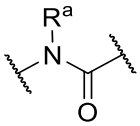
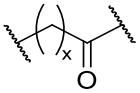
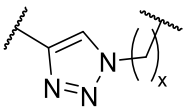
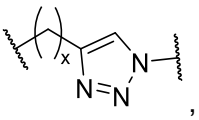
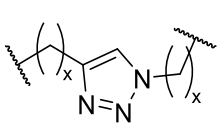
cada x es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

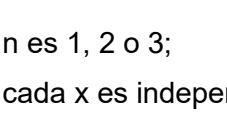
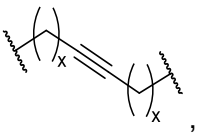
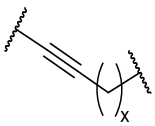
cada R^a es independientemente hidrógeno o C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido; y

cada R^b es independientemente hidrógeno, halógeno o C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido.

[00157] En algunas formas de realización, cada A independientemente está ausente, está ausente, es  ,  ,  ,  ,  , o  . En algunas formas de realización, cada A es independientemente 




. En algunas formas de realización, cada A independientemente está ausente, es,


.

[00158] En algunas formas de realización, cada está ausente,


















, o

;

n es 1, 2 o 3;

cada x es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

cada R^a es independientemente hidrógeno o C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido; y

cada R^b es independientemente hidrógeno, halógeno o C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido.

[00159] En algunas formas de realización, n es 1. En algunas formas de realización, n es 2. En algunas formas de realización, n es 3.

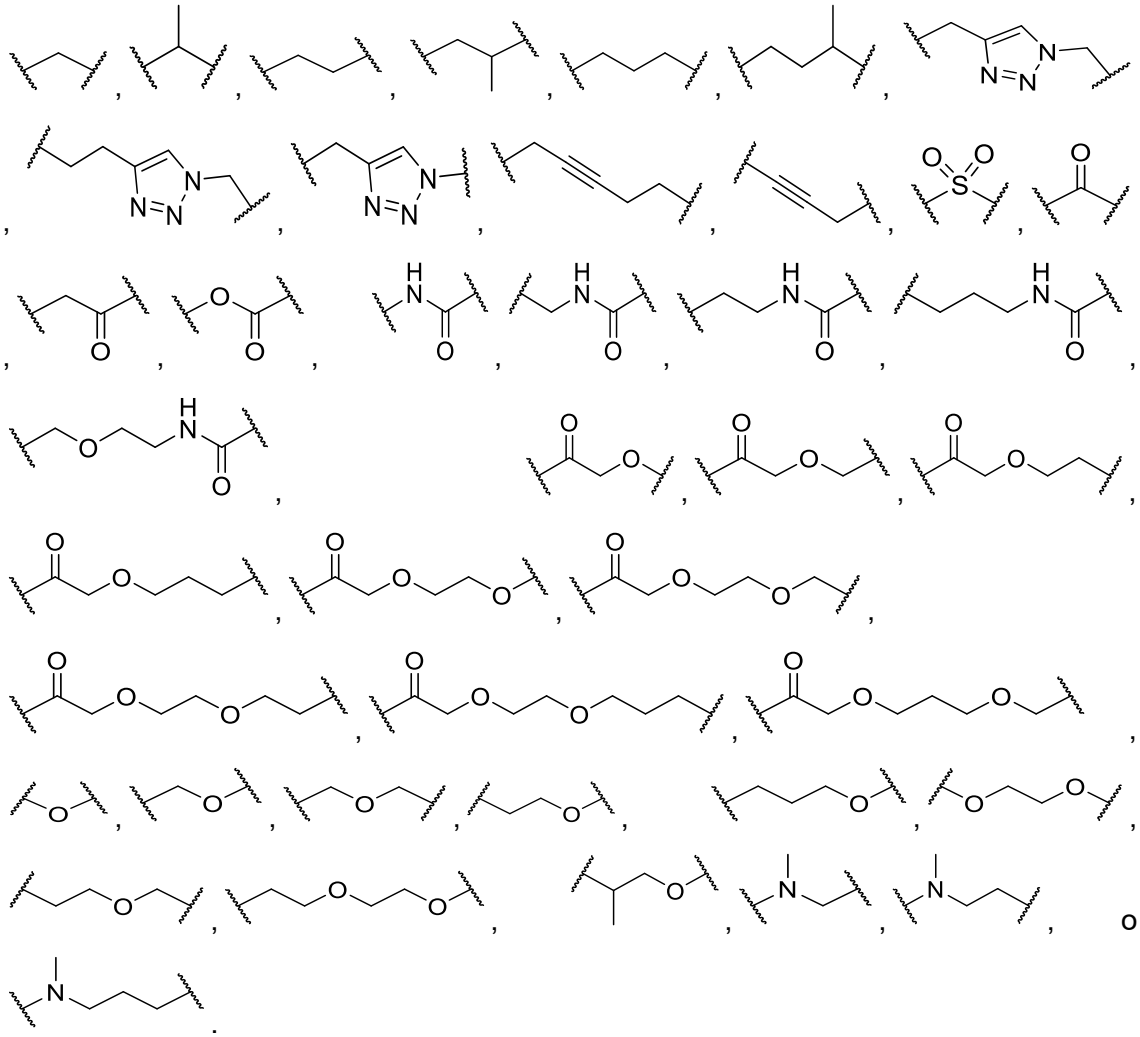
[00160] En algunas formas de realización, x es 1. En algunas formas de realización, x es 2. En algunas formas de realización, x es 3. En algunas formas de realización, x es 4. En algunas formas de realización, x es 5. En algunas formas de realización, x es 6.

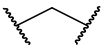
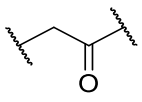
[00161] En algunas formas de realización, R^a es hidrógeno. En algunas formas de realización, cada R^a es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido. En algunas formas de realización, cada R^a es independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo o *ter*-butilo. En algunas formas de realización, cada R^a es independientemente hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, R^a es metilo.

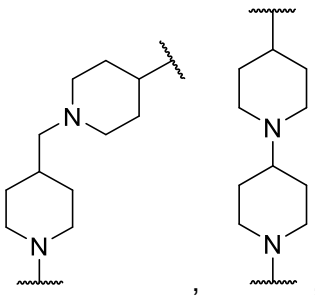
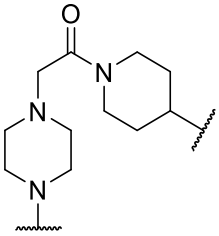
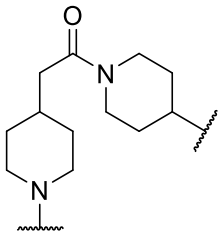
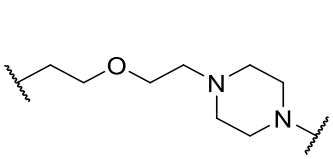
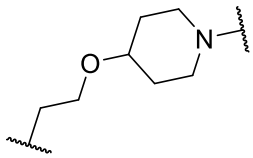
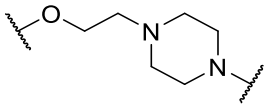
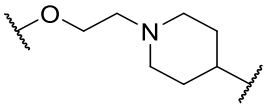
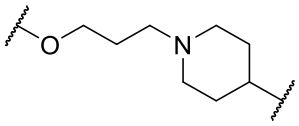
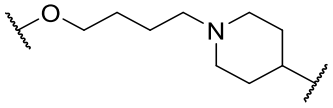
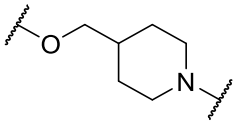
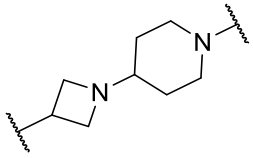
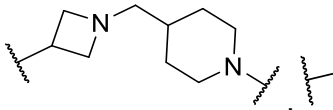
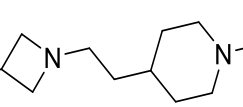
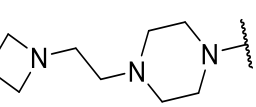
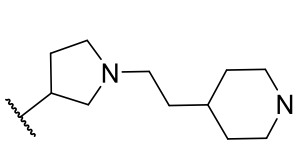
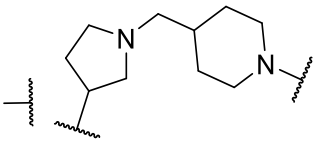
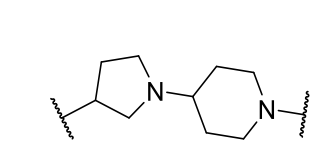
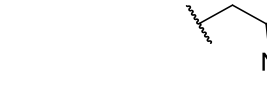
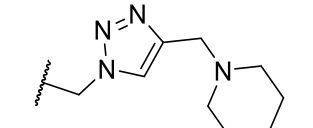
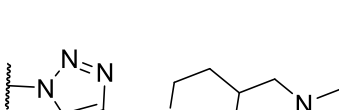
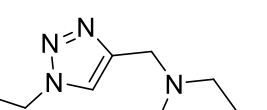
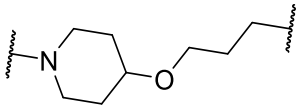
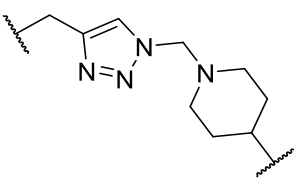
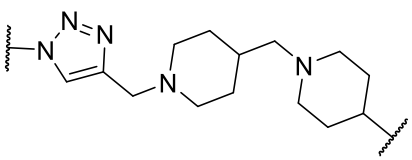
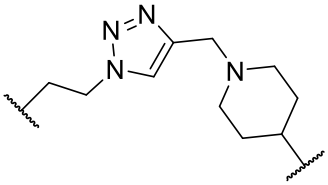
[00162] En algunas formas de realización, R^b es hidrógeno. En algunas formas de realización, cada R^b es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido. En

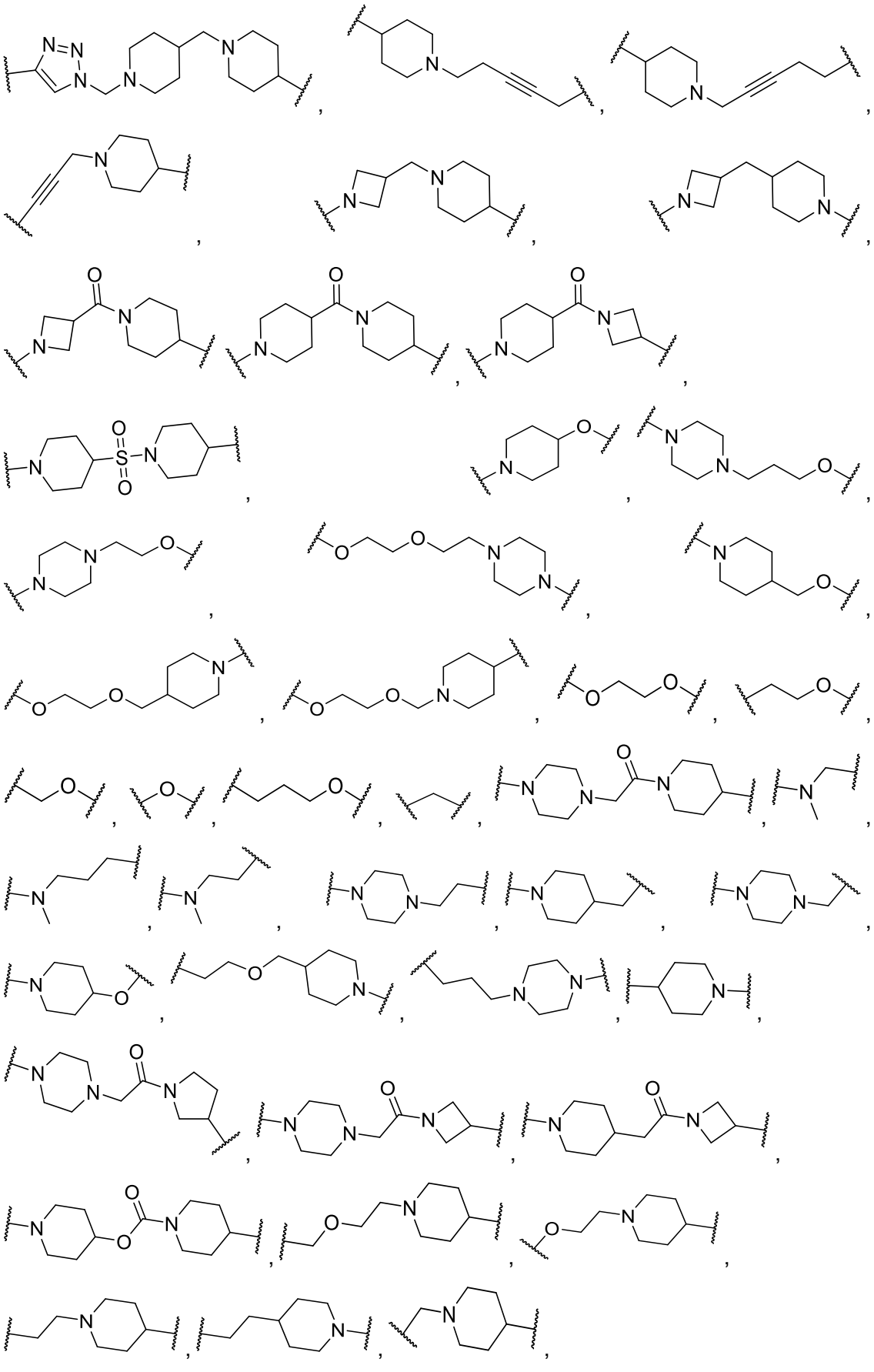
algunas formas de realización, cada R^b es independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo o *ter*-butilo. En algunas formas de realización, cada R^b es independientemente hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, R^b es metilo.

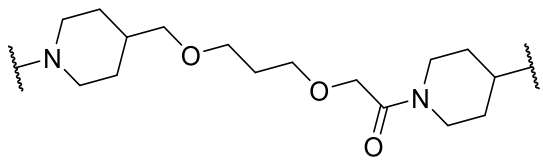
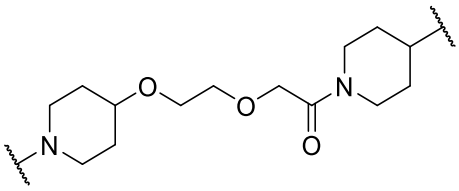
[00163] En algunas formas de realización, $(L^1)_n$ está ausente, $(L^1)_n$ está ausente, es

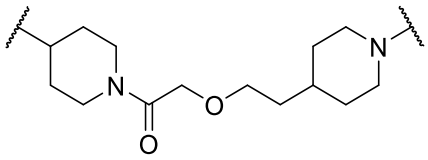
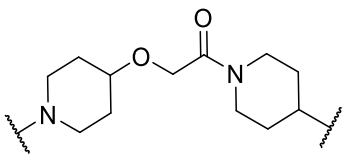


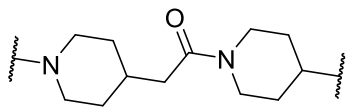
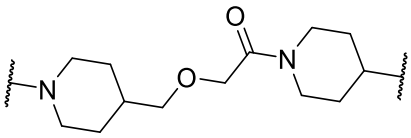
[00164] . En algunas formas de realización, $(L^1)_n$ está ausente, es  , o  .

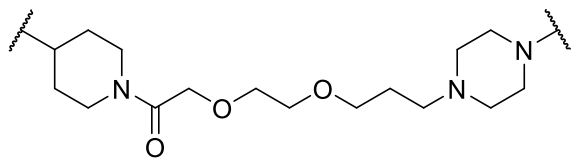
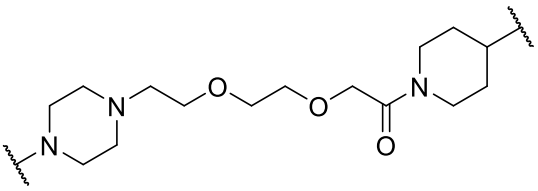
[00165] En algunas formas de realización, L es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  , ,  ,  ,  , ,  ,  .

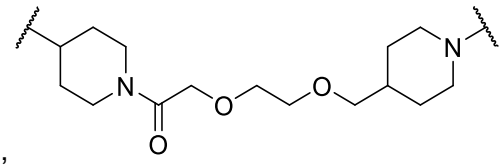
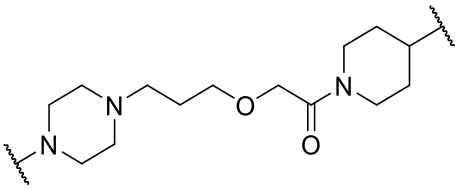


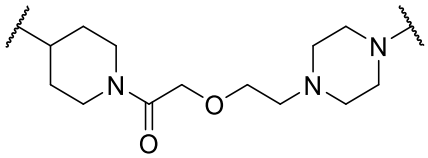
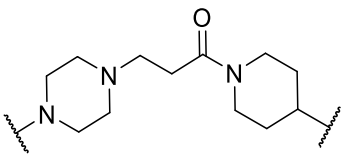
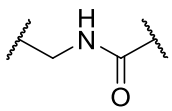
 ,  ,

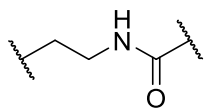
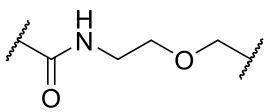
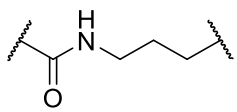
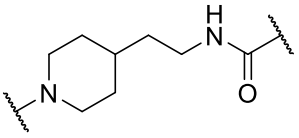
 ,  ,

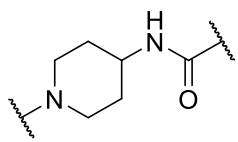
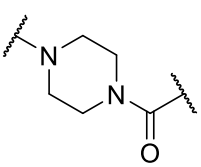
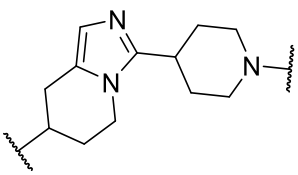
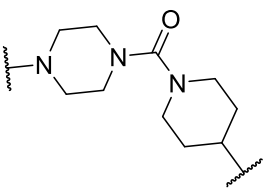
 ,  ,

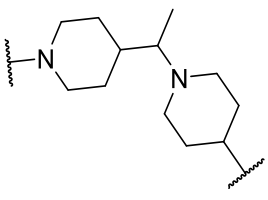
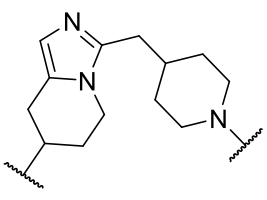
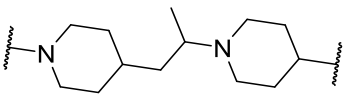
 ,  ,

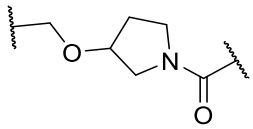
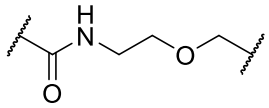
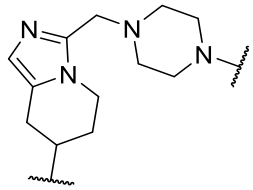
 ,  ,

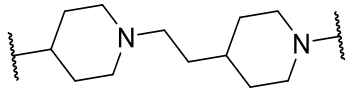
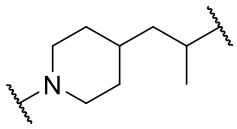
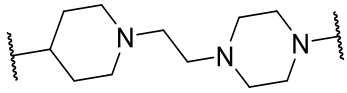
 ,  ,  ,

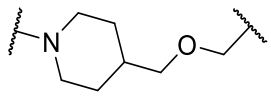
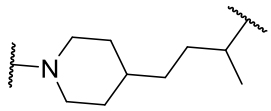
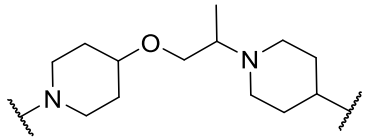
 ,  ,  ,  ,

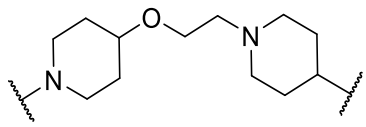
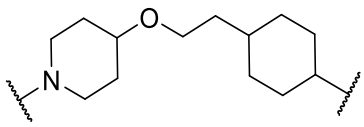
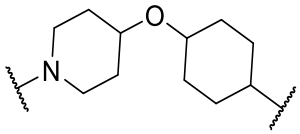
 ,  ,  ,  ,

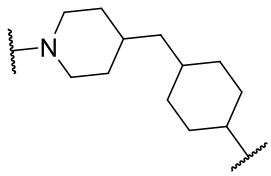
 ,  ,  ,

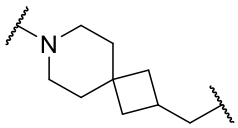
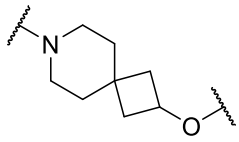
 ,  ,  ,

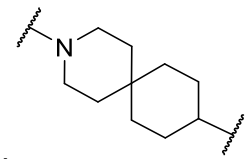
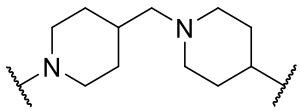
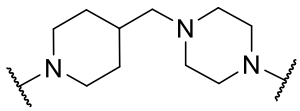
 ,  ,  ,

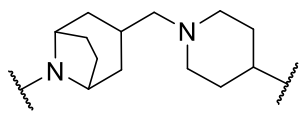
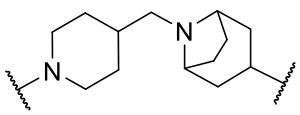
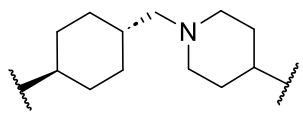
 ,  ,  ,

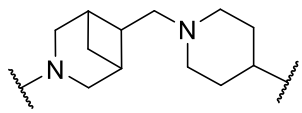
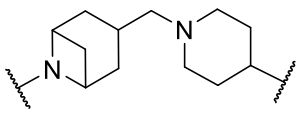
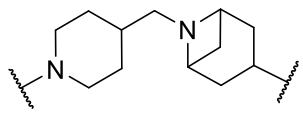
 ,  ,  , o

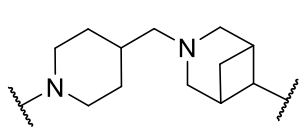
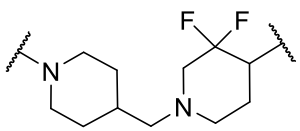
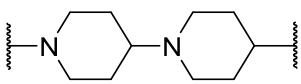
 , o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

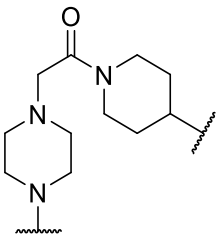
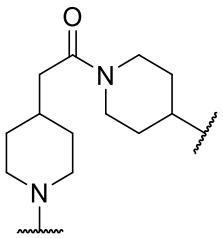
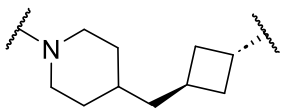
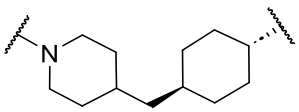
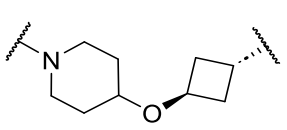
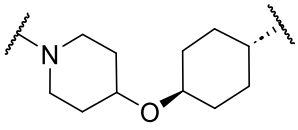
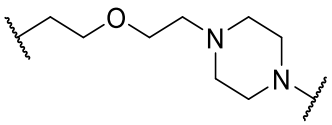
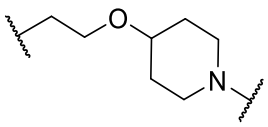
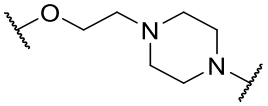
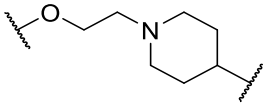
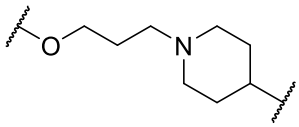
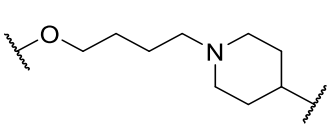
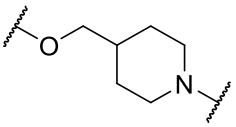
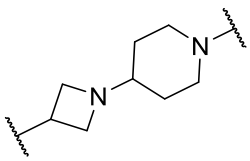
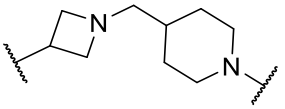
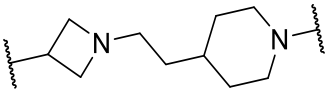
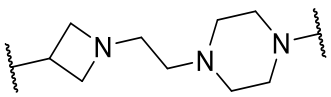
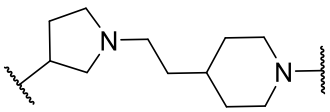
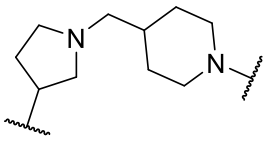
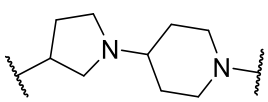
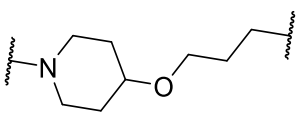
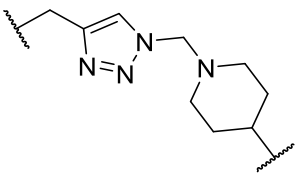
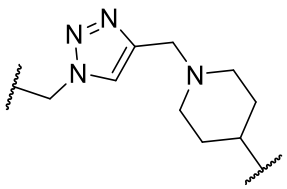
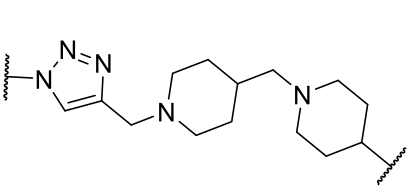
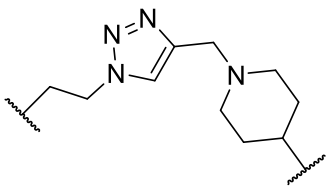
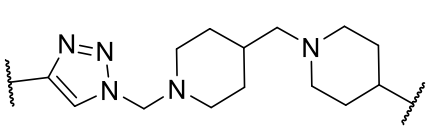
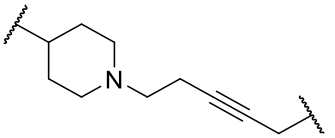
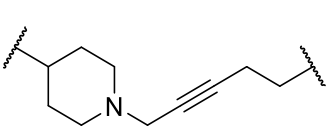
[00166] En algunas formas de realización, L es  ,  ,

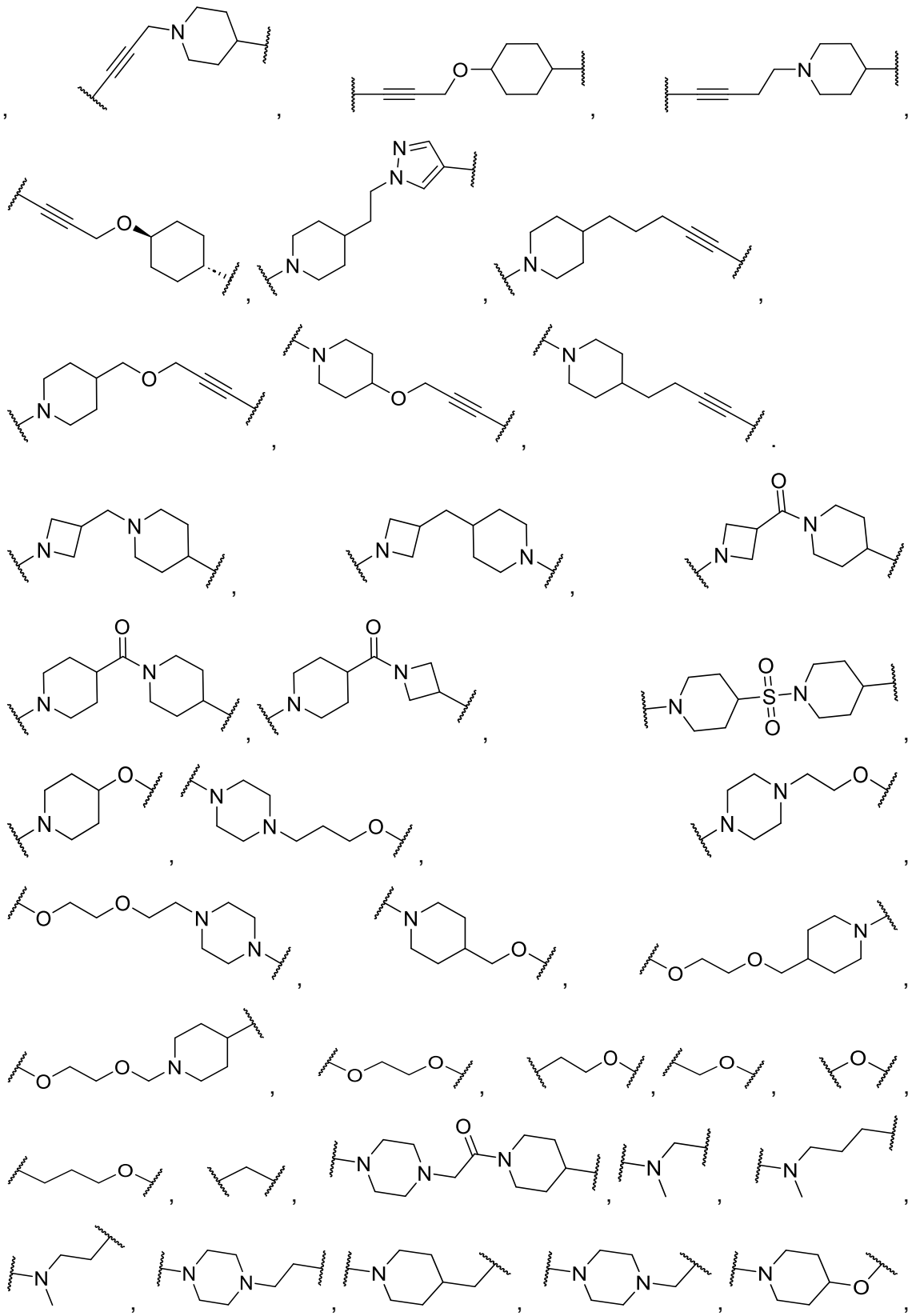
 ,  ,  ,

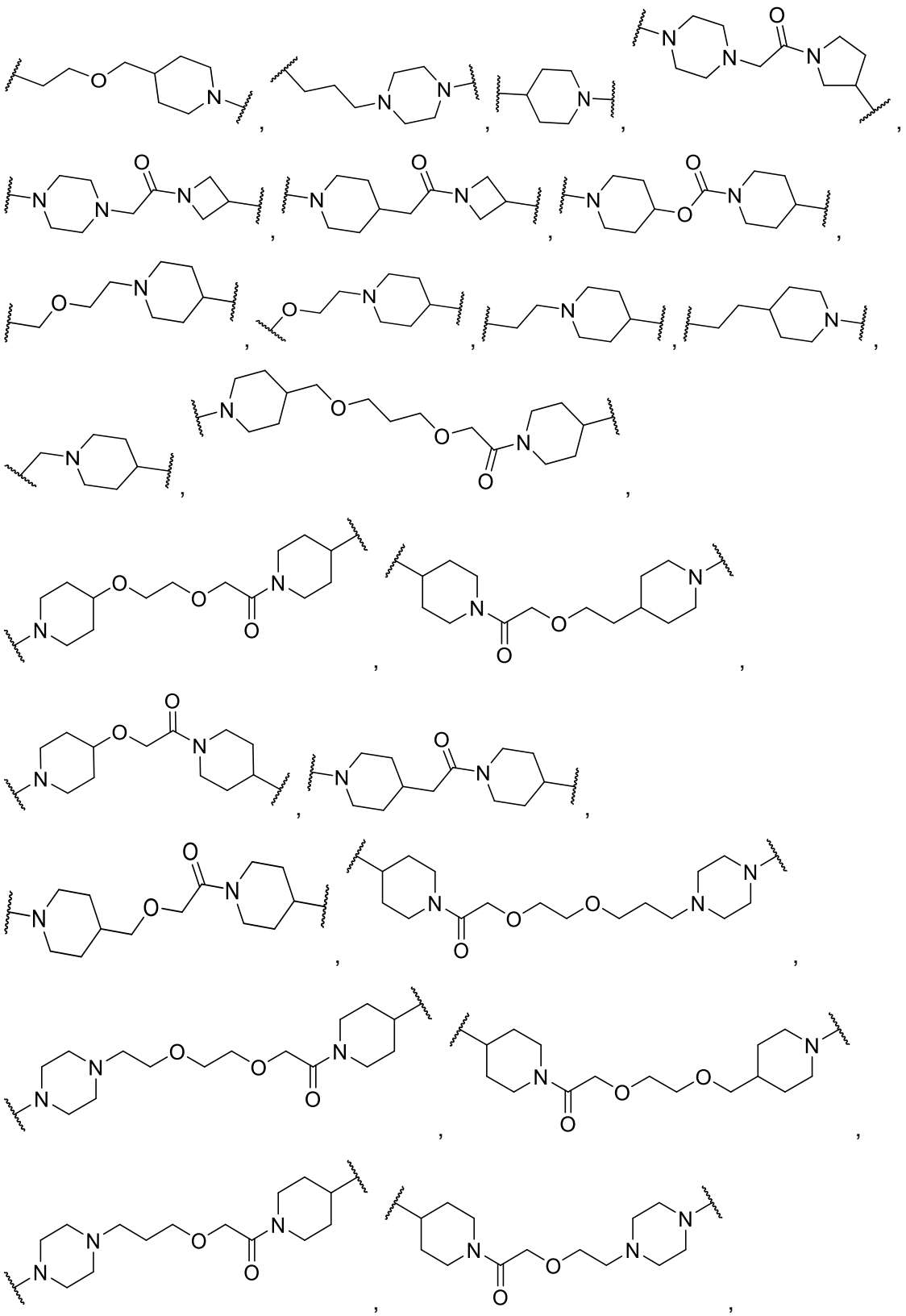
 ,  ,  ,

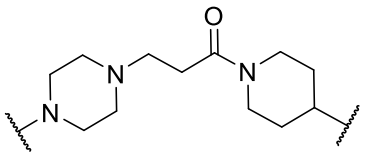
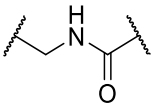
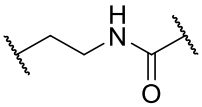
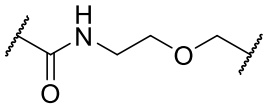
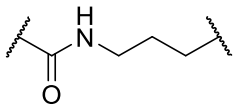
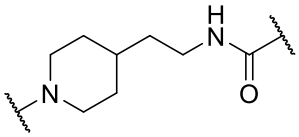
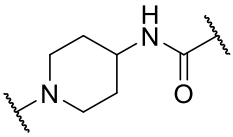
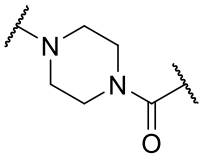
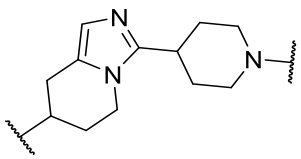
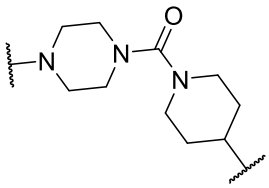
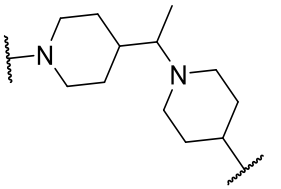
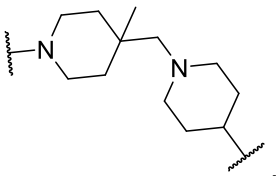
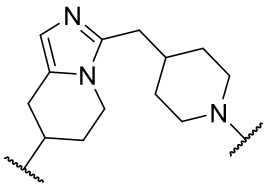
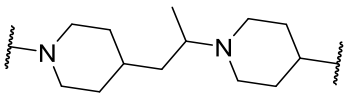
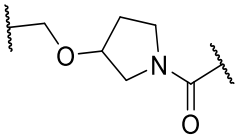
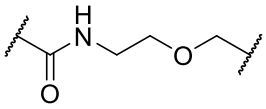
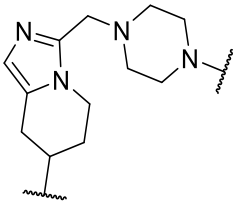
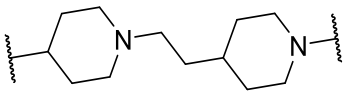
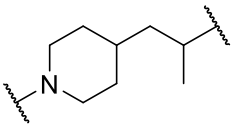
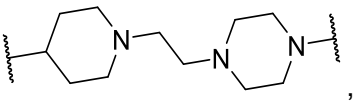
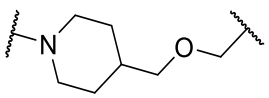
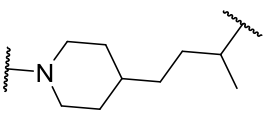
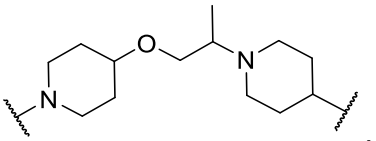
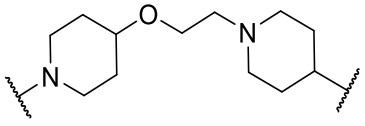
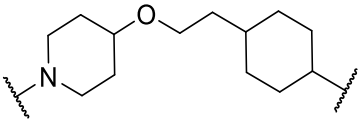
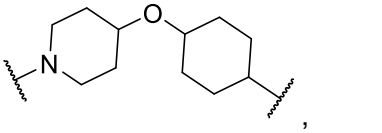
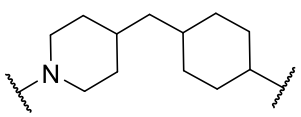
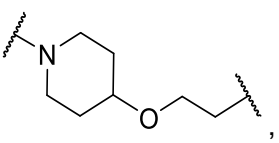
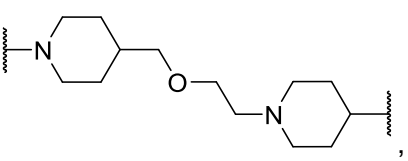
 ,  ,  ,

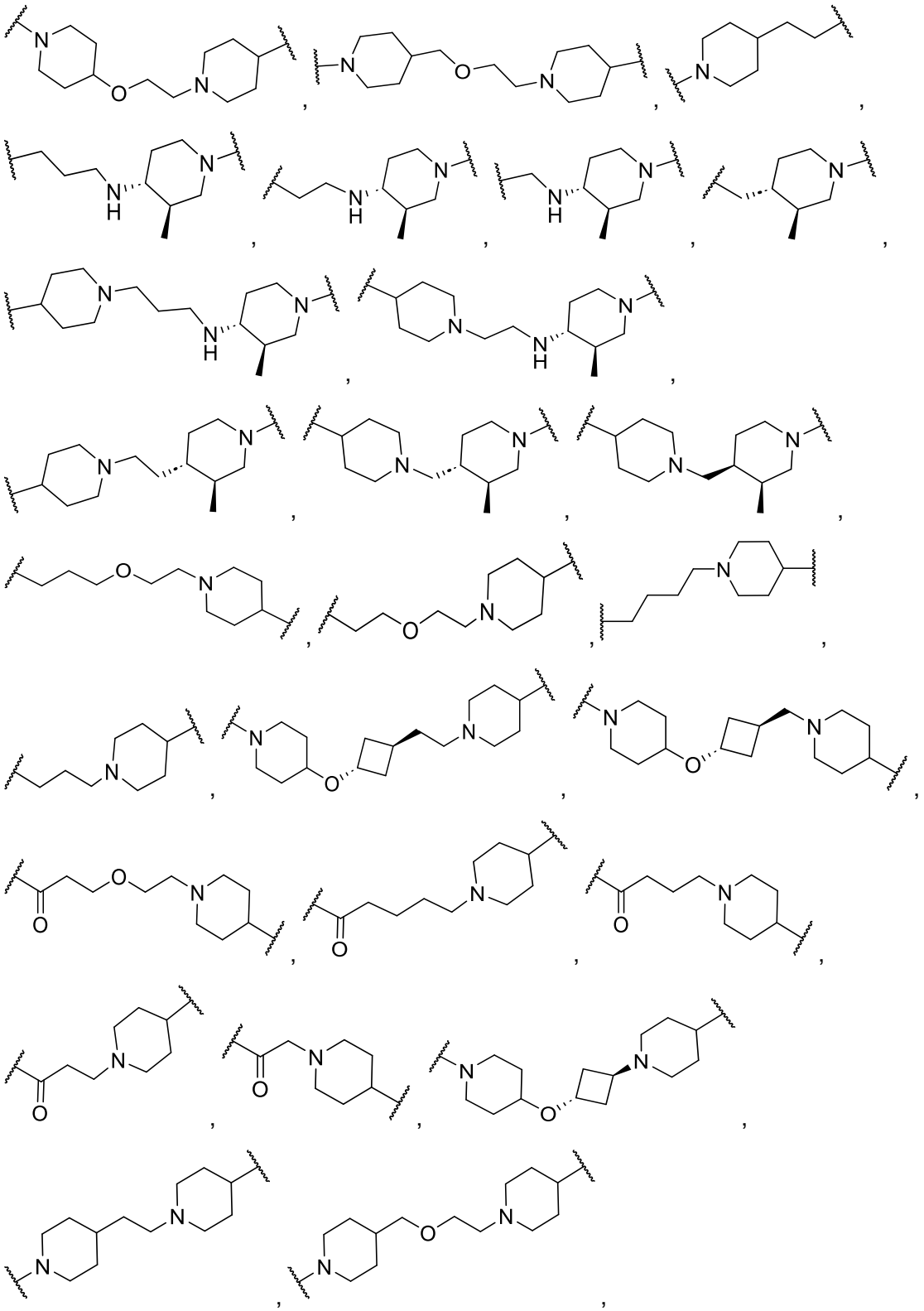
 ,  ,  ,

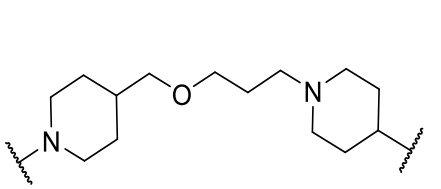
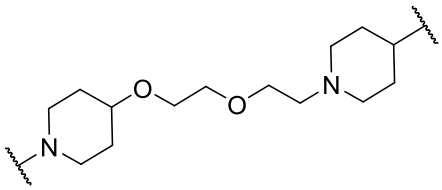
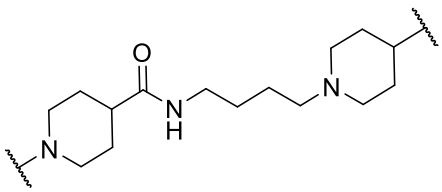
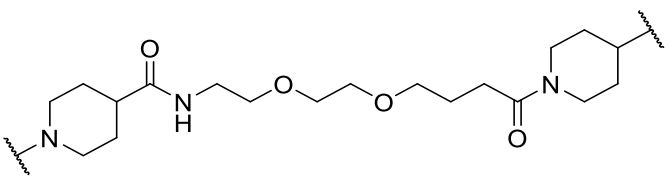
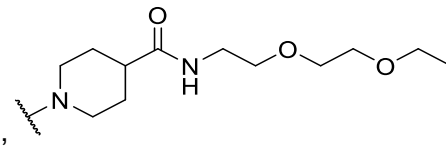
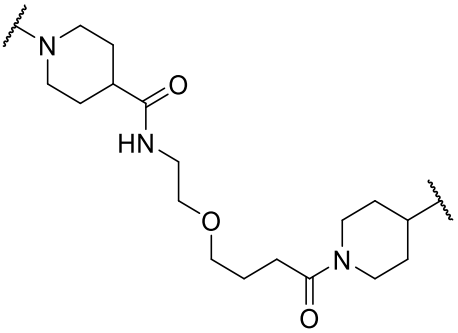
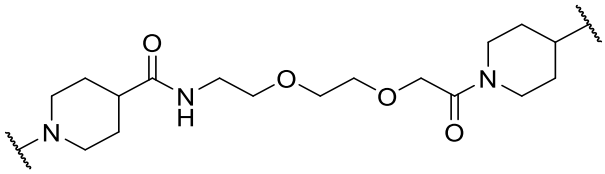
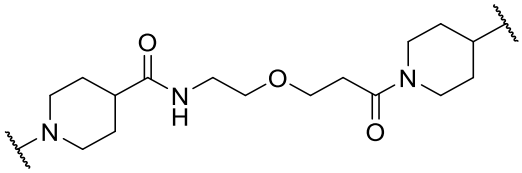
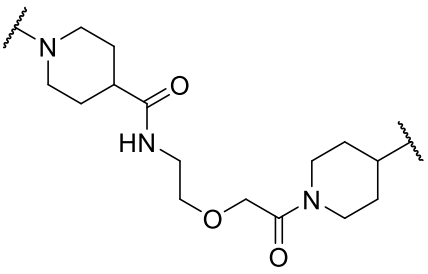
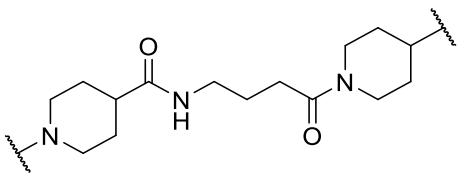
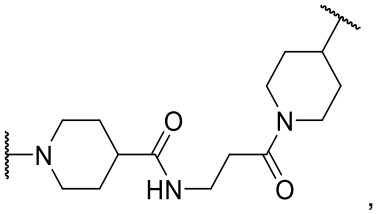
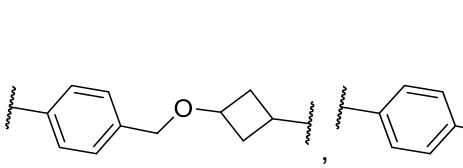
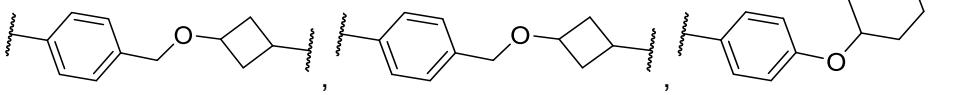

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

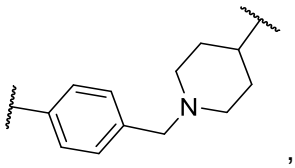
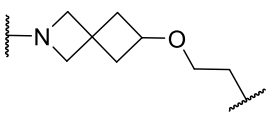
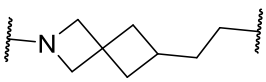
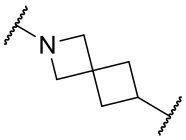
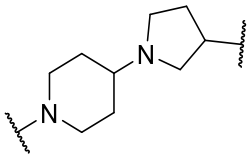
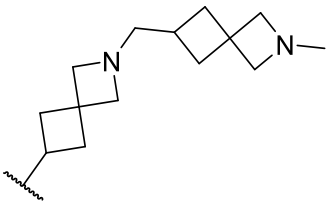
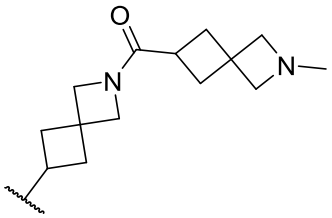
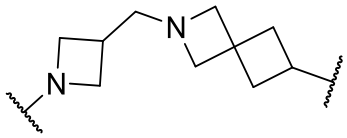
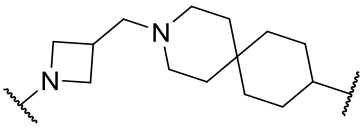
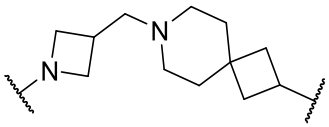
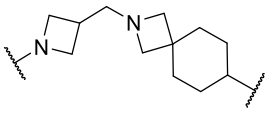
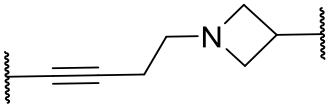
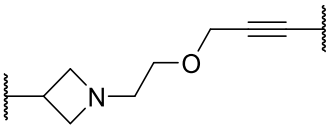
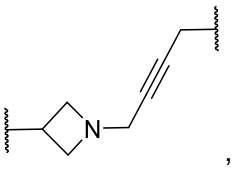
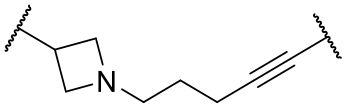
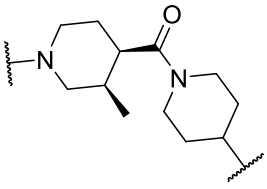
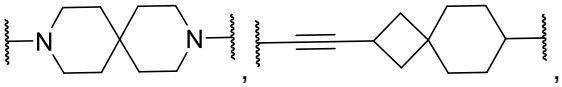
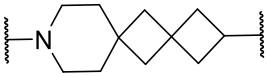
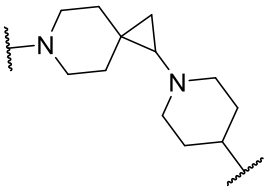
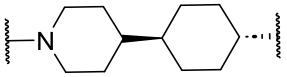
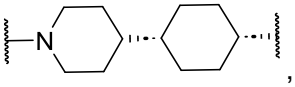
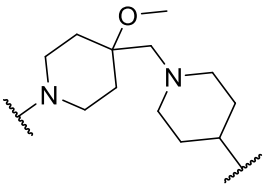
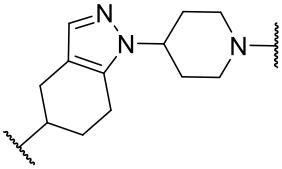
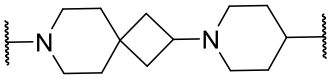
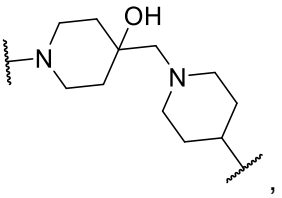
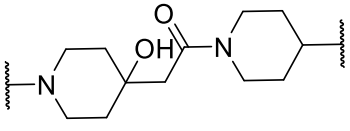
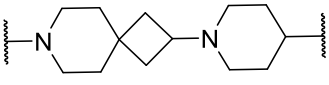


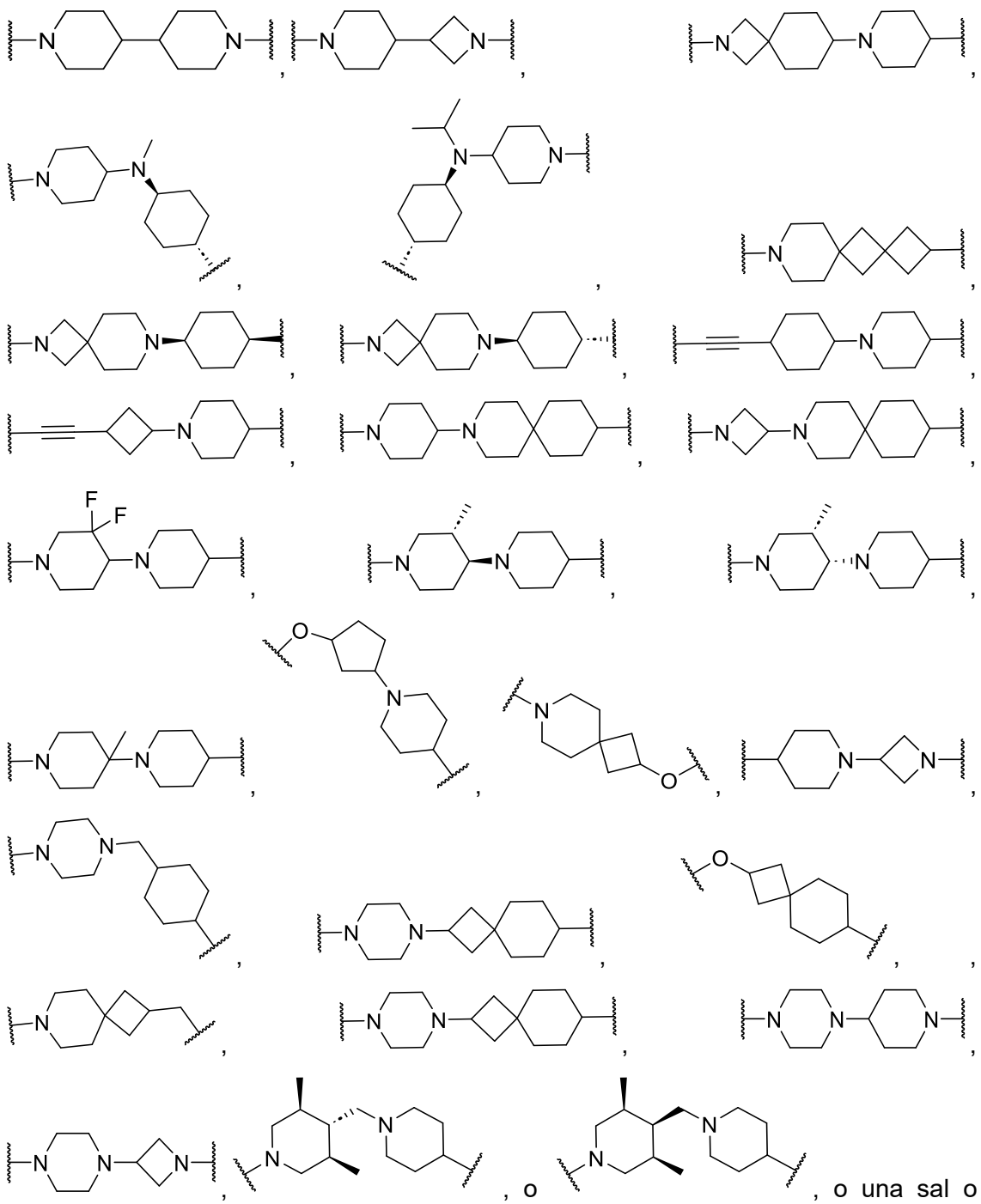



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



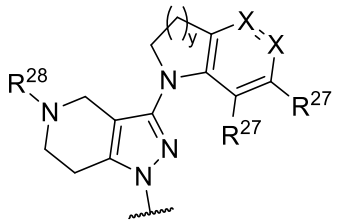

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



solvato farmacéuticamente aceptable de este.

[00167] En algunas formas de realización, SB-CBP/p300 tiene la estructura de fórmula (IIIb), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (IIIb)

en donde:

cada X es independientemente -CR^{27}- o -N-;

cada R^{27} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, $OC(=O)R^a$, -$OC(=O)N(R^b)_2$, -$OC(=O)OR^b$, -$OC(=O)NR^b$, -SH, -SR^a, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^b$, -$S(=O)_2OR^a$, -$S(=O)_2N(R^b)_2$, -$N(R^b)_2$, -NR^b $C(=O)NR^b$, -N $R^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^b$, -$NR^bS(=O)_2R^b$, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^b$, o -$C(=O)N(R^b)_2$;

p es 0, 1, 2 o 3;

R^{28} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, -$C(=O)R^b$ o -$C(=O)N(R^b)_2$;

y es 1 o 2;

cada R^a es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R^b es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

o dos R^b en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido.

[00168] En algunas formas de realización, SB-CBP/p300 tiene la estructura de fórmula (IIIb), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

cada X es independientemente -CR^{27}- o -N-;

cada R^{27} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no

sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, $OC(=O)R^a$, -$OC(=O)N(R^b)_2$, -$OC(=O)OR^a$, -$OC(=O)N(R^b)_2$, -SR^b, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2OR^b$, -$S(=O)_2N(R^b)_2$, -$N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^a$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^b$, o -$C(=O)N(R^b)_2$;

p es 0, 1, 2 o 3;

R^{28} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, -$C(=O)R^b$ o -$C(=O)N(R^b)_2$;

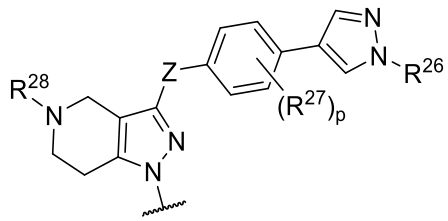
y es 1 o 2;

cada R^a es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R^b es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

o dos R^b en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido.

[00169] En algunas formas de realización, SB-CBP/p300 tiene la estructura de fórmula (IIIc), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (IIIc)

en donde:

R^6 es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

cada R^{27} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, $OC(=O)R^a$, -$OC(=O)N(R^b)_2$, -$OC(=O)OR^b$, -$OC(=O)NR^b$, -SH, -SR^a, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^b$, -$S(=O)_2OR^a$, -$S(=O)_2N(R^b)_2$, -$N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)NR^b$, -$NR^bC(=O)R^a$, -NR^b $C(=O)OR^b$, -$NR^bS(=O)_2R^b$, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^b$, o -$C(=O)N(R^b)_2$;

p es 0, 1, 2 o 3;

R^{28} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, -$C(=O)R^b$ o -$C(=O)N(R^b)_2$;

Z es -NR^c-, -O- o -S-;

R^c es hidrógeno o C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido;

cada R^a es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R^b es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

o dos R^b en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido.

[00170] En algunas formas de realización, SB-CBP/p300 tiene la estructura de fórmula (IIIc), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^{26} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

cada R^{27} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, $OC(=O)R^a$, -$OC(=O)N(R^b)_2$, -$OC(=O)OR^a$, -$OC(=O)N(R^b)_2$, -SR^b, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2OR^b$, -$S(=O)_2N(R^b)_2$, -$N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^a$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^b$,

o -C(=O)N(R^b)$_2$;

p es 0, 1, 2 o 3;

R^{28} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, -C(=O)R^a o -C(=O)N(R^b)$_2$;

Z es -NR^c-, -O- o -S-;

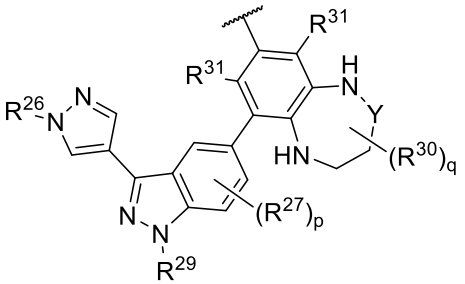
R^c es hidrógeno o C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido;

cada R^a es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R^b es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

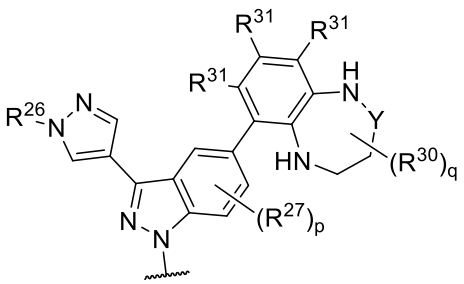
o dos R^b en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido.

[00171] En algunas formas de realización, SB-CBP/p300 tiene la estructura de fórmula (IIId-1) o (IIId-2), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (IIId-1)

o



Fórmula (IIId-2)

en donde:

R^6 es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

cada R^{27} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, OC(=O)R^a, -OC(=O)N(R^b)$_2$, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^b, -SH, -SR^a, -S(=O)R^b, -S(=O)$_2$$R^b$, -S(=O)$_2OR^a$, -S(=O)$_2$N($R^b$)$_2$, -N($R^b$)$_2$, -

$NR^bC(=O)NR^b$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^b$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, o $-C(=O)N(R^b)_2$;

p es 0, 1, 2 o 3;

R^9 es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $OC(=O)R^a$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^b$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2OR^a$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)NR^b$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^b$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, o $-C(=O)N(R^b)_2$;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^{11} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $OC(=O)R^a$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^b$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2OR^a$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)NR^b$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^b$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, o $-C(=O)N(R^b)_2$;

Y es $-C(R^{10})_2-$ o C(=O);

cada R^a es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R^b es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

o dos R^b en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido.

[00172] En algunas formas de realización, SB-CBP/p300 tiene la estructura de fórmula (IIId-1) o (IIId-2), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^{26} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o

no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

cada R^{27} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, $OC(=O)R^a$, -$OC(=O)N(R^b)_2$, -$OC(=O)OR^a$, -$OC(=O)N(R^b)_2$, -SR^b, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2OR^b$, -$S(=O)_2N(R^b)_2$, -$N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^a$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^b$, o -$C(=O)N(R^b)_2$;

p es 0, 1, 2 o 3;

R^{29} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

cada R^{30} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, $OC(=O)R^a$, -$OC(=O)N(R^b)_2$, -$OC(=O)OR^a$, -SR^b, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2OR^b$, -$S(=O)_2N(R^b)_2$, -$N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^a$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^b$ o -$C(=O)N(R^b)_2$;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^{31} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, $OC(=O)R^a$, -$OC(=O)N(R^b)_2$, -$OC(=O)OR^a$, -SR^b, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2OR^b$, -$S(=O)_2N(R^b)_2$, -$N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)NR^b$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^a$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^b$, o -$C(=O)N(R^b)_2$;

Y es -$C(R^{30})_2$- o C(=O);

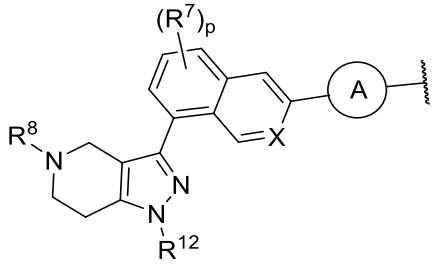
cada R^a es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R^b es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o

no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

o dos R^b en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido.

[00173] En algunas formas de realización, SB-CBP/p300 tiene la estructura de fórmula (IIIe), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (IIIe)

en donde:

X es $-CR^{27}-$ o -N-;

cada R^{27} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $OC(=O)R^a$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^b$, -SH, $-SR^a$, $-S(=O)R^b$, $-S(=O)_2R^b$, $-S(=O)_2OR^a$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)NR^b$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^b$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, o $-C(=O)N(R^b)_2$;

p es 0, 1, 2 o 3;

R^{28} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, $-C(=O)R^b$ o $-C(=O)N(R^b)_2$;

R^{12} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

El anillo A está ausente o es heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

cada R^a es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R^b es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-

C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

o dos R^b en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido.

[00174] En algunas formas de realización, SB-CBP/p300 tiene la estructura de fórmula (IIIe), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X es $-CR^{27}-$ o -N-;

cada R^{27} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $OC(=O)R^a$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, o $-C(=O)N(R^b)_2$;

p es 0, 1, 2 o 3;

R^{28} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, $-C(=O)R^b$ o $-C(=O)N(R^b)_2$;

R^{32} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

El anillo A está ausente o es C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

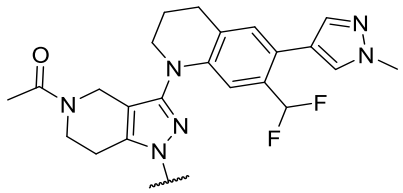
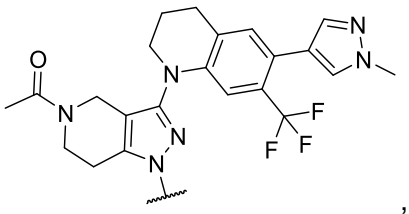
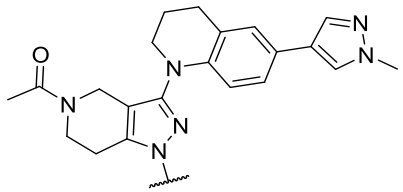
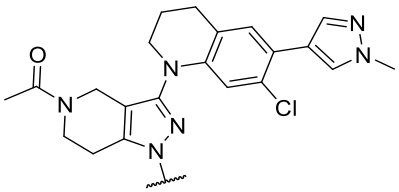
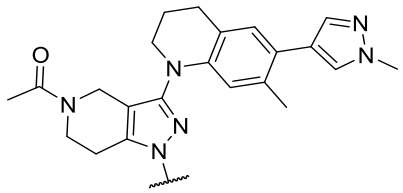
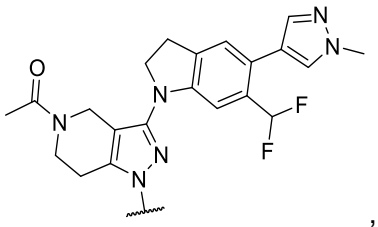
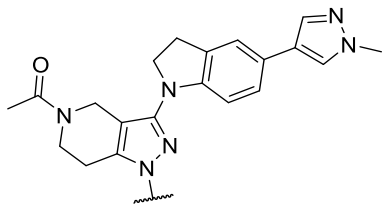
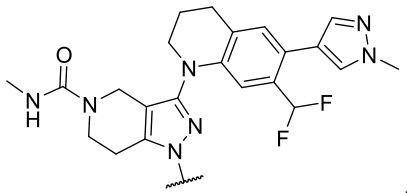
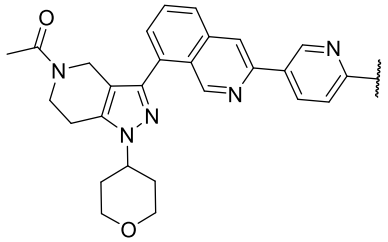
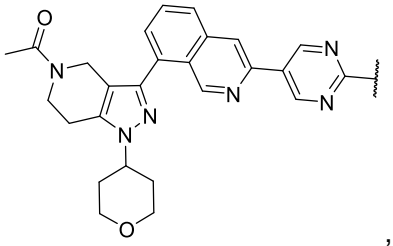
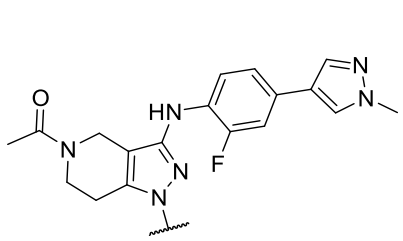
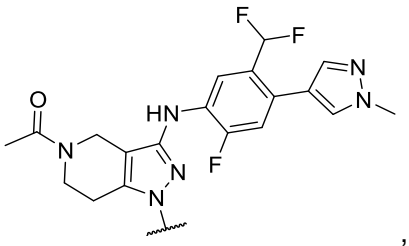
cada R^a es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

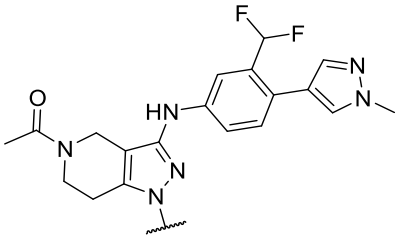
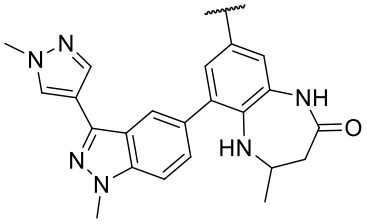
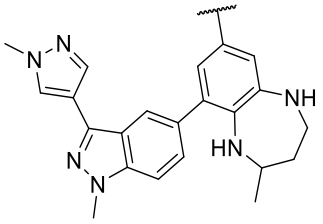
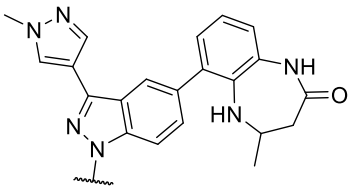
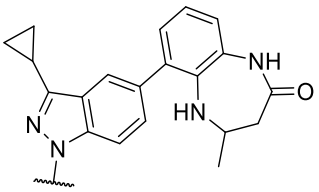
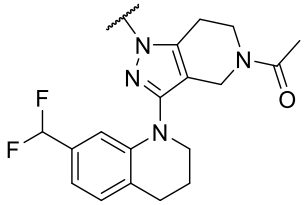
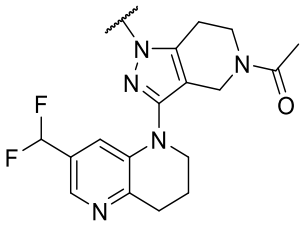
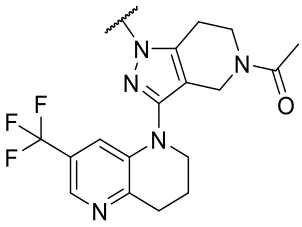
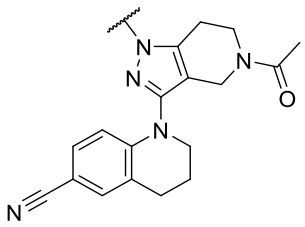
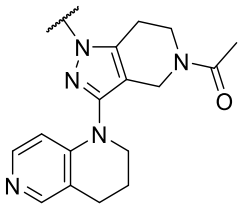
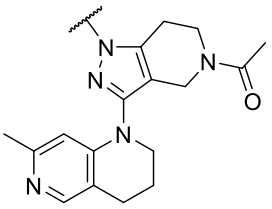
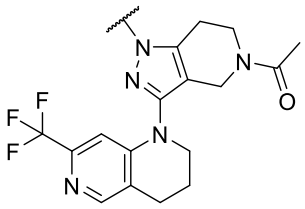
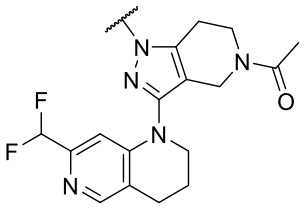
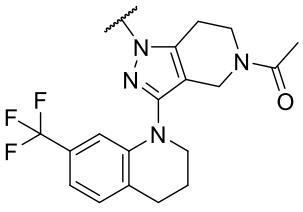
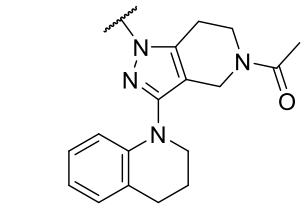
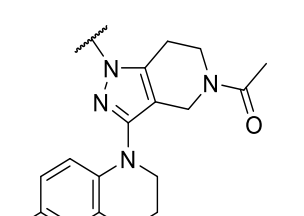
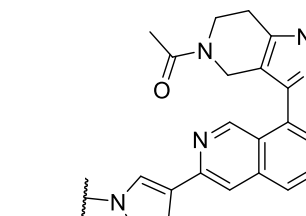
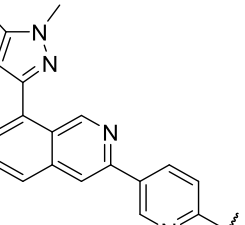
cada R^b es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico

sustituido o no sustituido;

o dos R^b en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido.

[00175] En algunas formas de realización, SB-CBP/p300 tiene una de las siguientes estructuras:

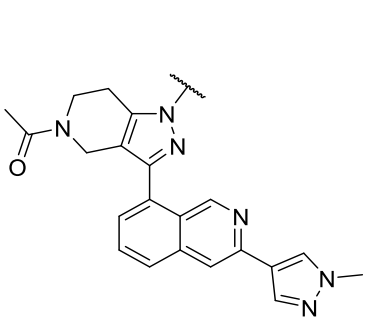
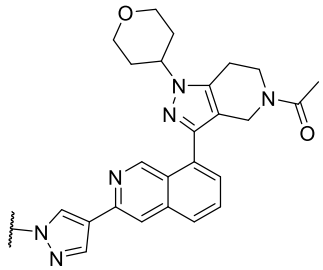
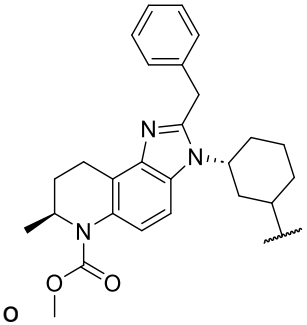

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

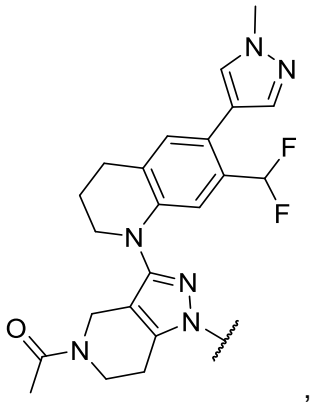
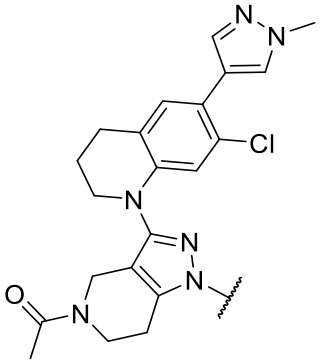
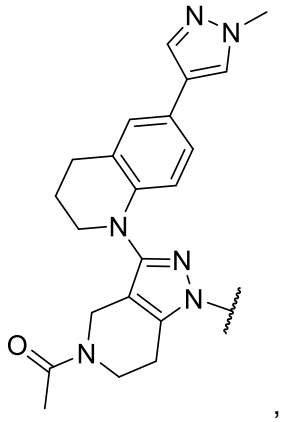
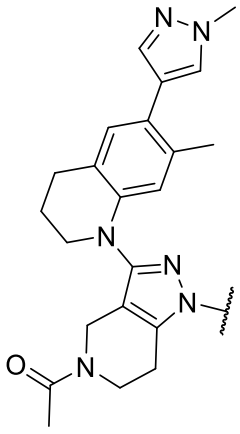
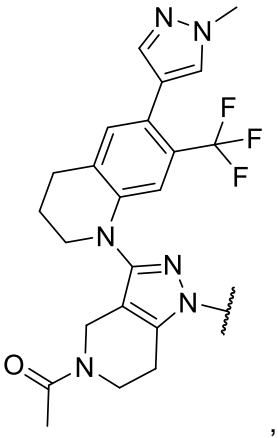
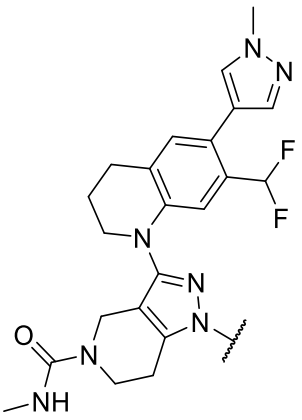
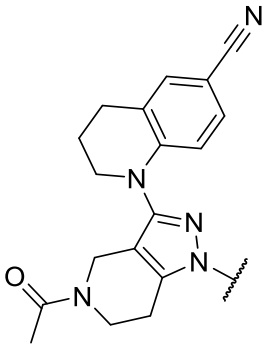
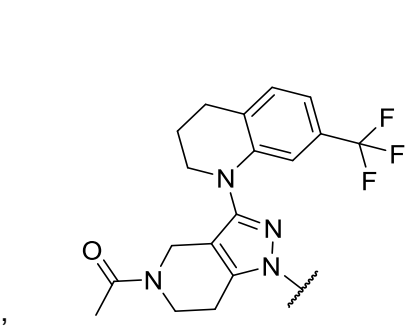
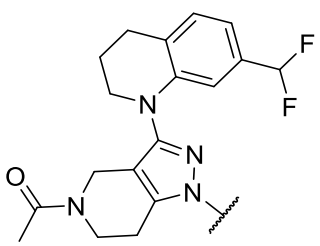
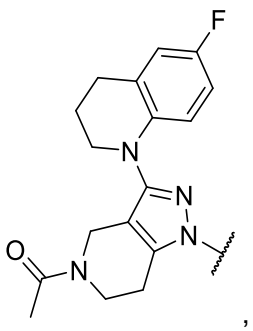
,

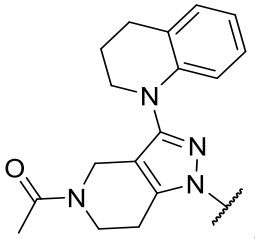
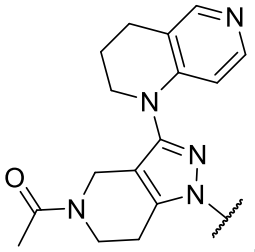
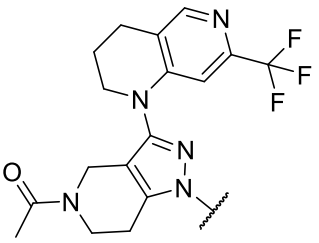
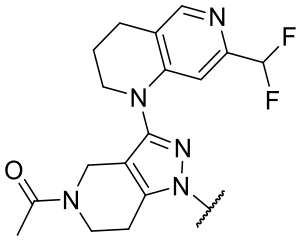
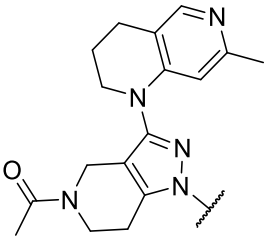
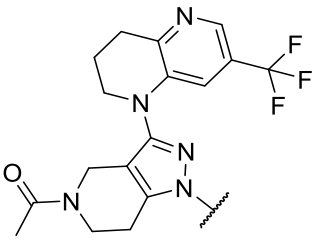
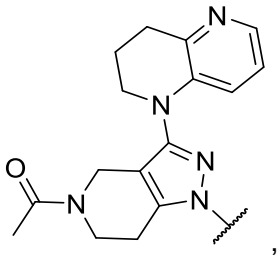
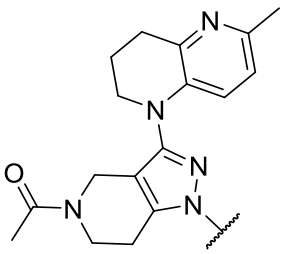
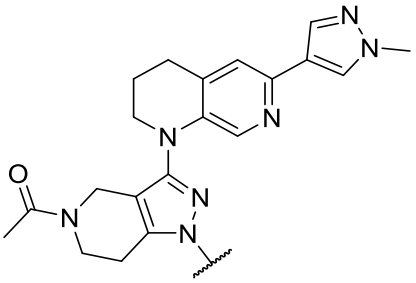
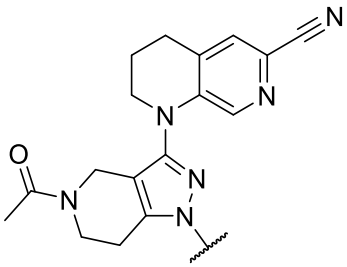
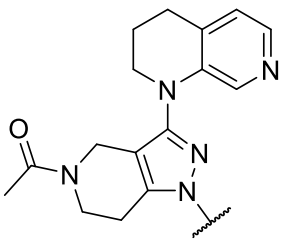
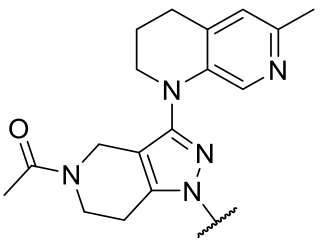
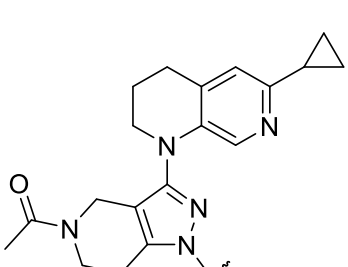
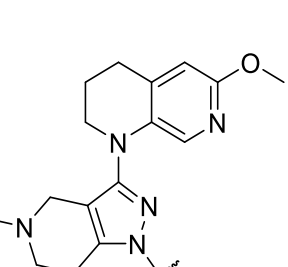
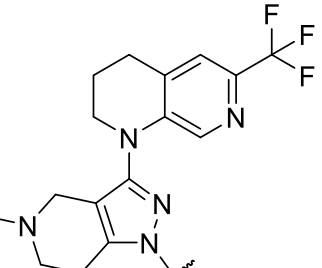
,


,

, o


o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

[00176] En algunas formas de realización, SB-CBP/p300 tiene una de las siguientes estructuras:

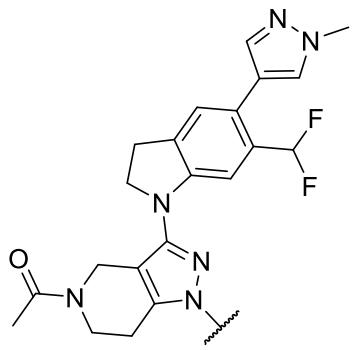
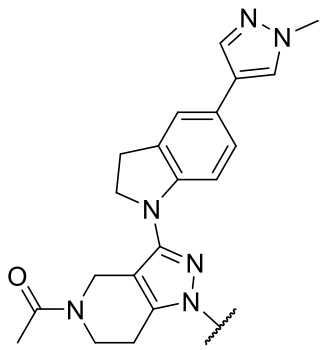
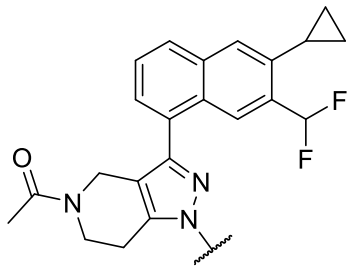
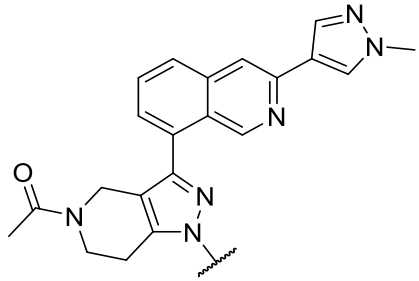
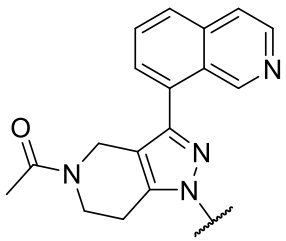
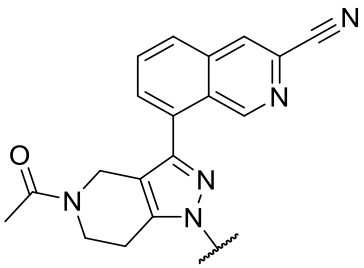
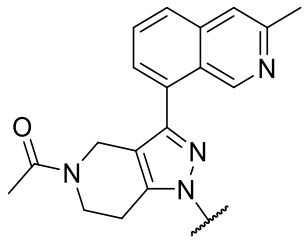
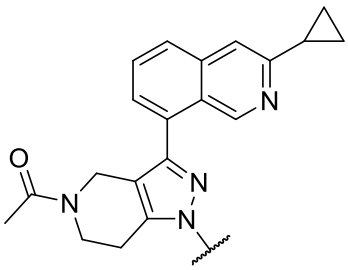
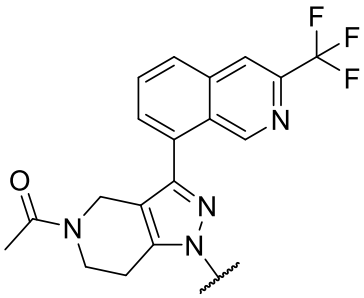
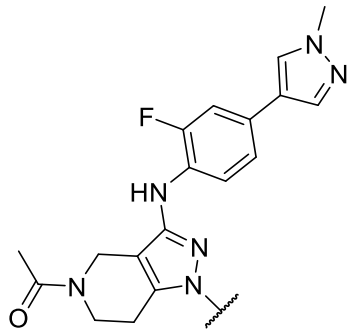
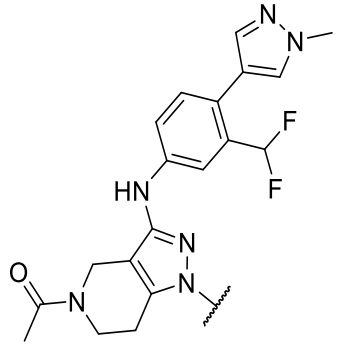
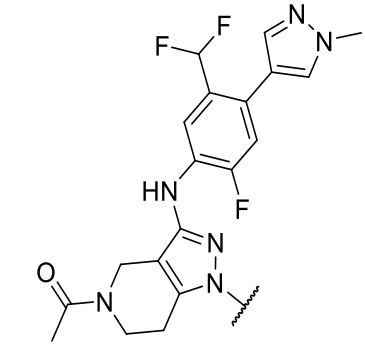

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

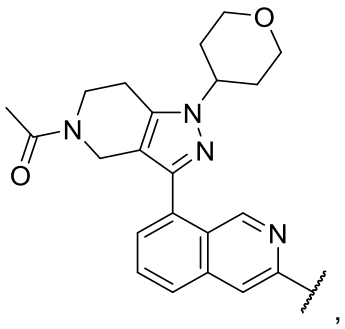
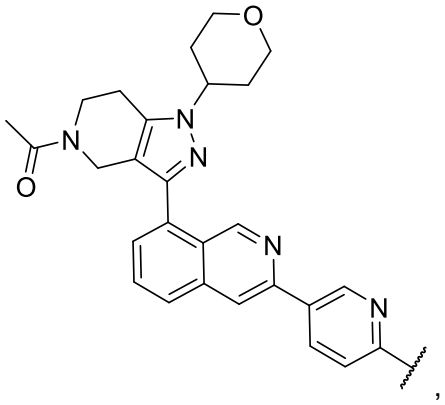
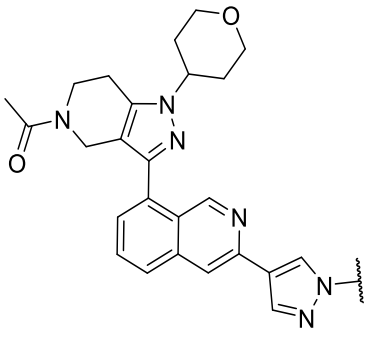
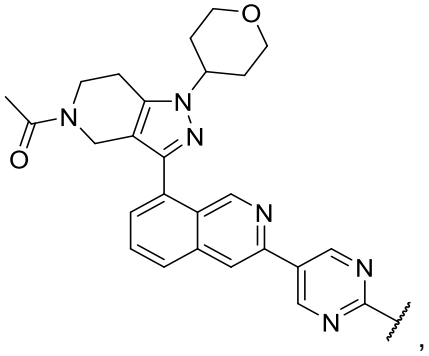
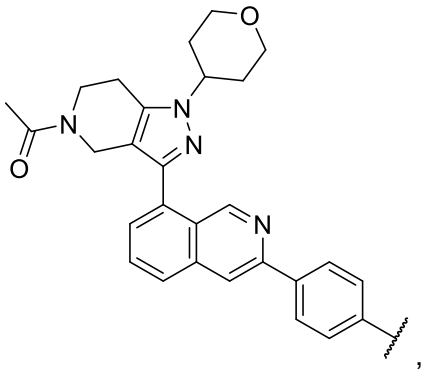
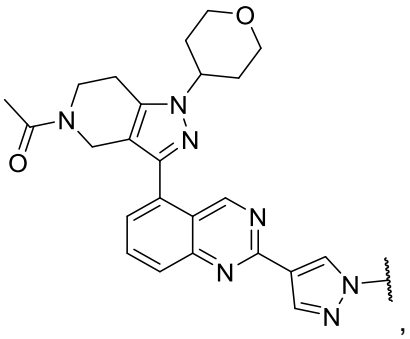
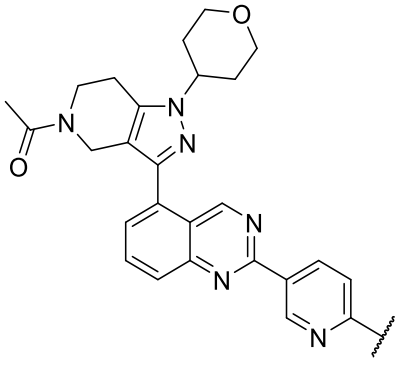
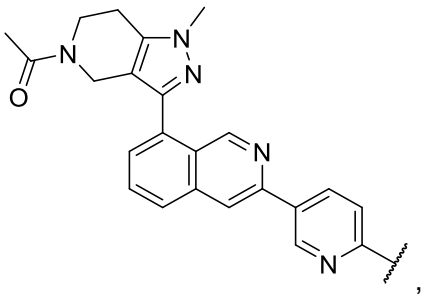

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

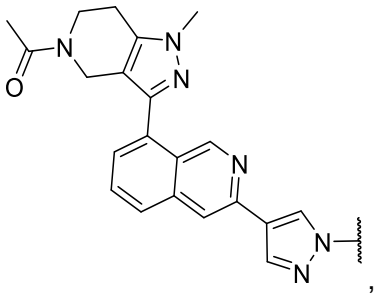
,

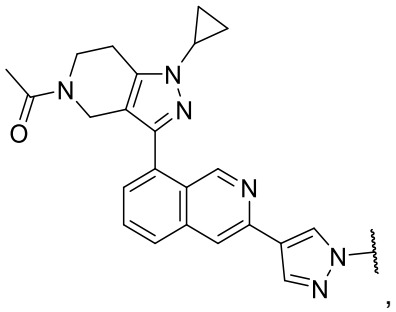
,

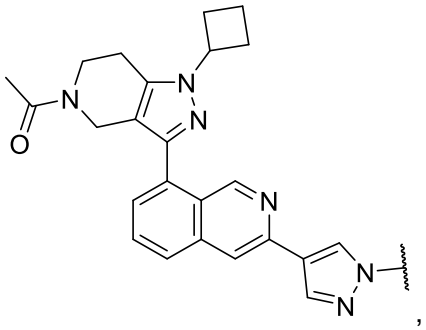
,

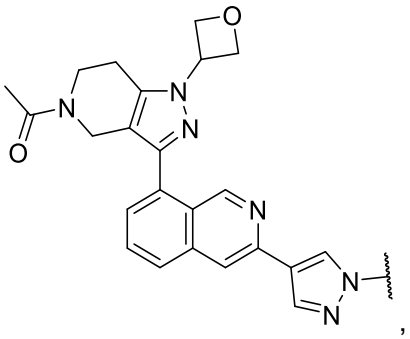

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

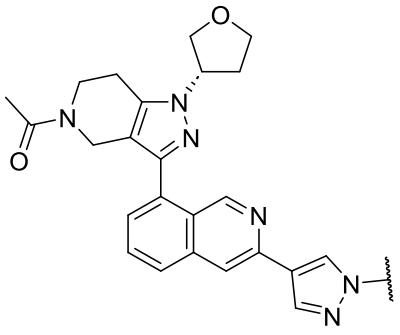

,

,

,

,

,

,

,

,

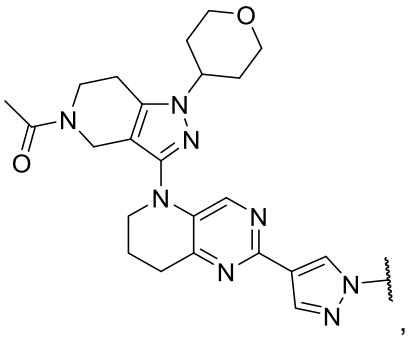


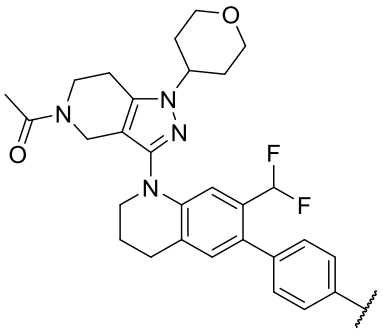


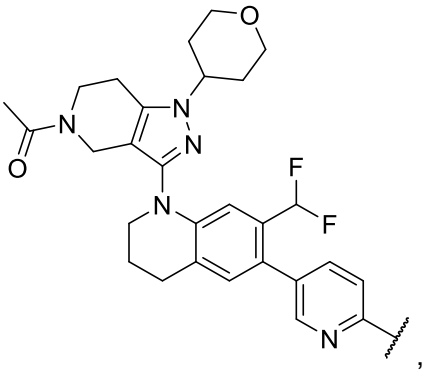


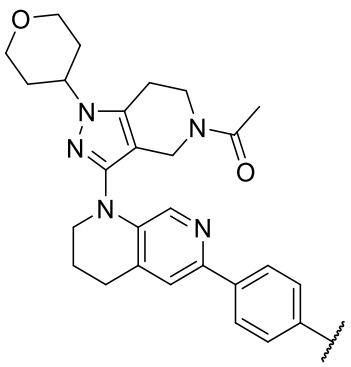
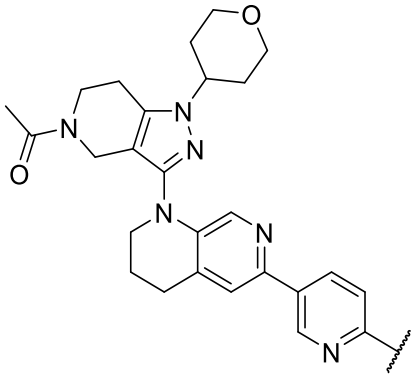
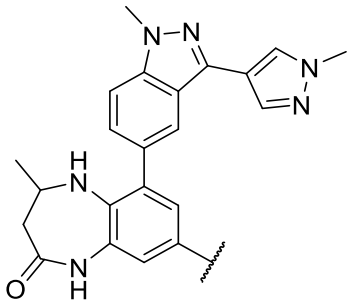
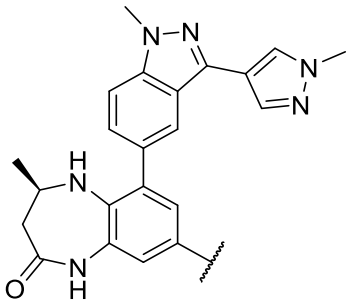
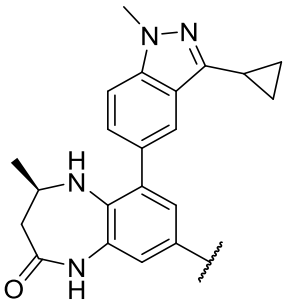
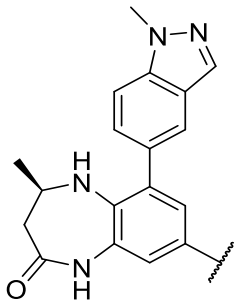
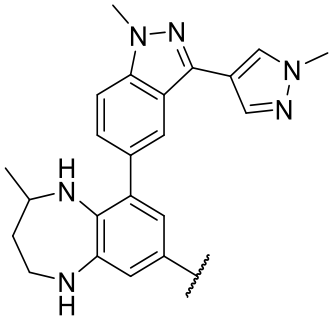
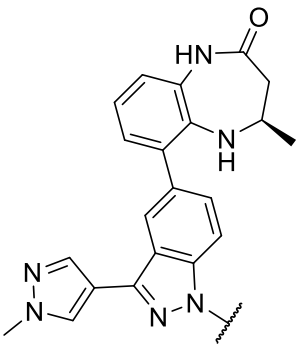
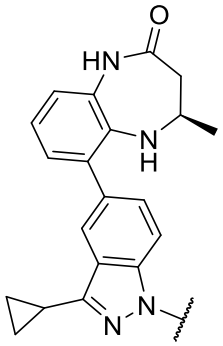
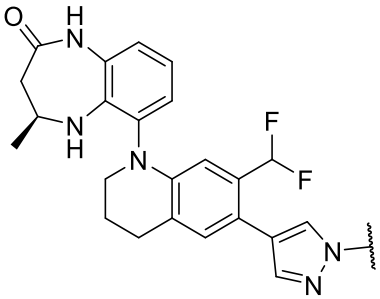
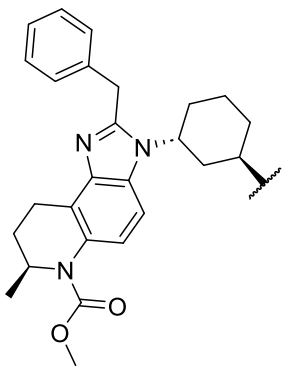


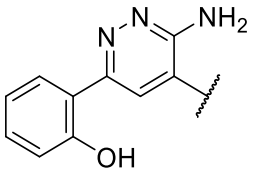
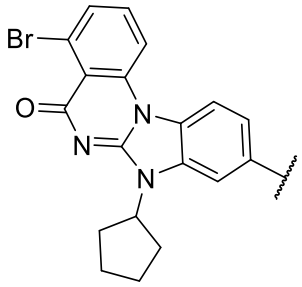
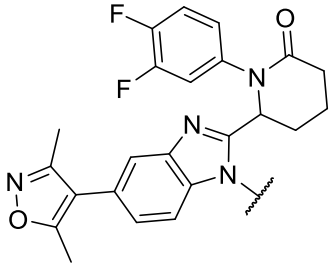
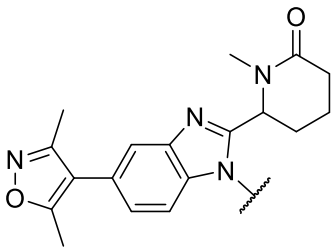
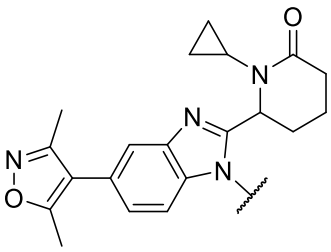
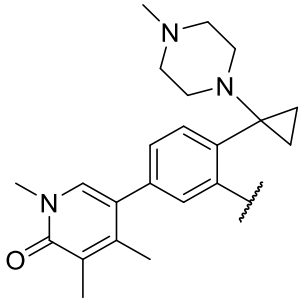
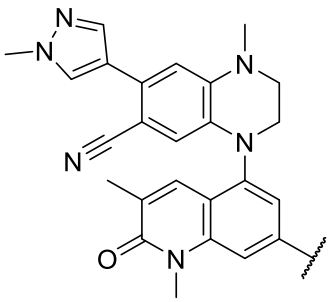
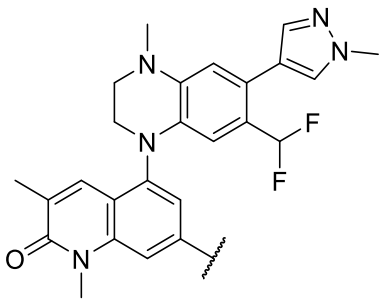
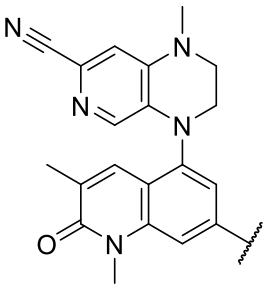
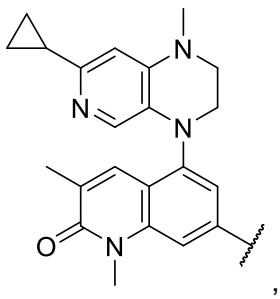
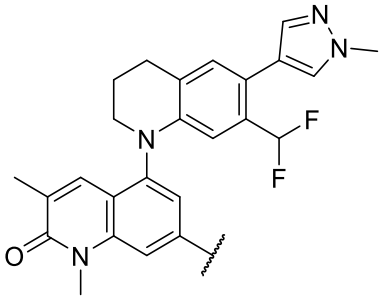
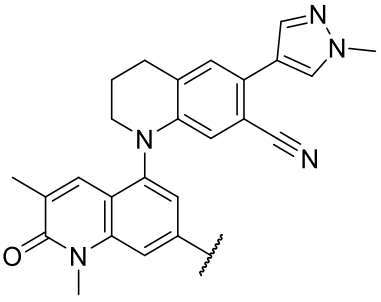
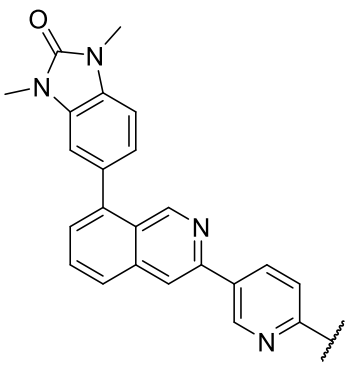
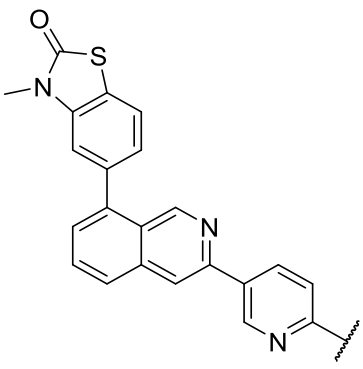
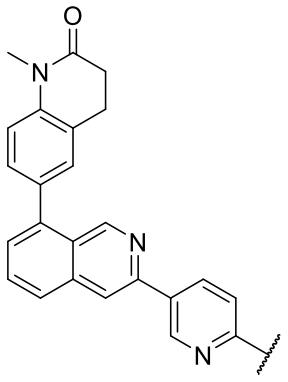


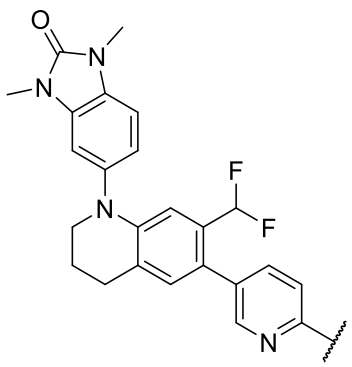
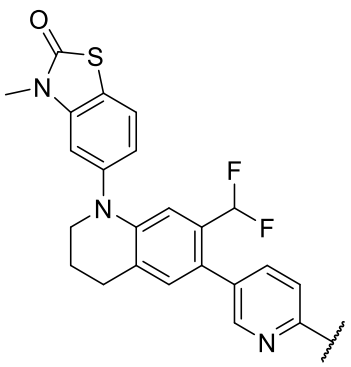
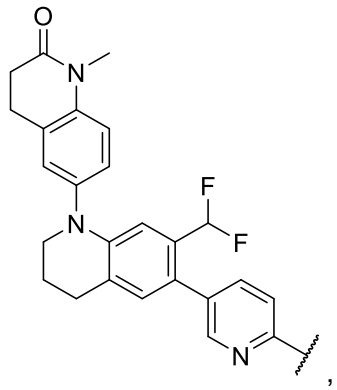
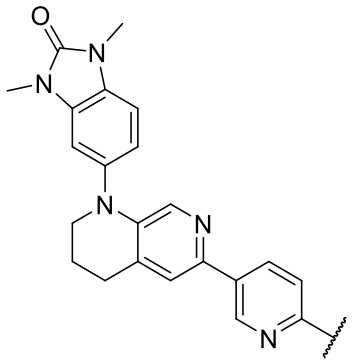
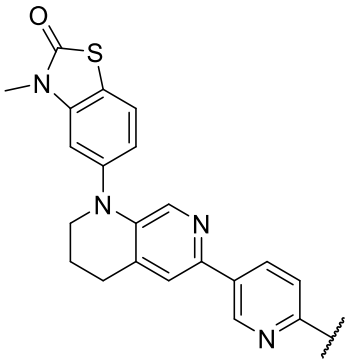
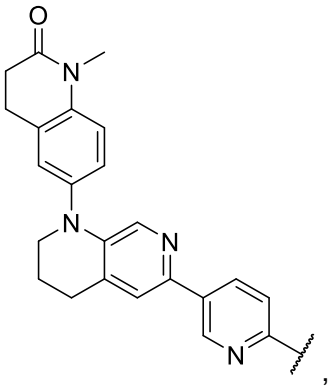






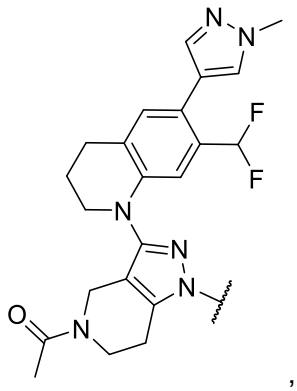
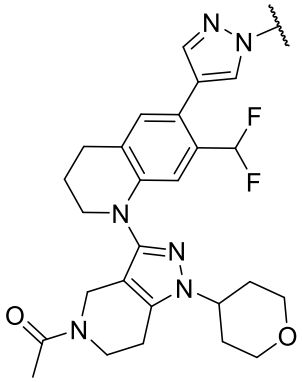
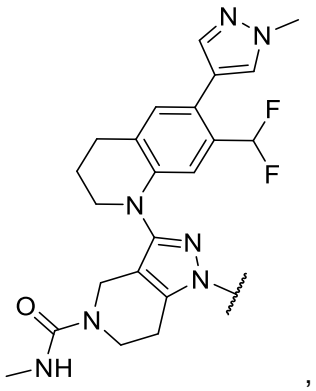
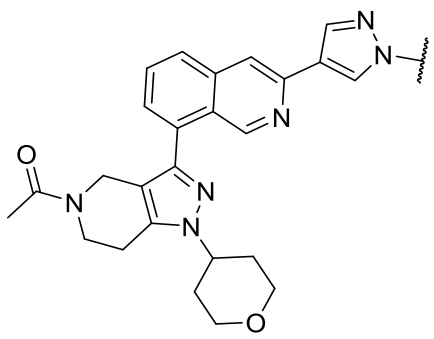
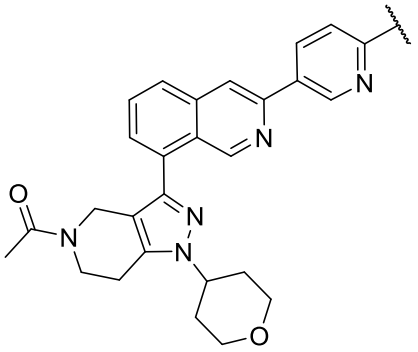


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



,

,

,


, o

,

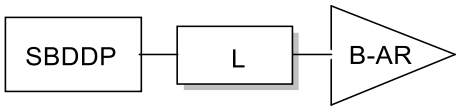
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

[00177] En algunas formas de realización, SB-CBP/p300 tiene una de las siguientes estructuras:


,

,

,

, o

,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

[00178] Forma de realización 1. Un compuesto inhibidor condicional heterobifuncional de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



en donde:

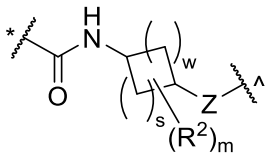
SBDDP es un aglutinante silencioso de una proteína dependiente de la enfermedad (DDP);

L es un ligador opcional; en donde L está unido covalentemente a una posición de SBDDP que está expuesta al solvente cuando SBDDP se une a la DDP;

B-AR es un aglutinante del receptor de andrógenos (AR), en donde B-AR comprende:

1) un grupo principal que ocupa el dominio de unión al ligando (LBD) de AR y está unido covalentemente a una porción central; y

2) una porción de cola opcional unida covalentemente a la porción central; en donde el núcleo comprende un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene la estructura de fórmula (C):



, Fórmula (C);

el grupo principal está unido covalentemente a Z en la posición (^);

la porción de cola opcional comprende un anillo D que está unido covalentemente a la amida (*), en donde el anillo D es un arilo de 5, 6, 8, 9 o 10 miembros o un heteroarilo de 5, 6, 8, 9 o 10 miembros que está opcionalmente sustituido con s R^3;

en donde:

s es 1, 2 o 3; w es 2 o 3;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

Z es -O- o -NR^5-;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^4, $OC(=O)R^4$, -$S(=O)R^4$, -$S(=O)_2R^5$, -$S(=O)_2N(R^5)_2$, -$N(R^5)_2$, -$NR^5C(=O)NR^5$, -$NR^5C(=O)R^4$, -$C(=O)R^5$, -$C(=O)OR^5$, o -$C(=O)N(R^5)_2$; o

dos R^2 en el mismo átomo de carbono se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -OH, -OR^4 o -$N(R^5)_2$.

cada R^4 es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros , arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

o dos R^5 en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido; y

en donde L está unido covalentemente a la porción central en la posición (*) si la porción de cola opcional está ausente, o L está unido covalentemente a la porción de cola si está presente;

en donde DDP y AR se expresan en una célula de interés (COI), y en donde la abundancia relativa de AR en la COI es mayor que la abundancia relativa de la DDP en la COI; o la COI es una célula enferma, y el AR está sobreexpresado, hiperactivo, o tanto sobreexpresado como hiperactivo, o amplificado en la célula enferma en comparación con cuando la COI es una célula no enferma.

[00179] Forma de realización 2. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 6, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la DDP es Ataxia-telangiectasia mutada (ATM), Ataxia telangiectasia y proteína Rad3 relacionada (ATR), quinasa Aurora A (AurkA), AurkB, proteína quinasa relacionada con el ciclo de división celular 7 (CDC7), quinasa de punto de control 1 (CHK1), CHK2, quinasa dependiente de ciclina 1 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, ADN metiltransferasa 1 (DNMT1), exportina 1 (XPO1), histona deacetilasa 1 (HDAC1), HDAC2, HDAC3, el miembro 11 de la familia de la kinesina (KIF11), quinasa de la proteína quinasa activada por mitógeno 1 (MEK1), MEK2, Myc, la proteína 8 regulada negativamente durante el desarrollo expresada en células precursoras neuronales (NEDD8), SMARCA2/4, proteína de unión a CREB (CBP)/p300, proteína 5 que contiene repeticiones WD (WDR5), factor 1 asociado a DDB1 y CUL4 (DCAF1), fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K),

proteína arginina metiltransferasa 5 (PRMT5), subunidad 1 del factor de empalme 3b (SF3B1), WEE1, subunidades del proteasoma 20S, coactivador 1 del receptor de esteroides (SRC1), SRC2 o SRC3.

[00180] Forma de realización 3. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 1 o la forma de realización 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde DDP es Aurora quinasa A (AurkA), quinasa de punto de control 1 (CHK1), CHK2, CDK4, CDK6, Myc, SMARCA2/4, proteína de unión a CREB (CBP)/p300, proteína 5 que contiene repeticiones WD (WDR5), factor 1 asociado a DDB1 y CUL4 (DCAF1), fosfodilinositol-3 quinasa (PI3K) o WEE1.

[00181] Forma de realización 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde DDP es la proteína de unión a CREB (CBP)/p300.

[00182] Forma de realización 5. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 4, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde el SBDDP se une al sitio de unión de la acetil-lisina (KAc) del bromodominio de CBP/p300.

[00183] Forma de realización 6. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 4, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde el SBDDP comprende una porción mimética de acetil-lisina que se une al sitio de unión de acetil-lisina (KAc) del bromodominio de CBP/p300.

[00184] Forma de realización 7. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 6, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

la porción que comprende un mimético de acetil-lisina realiza o imita una interacción de enlace de hidrógeno con Asn1168 en el bolsillo de unión a Asn del bromodominio de CBP, o realiza o imita una interacción de enlace de hidrógeno con Asn1132 en el bolsillo de unión a Asn del bromodominio de p300; y

el grupo principal de B-AR forma enlaces de hidrógeno con las cadenas laterales de Gln 711 y Arg752 del LBD de AR.

[00185] Forma de realización 8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-7, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde: SBDDP comprende además una porción que interactúa con Arg1173 en el bromodominio de CBP o Asn1137 en el bromodominio de p300.

[00186] Forma de realización 9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-8, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde SBDDP comprende además:

1) una porción que ocupa la región del estante lipofílico (LPF) del bromodominio de

CBP/p300; o

2) una porción que ocupa la región del bucle BC del bromodominio de CBP/p300; o

3) tanto 1) como 2).

[00187] Forma de realización 10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 96-98, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende una porción seleccionada de pirrolidonilo, fenilo, piridinilo, piridinilo, triazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, pirazolilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolonilo, quinazolinilo, dihidroquinazolinonilo, imidazo[4,5-c]quinolinilo fusionado a un dimetilisoxazolilo, triazoloftalazinilo, indolizinilo, benzoimidazolilo, isoxazol-indolizinilo, tienodiazepina-indolizinilo, benzodiazepina-indolizinilo, 5-isoxazolilbenzimidazolilo, 6-isoxazolilbenzimidazolilo, 7-isoxazolo-quinolinilo, diazobencilo, triazoloftalazinilo, isoxazoloquinolinilo, 2-tiazolidinonilo, triazolopirimidinilo, tienodiazepinilo, benzodiazepinilo, benzotriazepinilo, triazolobenzodiazepinilo, triazolotienodiazepinilo, triazolotienodiazepinilo e isoxazol-azepinilo.

[00188] Forma de realización 11. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 9 o 10, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde L está unido covalentemente a SBDDP en:

- la porción mimética de acetil-lisina; o
- la porción que ocupa la región del estante lipofílico (LPF) del bromodominio de CBP/p300, si está presente; o
- la porción que ocupa la región del bucle BC del bromodominio de CBP/p300, si está presente;

en donde L está unido covalentemente a SBDDP en una posición que no interfiere con la unión de la porción mimética de acetil-lisina en el sitio de unión de lisina acetilada (KAc) de CBP/p300.

[00189] Forma de realización 12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

el grupo principal de B-AR comprende 4-cianofenilo; 3-fluoro-4-cianofenilo; 3-cloro-4-cianofenilo; 3-metoxi-4-cianofenilo; 3-metil-4-cianofenilo; 3-trifluorometil-4-cianofenilo; 3-trifluorometoxi-4-cianofenilo; 5-fluoro-6-cianopiridin-3-ilo; 5-cloro-6-cianopiridin-3-ilo; 5-metoxi-6-cianopiridin-3-ilo; 5-metil-6-cianopiridin-3-ilo; 5-trifluorometil-6-cianopiridin-3-ilo; 5-trifluorometoxi-6-cianopiridin-3-ilo; [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-ilo; o 3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-ilo; y

cada R^2 es $-CH_3$.

[00190] Forma de realización 13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1 a 12, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la porción mimética de acetil-lisina que se une al sitio de unión de acetil-lisina (KAc) del bromodominio de CBP/p300 comprende:

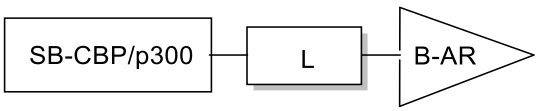
1-(1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etan-1-ona; o N-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxamida; en donde la porción mimética de acetil-lisina comprende opcionalmente además:

1) una porción en la posición 1 del grupo 1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-ilo que ocupa la región del estante lipofílico (LPF) del bromodominio de CBP/p300; o

2) una porción que en la posición 3 del grupo 1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-ilo ocupa la región del bucle BC del bromodominio de CBP/p300; o

3) tanto 1) como 2).

[00191] Forma de realización 14. Un compuesto inhibidor condicional heterobifuncional de fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



en donde:

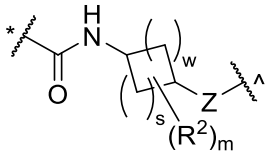
SB-CBP/p300 es un aglutinante silencioso de la proteína de unión a CREB humana (CBP) o de la proteína de unión a E1A humana p300 (p300) (CBP/p300);

L es un ligador opcional; en donde L está unido covalentemente a una posición de SB-CBP/p300 que está expuesta al solvente cuando SB se une a CBP/p300;

El B-AR es un aglutinante del receptor de andrógenos (AR), en donde el B-AR comprende:

1) un grupo principal que ocupa el dominio de unión al ligando (LBD) de AR y está unido covalentemente a una porción central; y

2) una porción de cola opcional unida covalentemente a la porción central; en donde el núcleo comprende un cicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene la estructura de fórmula (C):



, Fórmula (C);

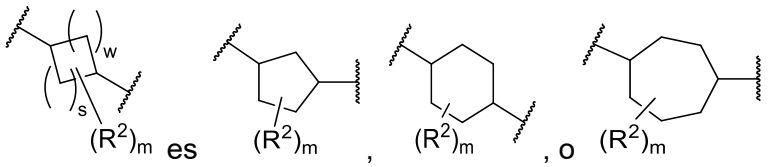
en donde:

s es 1, 2 o 3; w es 2 o 3;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;
el grupo principal está unido covalentemente a Z en la posición (^);
la porción de cola opcional comprende un anillo D que está unido covalentemente a la amida (*), en donde el anillo D es un arilo de 5, 6, 8, 9 o 10 miembros o un heteroarilo de 5, 6, 8, 9 o 10 miembros que está opcionalmente sustituido con s R^3;
Z es -O- o -NR^5-;
cada R^2 es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^4, $OC(=O)R^4$, -$S(=O)R^4$, -$S(=O)_2R^5$, -$S(=O)_2N(R^5)_2$, -$N(R^5)_2$, -$NR^5C(=O)NR^5$, -$NR^5C(=O)R^4$, -$C(=O)R^5$, -$C(=O)OR^5$, o -$C(=O)N(R^5)_2$; o
dos R^2 en el mismo átomo de carbono se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros;
cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -OH, -OR^4 o -$N(R^5)_2$.
cada R^4 es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;
cada R^5 es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros , arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;
o dos R^5 en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N, sustituido o no sustituido; y
en donde L está unido covalentemente a la porción central en la posición (*) si la porción de cola opcional está ausente, o L está unido covalentemente a la porción de cola si está presente.

[00192] Forma de realización 15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-11 o 14, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde: el grupo principal de B-AR forma enlaces de hidrógeno con las cadenas laterales de Gln 711 y Arg752 del LBD de AR.

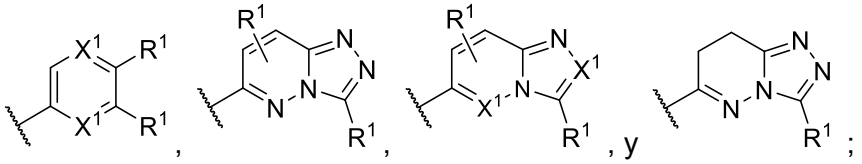
[00193] Forma de realización 16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-11 o 14, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:



es , , o ;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, o $-CF_3$.

[00194] Forma de realización 17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-11 o 14, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde B-AR comprende un grupo principal y un núcleo opcional, en donde el grupo principal se selecciona de:

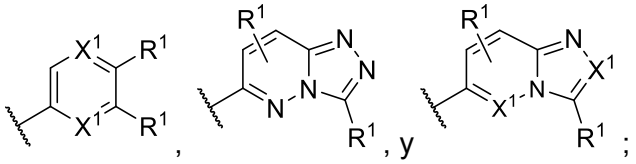


, , , y ;

cada X^1 es independientemente $-CR^1-$ o -N-;

cada R^1 es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^4$, $OC(=O)R^4$, $-OC(=O)N(R^5)_2$, $-OC(=O)OR^5$, $-OC(=O)NR^5$, -SH, $-SR^4$, $-S(=O)R^4$, $-S(=O)_2R^5$, $-S(=O)_2OR^4$, $-S(=O)_2N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-NR^5C(=O)NR^5$, $-NR^5C(=O)R^4$, $-NR^5C(=O)OR^5$, $-NR^5S(=O)_2R^5$, $-C(=O)R^5$, $-C(=O)OR^5$, o $-C(=O)N(R^5)_2$.

[00195] Forma de realización 18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-11 o 14, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde B-AR comprende un grupo principal y un núcleo opcional, en donde el grupo principal se selecciona de:



, , y ;

un X^1 es $-CR^1-$ y el otro X^1 es $-CR^1-$ o -N-;

cada R^1 es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCH_2CH_3$, -CN, $-C(=O)NH_2$ $-C(=O)NH(CH_3)$ o $-C(=O)NH(CD_3)$.

[00196] Forma de realización 19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-11 o 14, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde B-AR comprende un grupo principal y un núcleo opcional, en donde el grupo principal se selecciona de:

cada X^1 es independientemente $-CR^1-$ o -N-;

R^{1a} es -CN, $-NO_2$, $-C(=O)R^5$, $-C(=O)OR^5$, o $-C(=O)N(R^5)_2$;

R^{1b} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, -CN, -OH, $-OR^4$ o $-SR^4$;

R^{1c} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo o -CN;

cada R^1 es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, -CN, -OH o $-OR^4$;

cada R^4 es independientemente C_1-C_4alquilo, o C_1-C_4fluoroalquilo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4fluoroalquilo.

[00197] Forma de realización 20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-11 o 14, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde B-AR comprende un grupo principal y un núcleo opcional, en donde el grupo principal se selecciona de:

un X^1 es $-CR^1-$ y el otro X^1 es $-CR^1-$ o -N-;

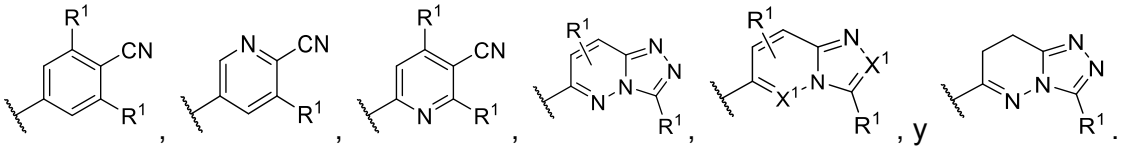
R^{1a} es -CN, $-NO_2$, $-C(=O)NH_2$ o $-C(=O)NH(CH_3)$;

R^{1b} es hidrógeno, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o -CN;

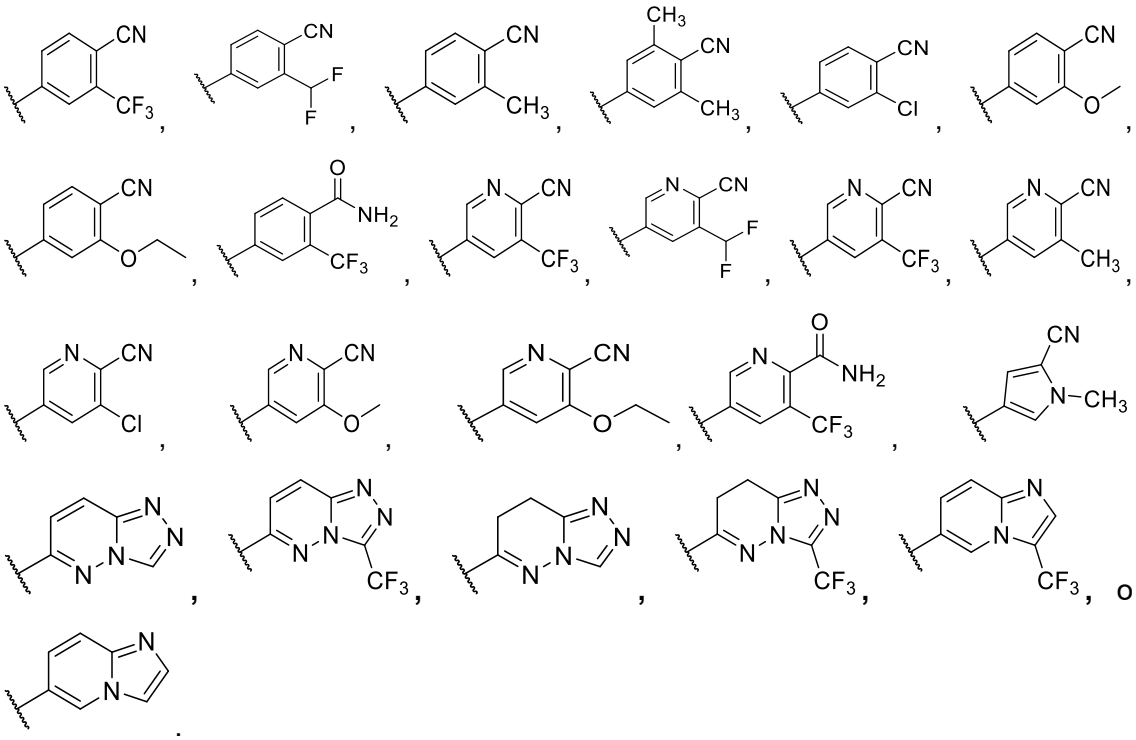
cada R^{1c} es hidrógeno, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ o $-CF_3$;

cada R^1 es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_3$ o $-OCH_2CH_3$.

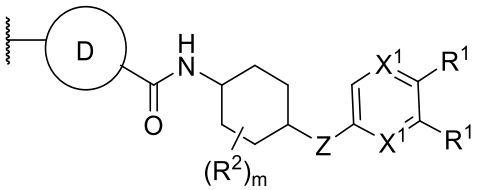
[00198] Forma de realización 21. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-11, 14 o 20, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde B-AR comprende un grupo principal y un núcleo opcional, en donde el grupo principal se selecciona de:



[00199] Forma de realización 22. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-11 o 14, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde B-AR comprende un grupo principal y un núcleo opcional, en donde el grupo principal se selecciona de:



[00200] Forma de realización 23. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-11 o 14-20, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde B-AR tiene la estructura de fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (IIa)

en donde:

cada X^1 es independientemente $-CR^1-$ o -N-;

Z es -O- o $-NR^5-$;

cada R^1 es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, -

CF_3, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, -CN, $-C(=O)NH_2$ o $-C(=O)NH(CH_3)$;

cada R^2 es C_1-C_6alquilo;

el anillo D es un arilo de 5, 6, 8, 9 o 10 miembros o un heteroarilo de 5, 6, 8, 9 o 10 miembros que está opcionalmente sustituido con s R^3;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -OH, $-OR^4$ o $-N(R^5)_2$;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

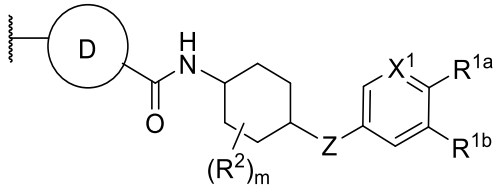
s es 1, 2 o 3.

[00201] Forma de realización 24. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 23, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:

un X^1 es $-CR^1-$ y el otro X^1 es $-CR^1-$ o -N-;

cada R^2 es $-CH_3$.

[00202] Forma de realización 25. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-11 o 14-20, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde B-AR tiene la estructura de fórmula (IIIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (IIIa)

en donde:

X^1 es $-CR^1-$ o -N-;

Z es -O- o $-NR^5-$;

R^{1a} es -CN, $-NO_2$, $-C(=O)R^5$, $-C(=O)OR^5$, o $-C(=O)N(R^5)_2$;

R^{1b} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, -CN, -OH o $-OR^4$;

R^1 es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, -CN, -OH o $-OR^4$;

cada R^2 es $-CH_3$;

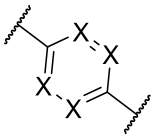
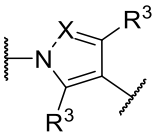
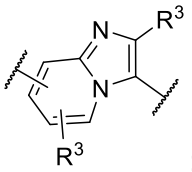
el anillo D es un arilo de 5, 6, 8, 9 o 10 miembros o un heteroarilo de 5, 6, 8, 9 o 10 miembros que está opcionalmente sustituido con s R^3;

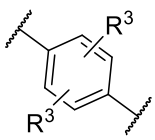
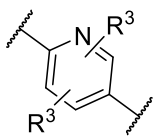
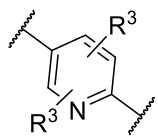
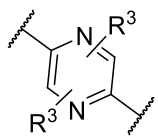
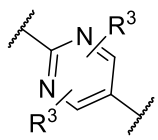
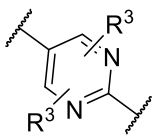
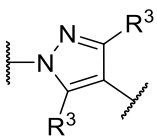
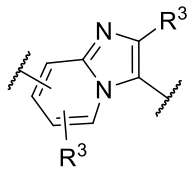
cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_4fluoroalquilo, -CN, -OH, $-OR^4$ o $-N(R^5)_2$;

cada R^4 es independientemente C_1-C_4alquilo, o C_1-C_4fluoroalquilo;

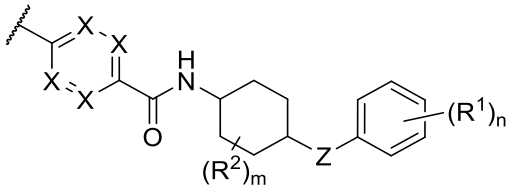
cada R^5 es independientemente hidrógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4fluoroalquilo.

[00203] Forma de realización 26. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 23-25, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo D es fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, triazolilo y tetrazolilo, en donde cada anillo D está opcionalmente sustituido con s R^3.

[00204] Forma de realización 27. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 23-25, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo D es  ,  o  ; y cada X es independientemente -CR^3- o -N-.

[00205] Forma de realización 28. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 23-25, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo D es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

[00206] Forma de realización 29. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-11 o 14-20, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde B-AR tiene la estructura de fórmula (IVa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (IVa)

en donde:

cada X es independientemente -CR^3- o -N-;

Z es -O- o -NR^5-;

n es 2 y un R^1 es halógeno, -CH_3, -OCH_3 o -CF_3, y el otro R^1 es -CN;

cada R^2 es -CH_3;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_4fluoroalquilo, -CN, -OH, -OR^4 o -$N(R^5)_2$;

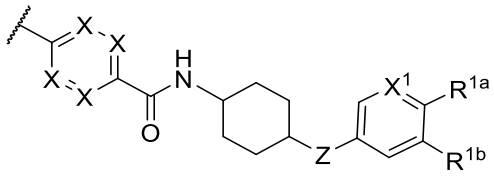
cada R^4 es independientemente C_1-C_4alquilo, o C_1-C_4fluoroalquilo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4fluoroalquilo.

[00207] Forma de realización 30. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 20, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

un R^1 es -Cl, -CH_3, -OCH_3, o -CF_3, y el otro R^1 es -CN.

[00208] Forma de realización 31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-11 o 14-20, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde B-AR tiene la estructura de fórmula (Va), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula (Va)

en donde:

cada X es independientemente -CR^3- o -N-;

Z es -O- o -NR^5-;

X^1 es -CR^1- o -N-;

R^{1a} es -CN;

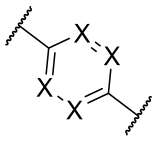
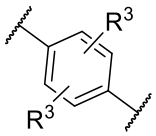
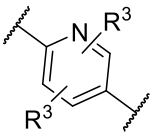
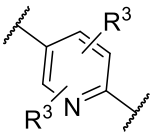
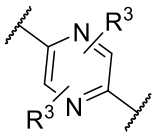
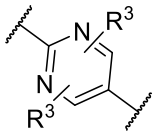
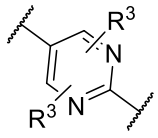
R^{1b} es hidrógeno, F, Cl, Br, I, -CH_3, -CH_2CH_3, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -OH, -OCF_3, -OCH_3, o -CN;

R^1 es hidrógeno, F, Cl, Br, I, -CH_3, -CH_2CH_3, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CH_2CF_3, -OH, -OCF_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3 o -OCH_2CF_3;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -OH, -OR^4 o -$N(R^5)_2$;

cada R^4 es C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido independientemente, o C_1-C_6fluoroalquilo;

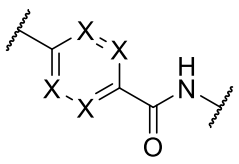
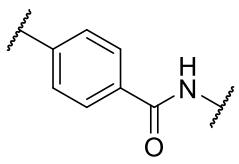
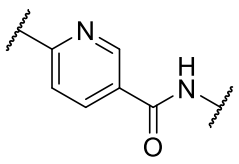
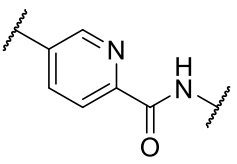
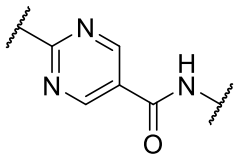
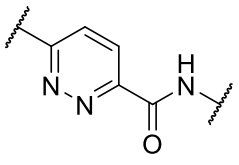
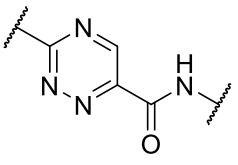
cada R^5 es independientemente hidrógeno o C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo.

[00209] Forma de realización 32. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 29-31, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde  es  ,  ,  ,  ,  , o  .

[00210] Forma de realización 33. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-32, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

cada R^3 es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, -CN, $-C(=O)NH_2$, o $-C(=O)NH(CH_3)$.

[00211] Forma de realización 34. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 29-33, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

 es  ,  ,  ,  ,  , o  .

[00212] Forma de realización 35. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-11 o 14, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde el grupo principal y el núcleo de B-AR es:

N-(4-(3-fluoro-4-cianofenoxi)ciclohexil)acetamida-*;

N-(4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)acetamida-*;

N-(4-(3-metoxi-4-cianofenoxi)ciclohexil)acetamida-*;

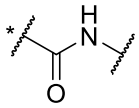
N-(4-(3-metil-4-cianofenoxi)ciclohexil)acetamida-*;

N-(4-(3-trifluorometil-4-cianofenoxi)ciclohexil)acetamida-*;

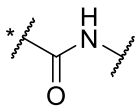
N-(4-(3-trifluorometoxi-4-cianofenoxi)ciclohexil)acetamida-*;

N-(4-((5-fluoro-6-cianopiridin-3-il)oxi)ciclohexil)acetamida-*;

N-(4-((5-cloro-6-cianopiridin-3-il)oxi)ciclohexil)acetamida-*;
N-(4-((5-metoxi-6-cianopiridin-3-il)oxi)ciclohexil)acetamida-*;
N-(4-((5-metil -6-cianopiridin-3-il)oxi)ciclohexil)acetamida-*;
N-(4-((5-trifluorometil-6-cianopiridin-3-il)oxi)ciclohexil)acetamida-*; o
N-(4-((5-trifluorometoxi-6-cianopiridin-3-il)oxi)ciclohexil)-2,2,4,4-tetrametilciclobutil)acetamida-*;

en donde la acetamida-* es  .

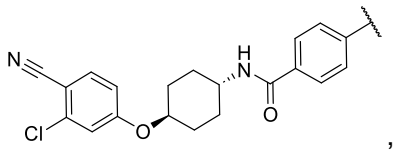
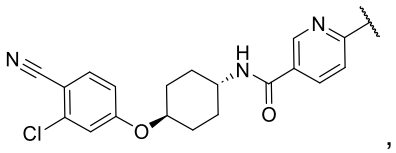
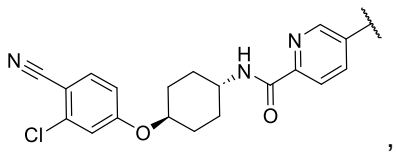
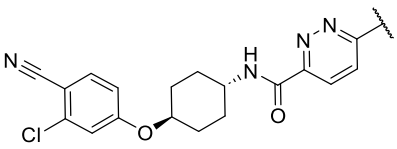
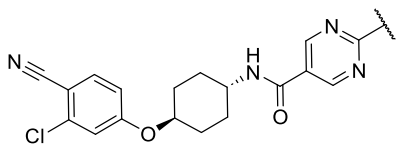
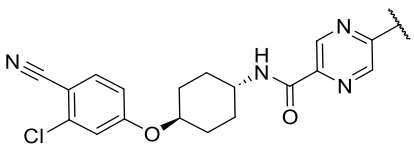
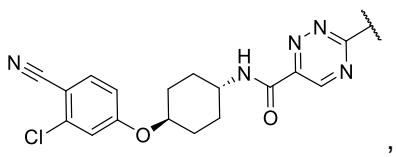
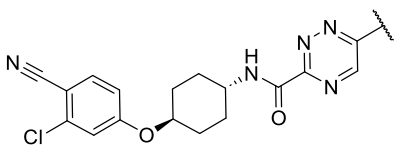
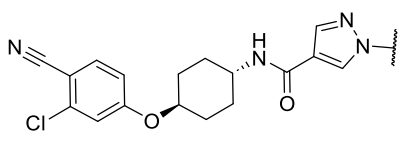
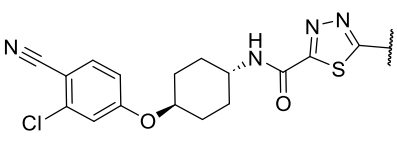
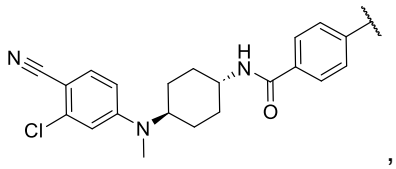
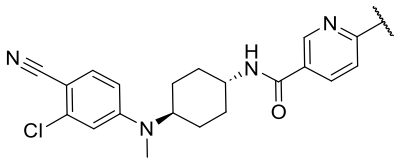
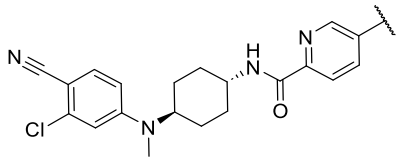
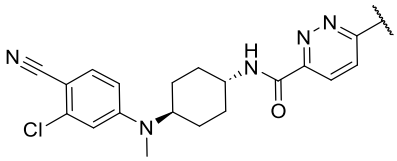
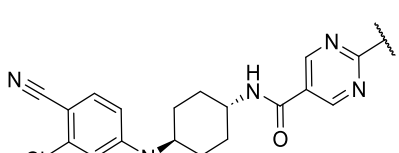
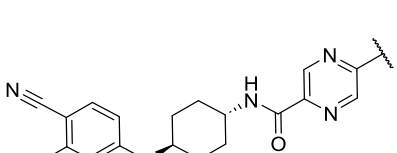
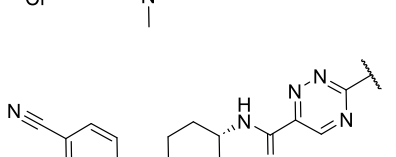
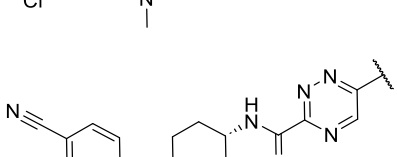
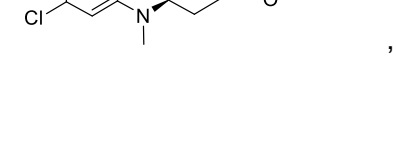
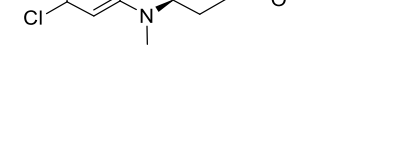
[00213] Forma de realización 36. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-11 o 14, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde el grupo principal y el núcleo de B-AR es:
N-(4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil)acetamida-*;
N-(4-(3-metoxi-4-cianofenoxi)ciclohexil)acetamida-*;
N-(4-(3-metil-4-cianofenoxi)ciclohexil)acetamida-*; o
N-(4-(3-trifluorometil-4-cianofenoxi)ciclohexil)acetamida-*;

en donde la acetamida-* es  .

[00214] Forma de realización 37. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 35 o 36, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde B-AR comprende además una porción de cola que está unida covalentemente a la posición (*), en donde la porción de cola es un anillo D que es fenilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, naftilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indazolilo o benzotriazolilo; en donde el anillo D está opcionalmente sustituido con s R^3; s es 1, 2 o 3;
cada R^3 es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, -CN, $-C(=O)NH_2$, o $-C(=O)NH(CH_3)$.

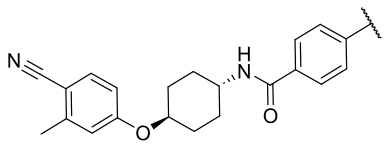
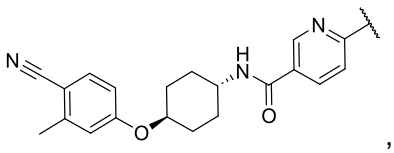
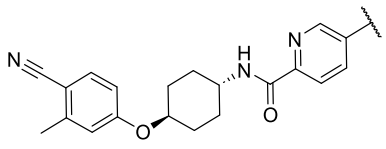
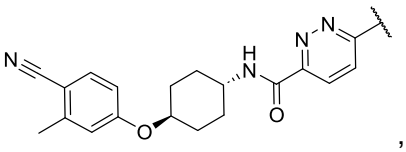
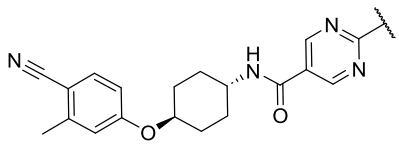
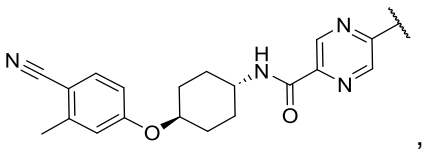
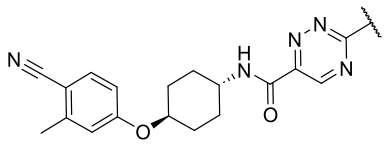
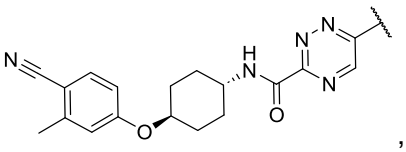
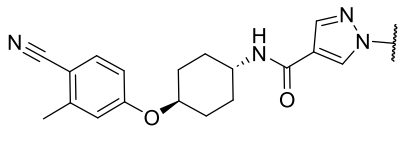
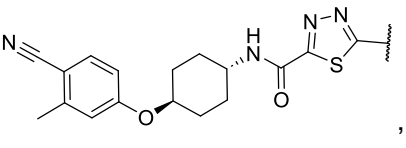
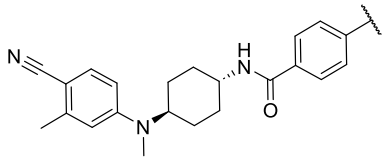
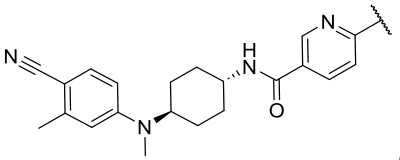
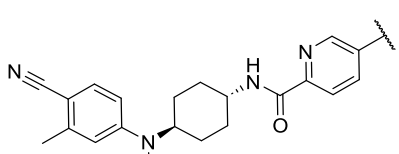
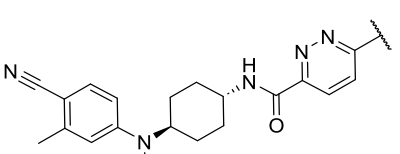
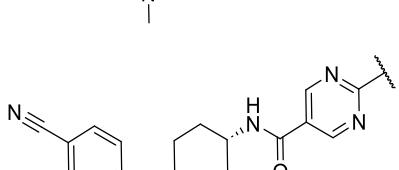
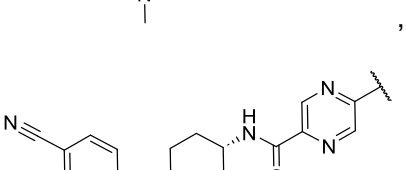
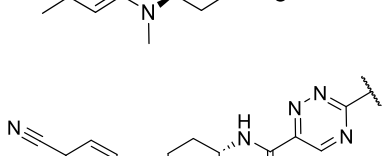
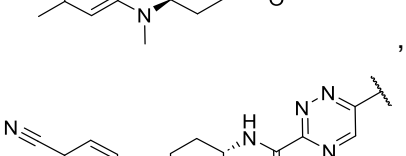
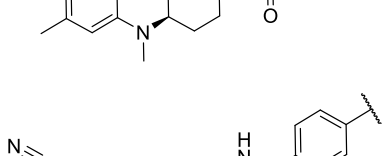
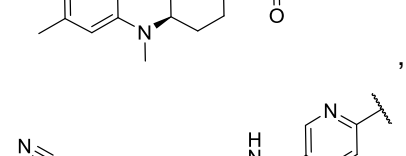
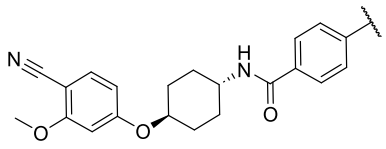
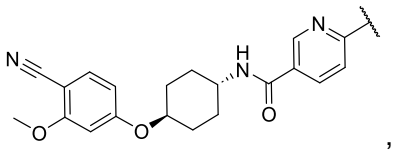
[00215] Forma de realización 38. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 35 o 36, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde el anillo D es fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o triazinilo; en donde el anillo D está opcionalmente sustituido con s R^3; s es 1, 2 o 3;
cada R^3 es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o -CN.

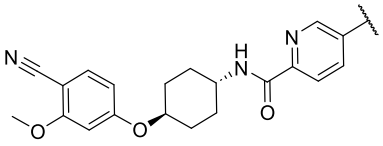
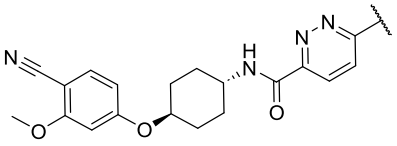
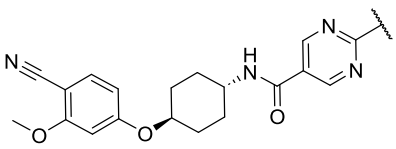
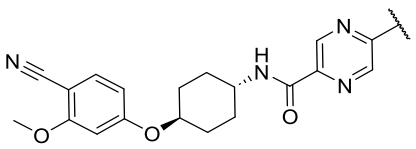
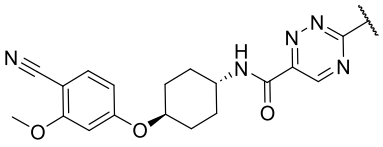
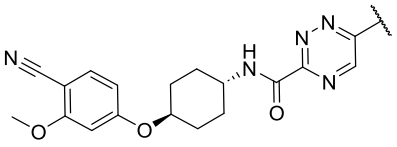
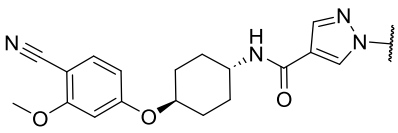
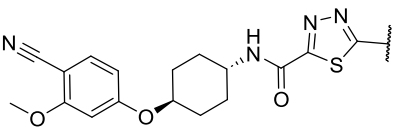
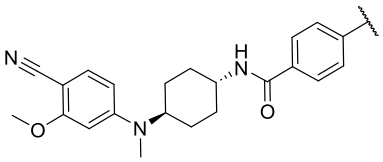
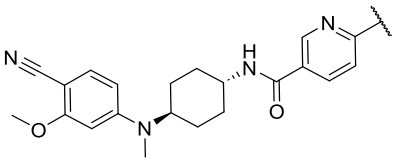
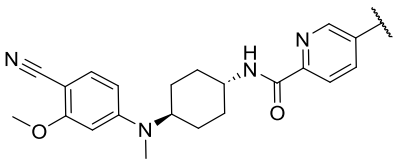
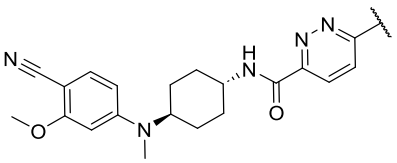
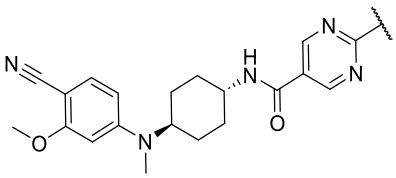
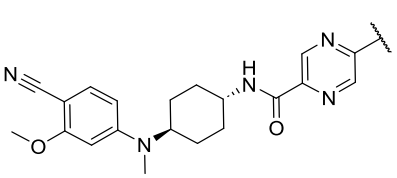
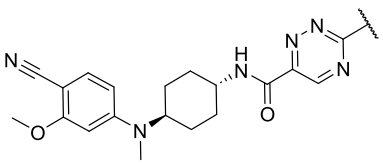
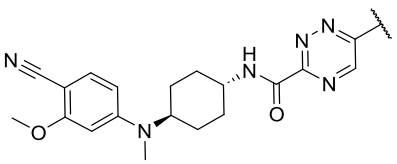
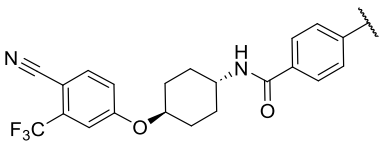
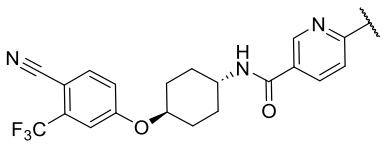
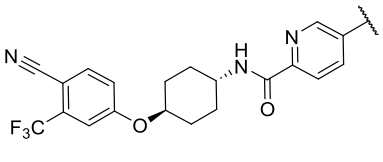
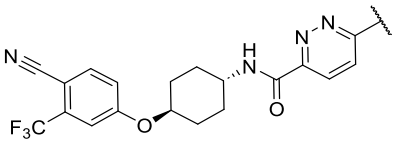
[00216] Forma de realización 39. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 1-11 o 14, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde B-AR tiene una de las siguientes estructuras:

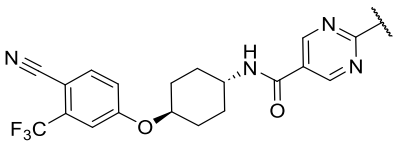
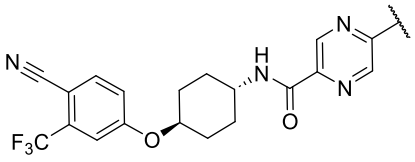
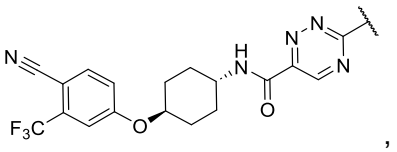
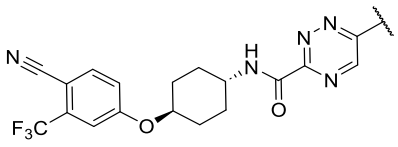
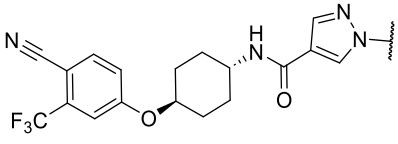
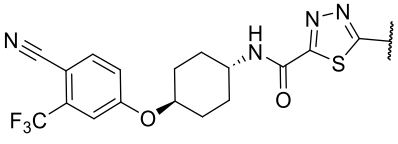
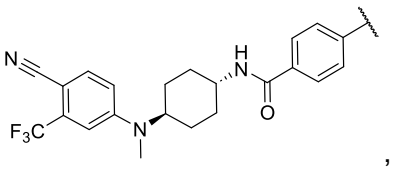
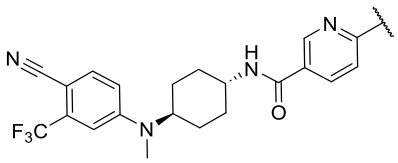
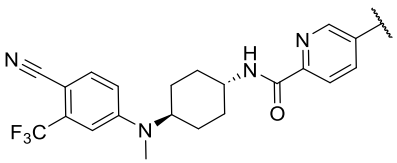
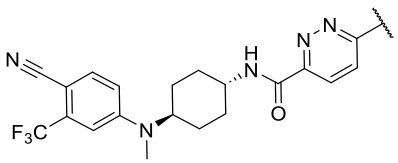
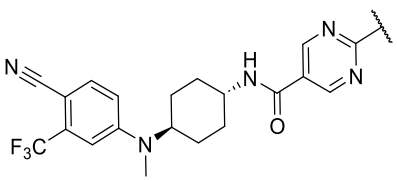
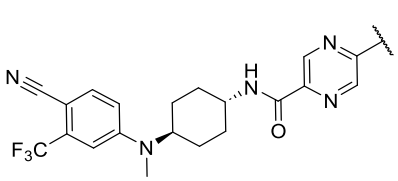
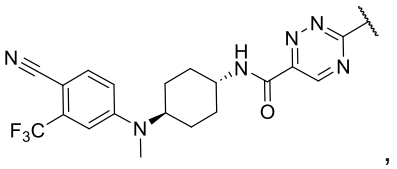
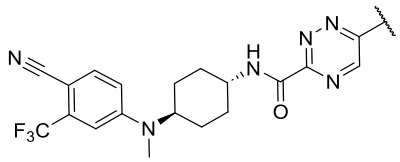
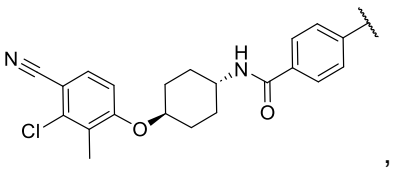
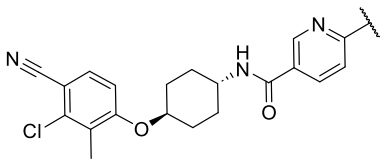
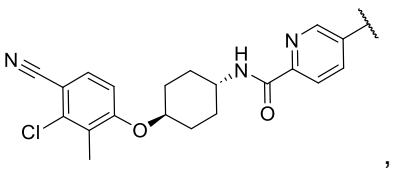
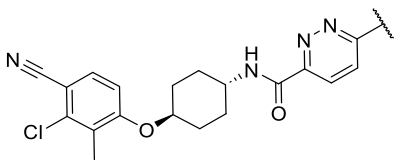

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

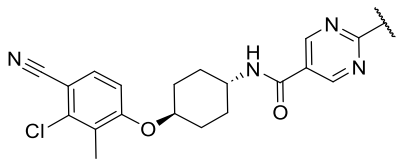
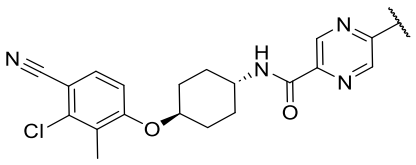
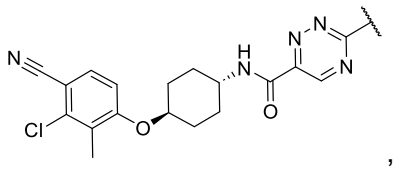
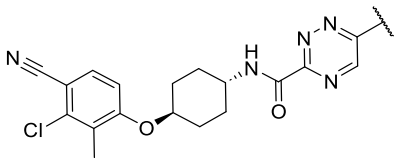
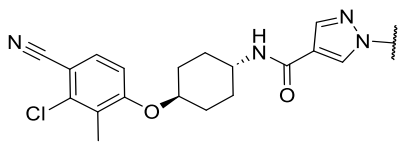
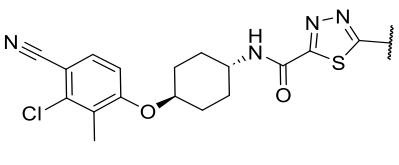
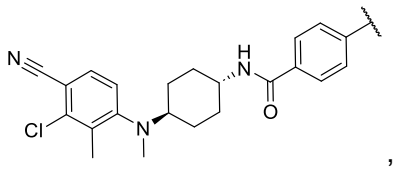
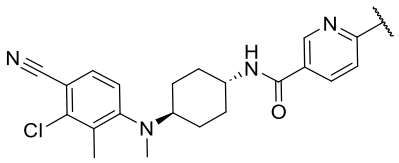
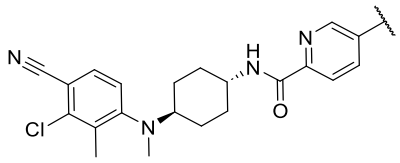
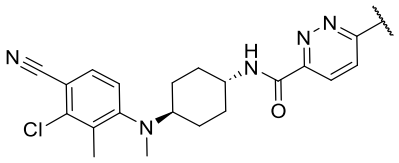
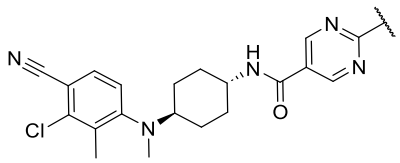
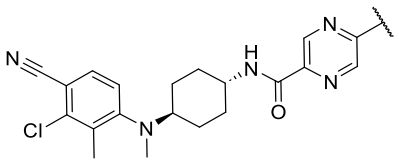
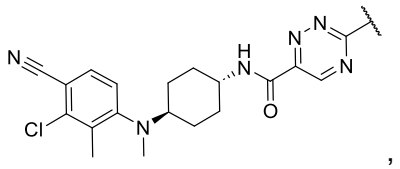
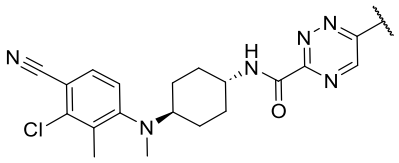
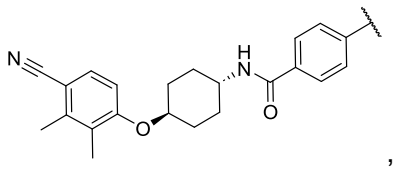
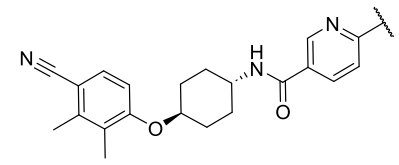
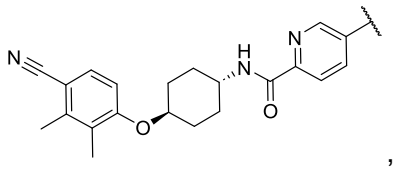
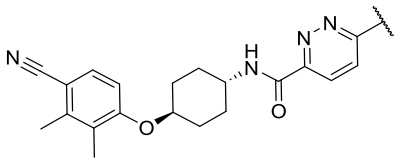
,

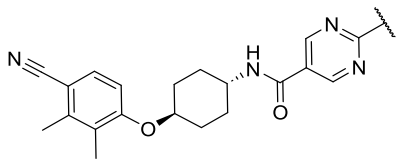
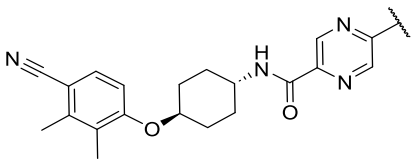
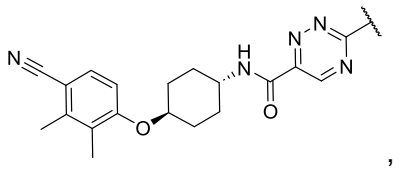
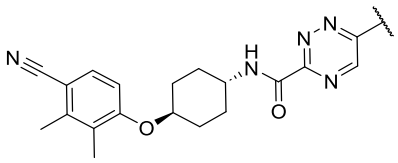
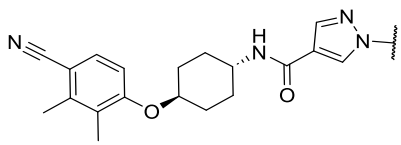
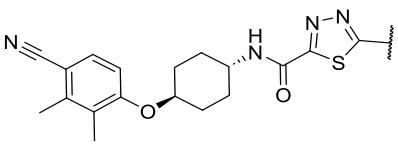
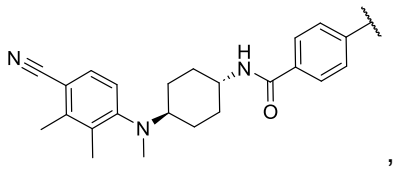
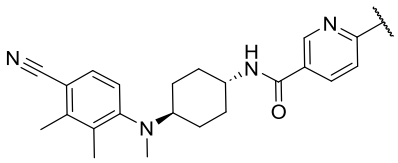
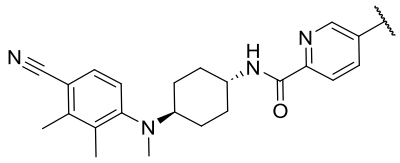
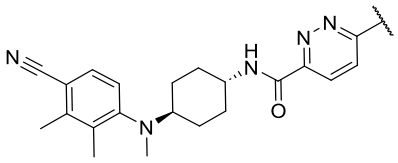
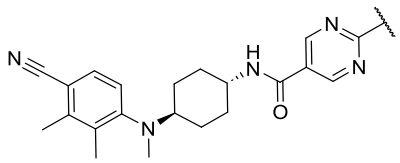
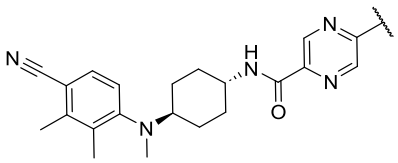
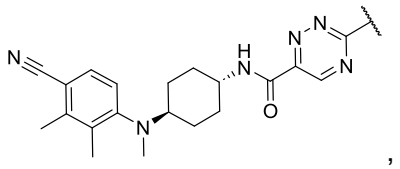
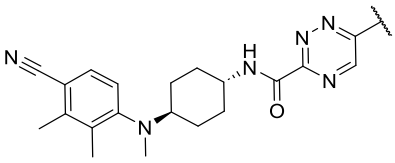
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, o

.

[00217] Forma de realización 39a. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 39, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde B-AR tiene una de las siguientes estructuras de acuerdo con la forma de realización 39, en donde es haluro. es haluro.

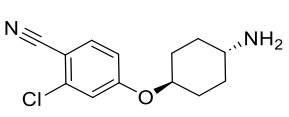
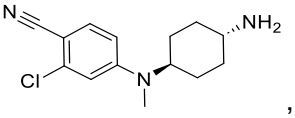
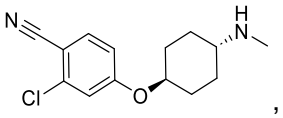
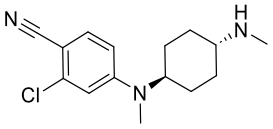
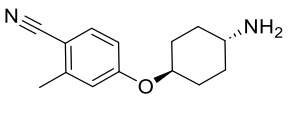
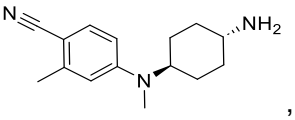
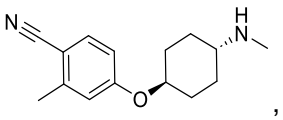
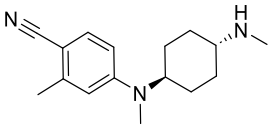
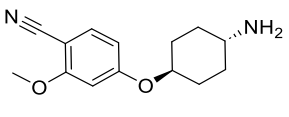
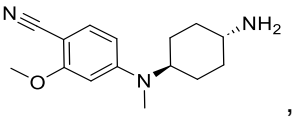
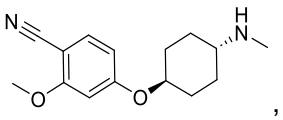
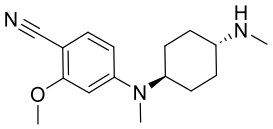
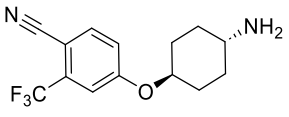
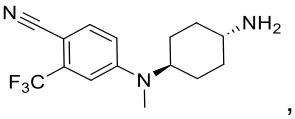
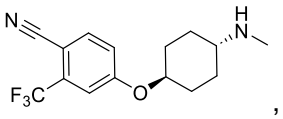
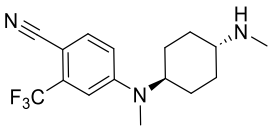
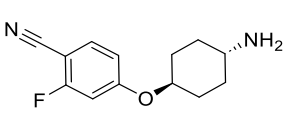
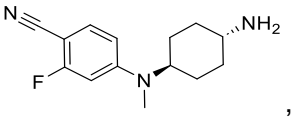
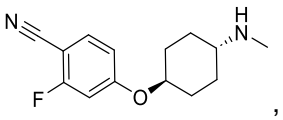
[00218] Forma de realización 39b. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 39a, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde B-AR tiene una de las siguientes estructuras de acuerdo con la forma de realización 39a, en donde es Cl, Br o I.

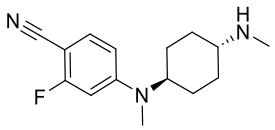
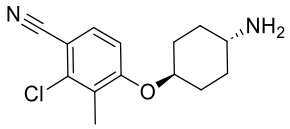
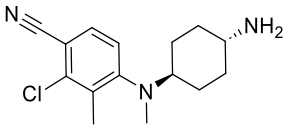
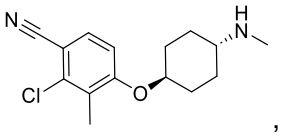
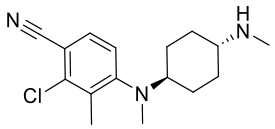
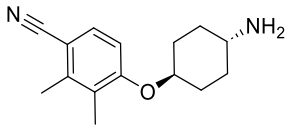
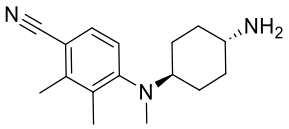
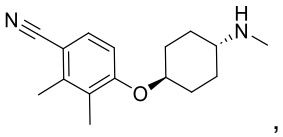
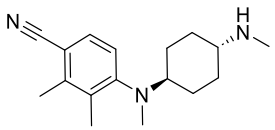
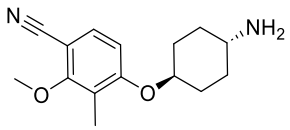
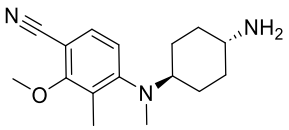
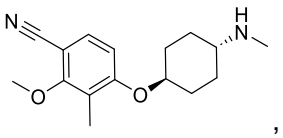
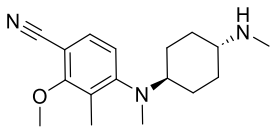
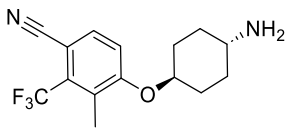
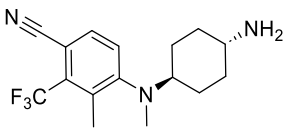
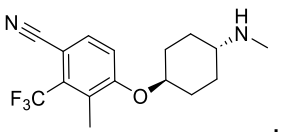
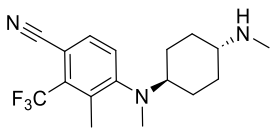
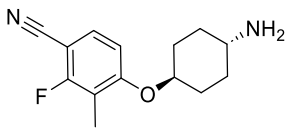
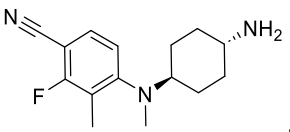
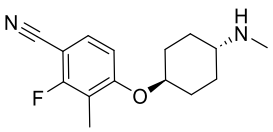
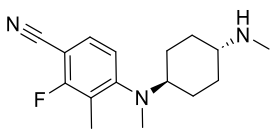
[00219] Forma de realización 39c. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 39a, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde B-

AR tiene una de las siguientes estructuras de acuerdo con la forma de realización 39a, en donde es Cl.

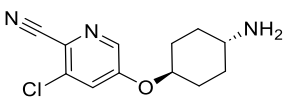
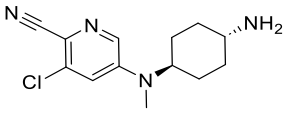
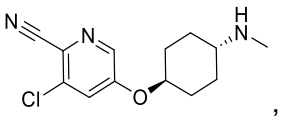
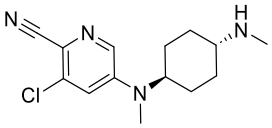
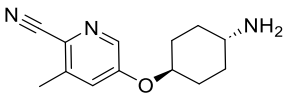
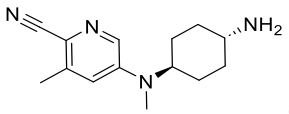
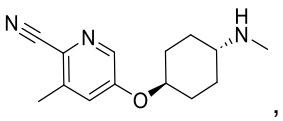
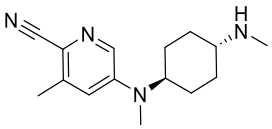
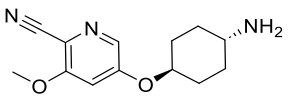
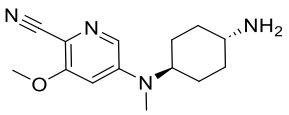
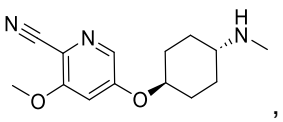
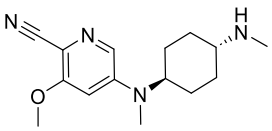
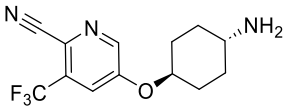
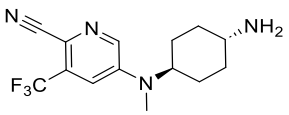
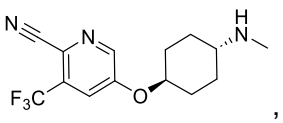
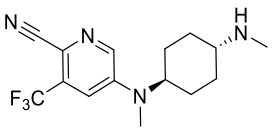
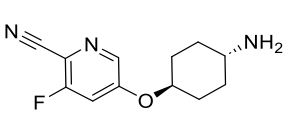
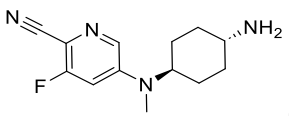
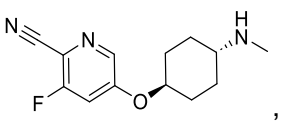
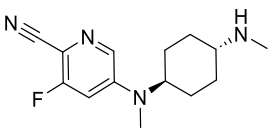
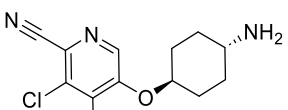
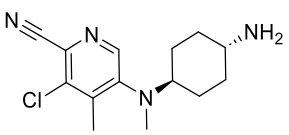
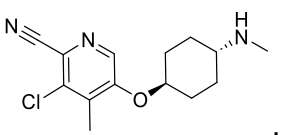
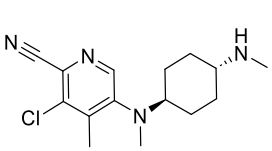
[00220] Forma de realización 39d. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 39a, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde B-AR tiene una de las siguientes estructuras de acuerdo con la forma de realización 39a, en donde es H.

[00221] Forma de realización 39e. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, que tiene una de las siguientes estructuras:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, o

.

[00222] Forma de realización 39f. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, que tiene una de las siguientes estructuras:

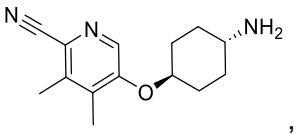
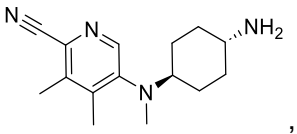
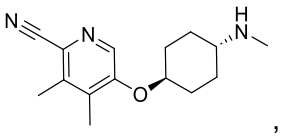
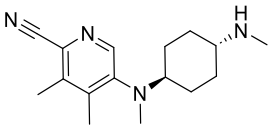
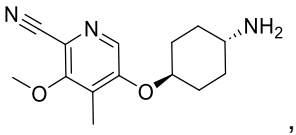
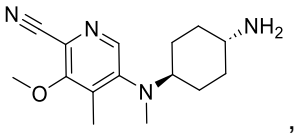
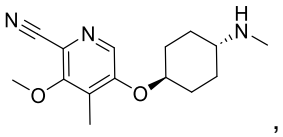
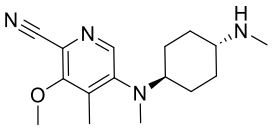
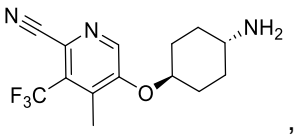
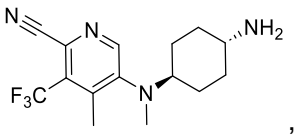
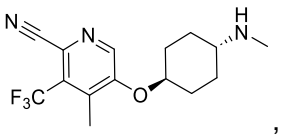
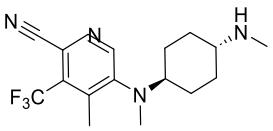
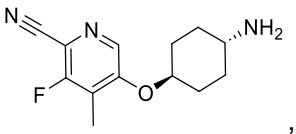
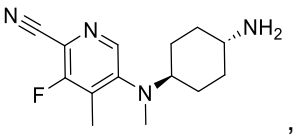
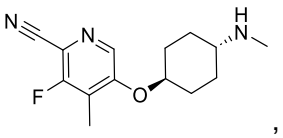
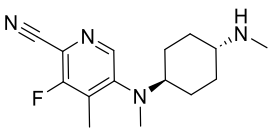

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
o

.

[00223] Forma de realización 40. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 14-39, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde SB-CBP/p300 se une al sitio de unión de acetil-lisina (KAc) del bromodominio de CBP/p300.

[00224] Forma de realización 41. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 14-39, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde SB-CBP/p300 comprende una porción mimética de acetil-lisina que se une al sitio de unión de acetil-lisina (KAc) del bromodominio de CBP/p300.

[00225] Forma de realización 42. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 41, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde L está unido covalentemente en una posición de a) que está expuesta al solvente cuando a) se une

al sitio de unión de KAc del bromodominio de CBP/p300.

[00226] Forma de realización 43. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 41, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la porción que comprende un mimético de acetil-lisina realiza o imita una interacción de enlace de hidrógeno con Asn1168 en el bolsillo de unión a Asn del bromodominio de CBP, o realiza o imita una interacción de enlace de hidrógeno con Asn1132 en el bolsillo de unión a Asn del bromodominio de p300; y el grupo principal de B-AR forma enlaces de hidrógeno con las cadenas laterales de Gln 711 y Arg 752 del LBD de AR.

[00227] Forma de realización 44. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 14-43, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde SB-CBP/p300 comprende además una porción que interactúa con Arg1173 en el bromodominio de CBP o Asn1137 en el bromodominio de p300.

[00228] Forma de realización 45. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 14-44, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde SB-CBP/p300 comprende además:

1) una porción que ocupa la región del estante lipofílico (LPF) del bromodominio de CBP/p300; o

2) una porción que ocupa la región del bucle BC del bromodominio de CBP/p300; o

3) tanto 1) como 2).

[00229] Forma de realización 46. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 41-45, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende una porción seleccionada de pirrolidonilo, fenilo, piridinilo, piridinilo, triazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, pirazolilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinazolonilo, quinazolinilo, dihidroquinazolinonilo, imidazo[4,5-c]quinolinilo fusionado a un dimetilisoxazolilo, triazoloftalazinilo, indolizinilo, benzoimidazolilo, isoxazol-indolizinilo, tienodiazepina-indolizinilo, benzodiazepina-indolizinilo, 5-isoxazolilbenzimidazolilo, 6-isoxazolilbenzimidazolilo, 7-isoxazolo-quinolinilo, diazobencilo, triazoloftalazinilo, isoxazoloquinolinilo, 2-tiazolidinonilo, triazolopirimidinilo, tienodiazepinilo, benzodiazepinilo, benzotriazepinilo, triazolobenzodiazepinilo, triazolotienodiazepinilo, triazolotienodiazepinilo e isoxazol-azepinilo.

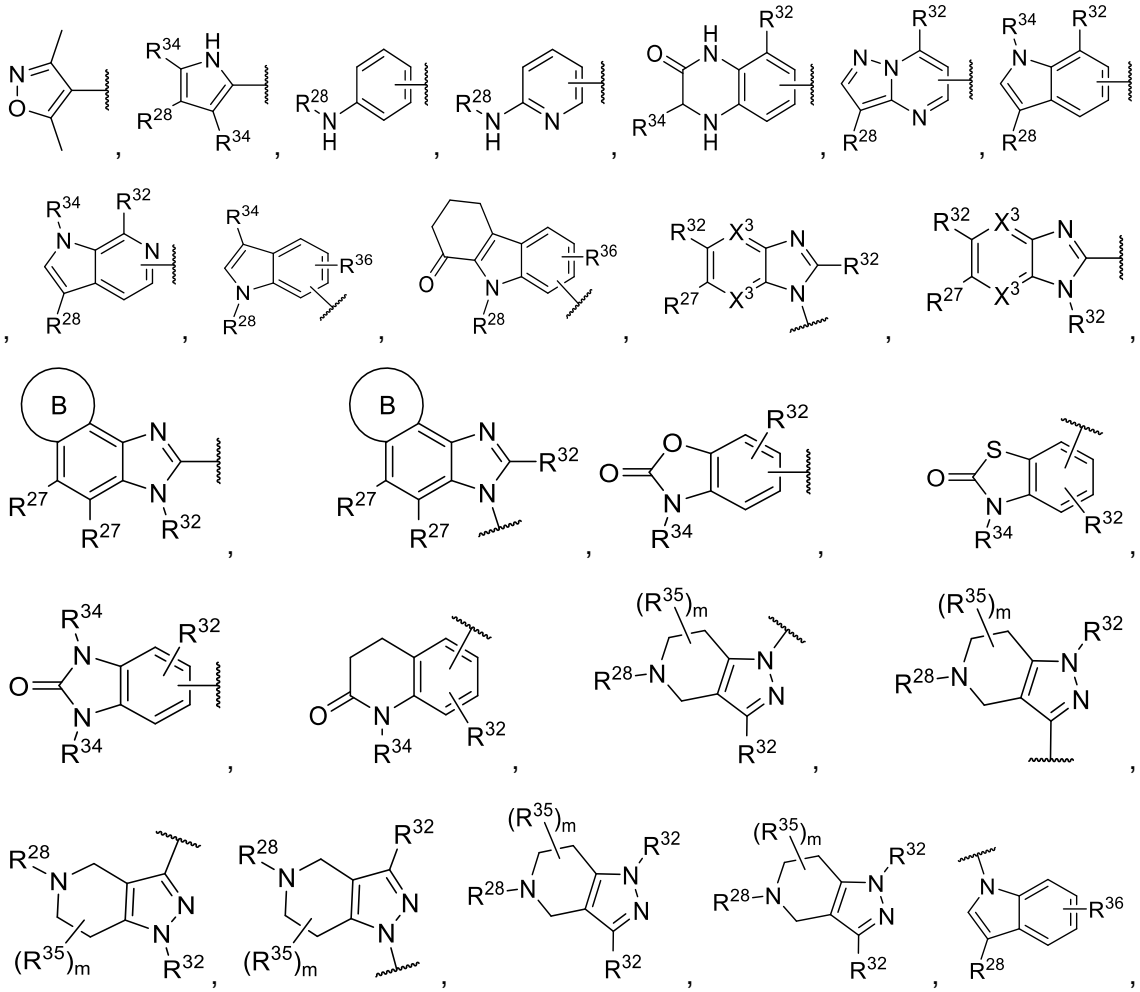
[00230] Forma de realización 47. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 45 o 46, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde L está unido covalentemente a SB-CBP/p300 en:

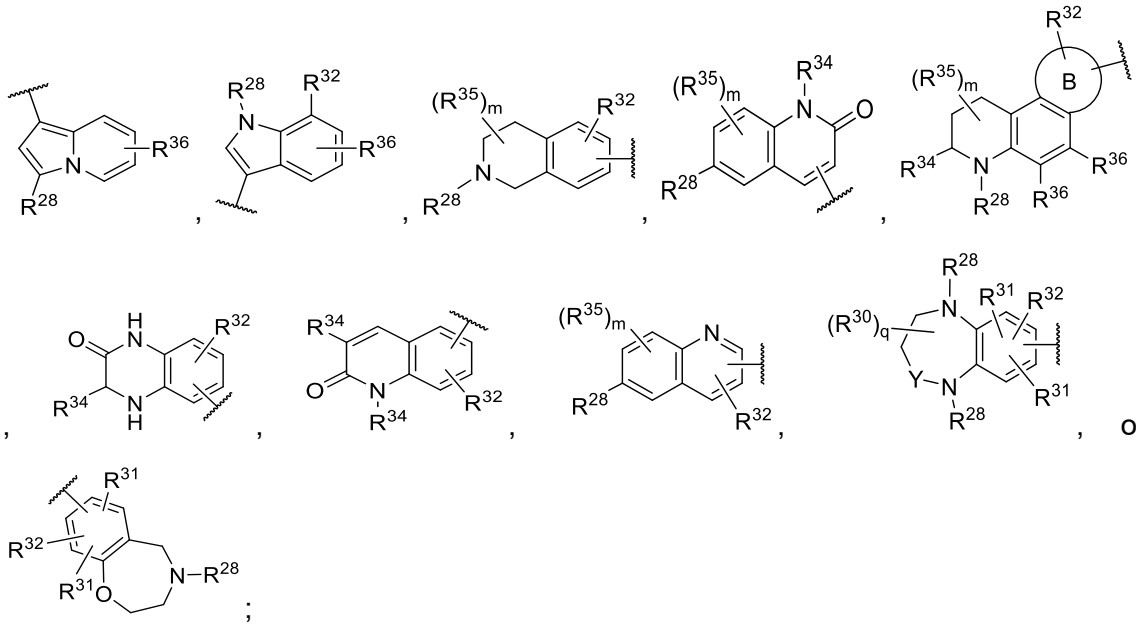
- la porción mimética de acetil-lisina; o

- la porción que ocupa la región del estante lipofílico (LPF) del bromodominio de CBP/p300, si está presente; o
- la porción que ocupa la región del bucle BC del bromodominio de CBP/p300, si está presente;

en donde L está unido covalentemente a SB-p300/CBP en una posición que no interfiere con la unión de la porción mimética de acetil-lisina en el sitio de unión de lisina acetilada (KAc) de CBP/p300.

[00231] Forma de realización 48. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-47, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende una porción seleccionada de:





cada R^{32} es independientemente una porción opcional que ocupa la región del estante lipofílico (LPF) del bromodominio de CBP/p300;

o cada R^{32} es independientemente una porción opcional que ocupa la región del bucle BC del bromodominio de CBP/p300;

 es el punto de unión a L que conecta covalentemente SB-CBP/p300 a B-AR;

o R^{32} comprende y L que conecta covalentemente SB-CBP/p300 a B-AR está unido a R^{32};

cada R^{28} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, -C(=O)R^b, o -C(=O)N(R^b)$_2$;

cada R^{34} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido;

cada R^{35} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, -CN, -OH, -OR^a o -N(R^b)$_2$;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^{27} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, OC(=O)R^a, -OC(=O)N(R^b)$_2$, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)N(R^b)$_2$, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)$_2$$R^a$, -S(=O)$_2OR^b$, -S(=O)$_2$N($R^b$)$_2$, -N($R^b$)$_2$, -

$NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, o $-C(=O)N(R^b)_2$;

Y es $-C(R^{30})_2-$ o C(=O);

cada X^3 es independientemente CR^{27} o N;

cada R^{30} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $OC(=O)R^a$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)OR^a$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$ o $-C(=O)N(R^b)_2$;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^{31} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $OC(=O)R^a$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)OR^a$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)NR^b$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, o $-C(=O)N(R^b)_2$;

cada R^{36} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -OH, $-OR^a$ o $-N(R^b)_2$;

El anillo B es un heterocicloalquilo fusionado, sustituido o no sustituido, de 5 o 6 miembros;

cada R^a es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

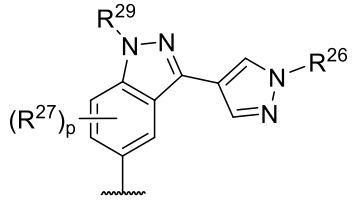
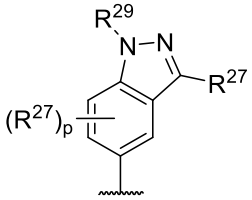
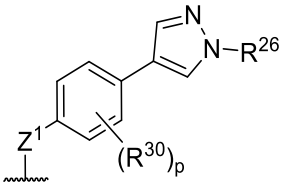
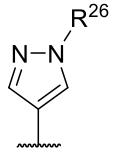
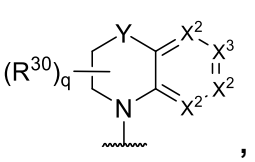
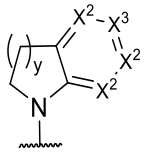
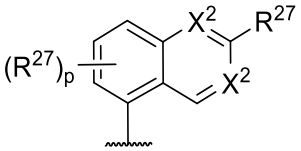
cada R^b es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

o dos R^b en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido.

[00232] Forma de realización 49. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 45-48, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la porción

que ocupa la región del estante lipofílico (LPF) del bromodominio de CBP/p300 es R^{32}, en donde:

R^{32} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_2-C_6alquenilo sustituido o no sustituido, C_2-C_6alquinilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

o R^{32} es  ,  ,  ,  ,  ,  , o  ;

y es 1 o 2;

Z^1 es -NR^c-, -O- o -S-;

R^c es hidrógeno o C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido;

R^{26} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

cada X^2 es independientemente -CR^{30}- o -N-;

cada X^3 es independientemente -CR^{27}- o -N-;

cada R^{27} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, $OC(=O)R^a$, -$OC(=O)N(R^b)_2$, -$OC(=O)OR^a$, -$OC(=O)N(R^b)_2$, -SR^b, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2OR^b$, -$S(=O)_2N(R^b)_2$, -$N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^a$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^b$, o -$C(=O)N(R^b)_2$;

p es 0, 1, 2 o 3;

R^{28} es hidrógeno o C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido;

R^{29} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o

no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

Y es $-C(R^{30})_2-$ o $N(R^{28})-$;

cada R^{30} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $OC(=O)R^a$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)OR^a$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$ o $-C(=O)N(R^b)_2$;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

o R^{32} es -L-C;

L es un C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, o un C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido;

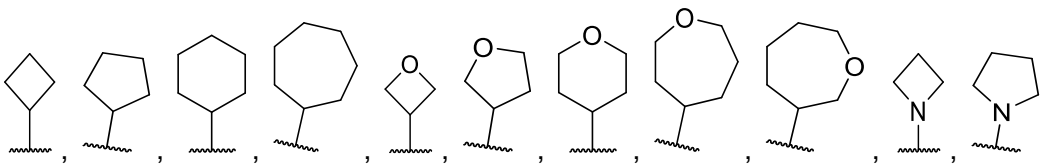
C es C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

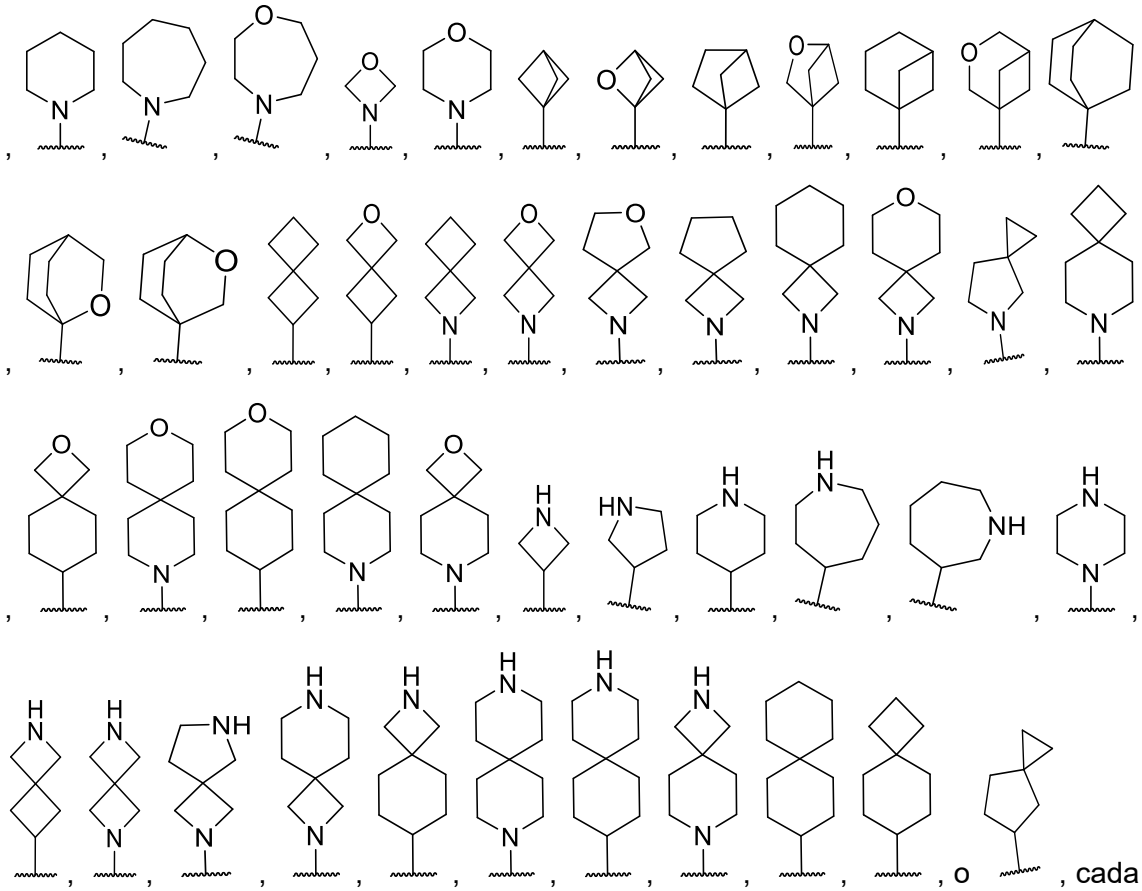
cada R^a es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R^b es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

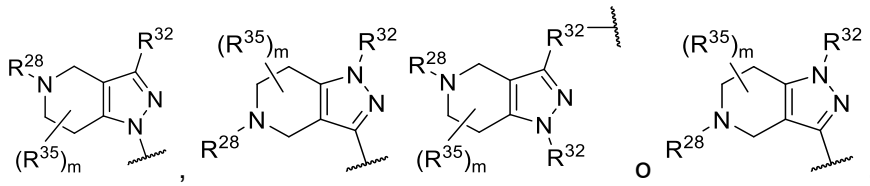
o dos R^b en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido.

[00233] Forma de realización 50. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 45-49, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la porción que ocupa la región del bucle BC del bromodominio de CBP/p300 es R^{32}, en donde:

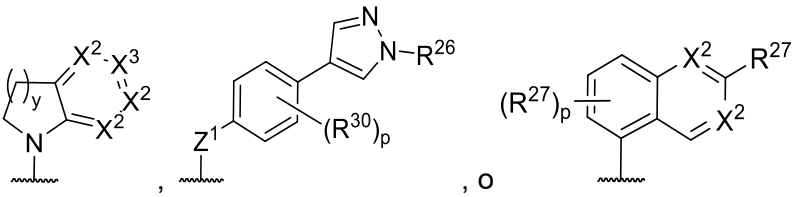
R^{32} es 


, cada uno de los cuales está sustituido o no.

[00234] Forma de realización 51. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 41-50, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende


.

[00235] Forma de realización 52. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 51, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^{32} es  ;

R^{27} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -CN,

-OH o -OR^a; y

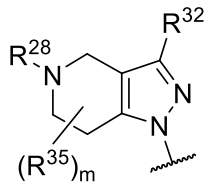
cada R^{27} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -OH o -OR^a; y

cada R^a es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido.

[00236] Forma de realización 53. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 52, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

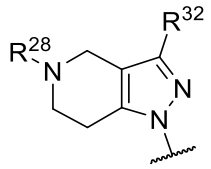
cada R^{27} es independientemente hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, -F, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fenilo, pirazolilo, 1-metilpirazolilo, piridinilo o pirimidinilo.

[00237] Forma de realización 54. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 51-53, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende



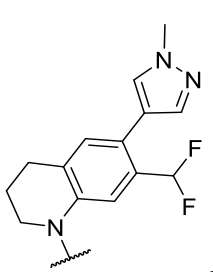
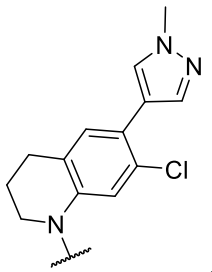
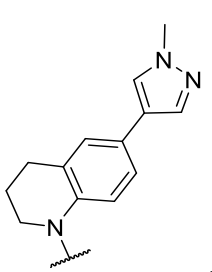
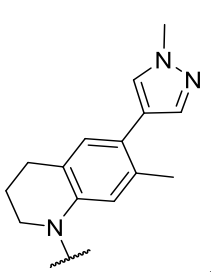
.

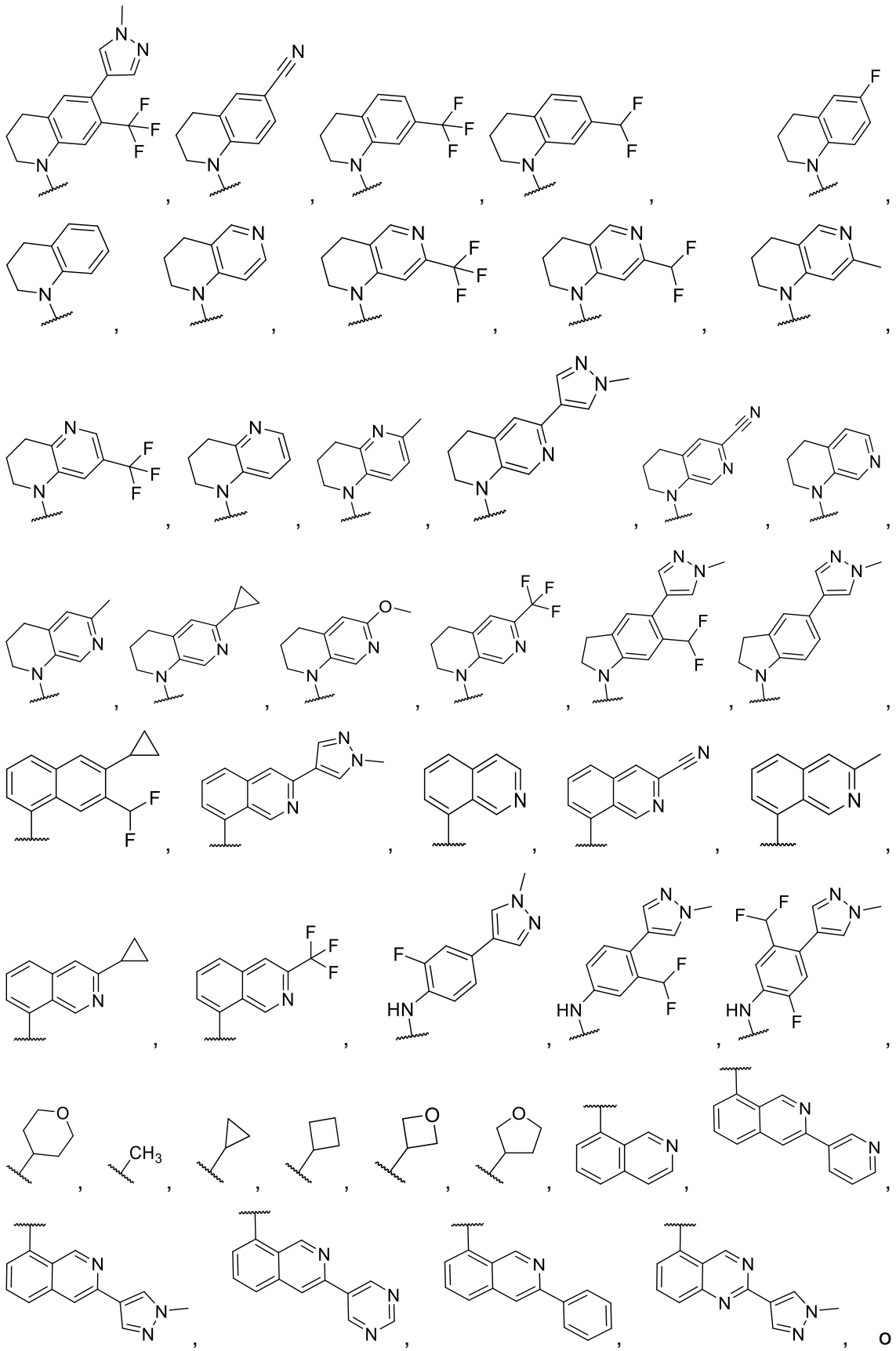
[00238] Forma de realización 55. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 51-53, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende

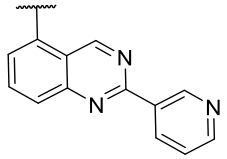


.

[00239] Forma de realización 56. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 51-55, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

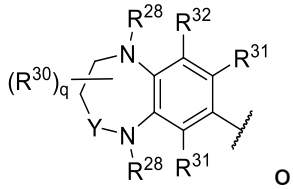
R^{32} es  ,  ,  ,  ,



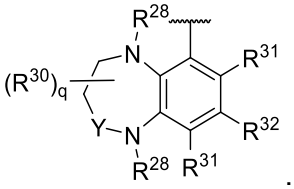


.

[00240] Forma de realización 57. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 41-50, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende

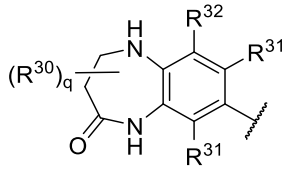


o

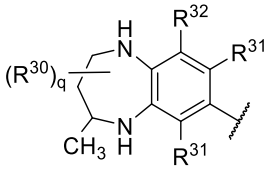


.

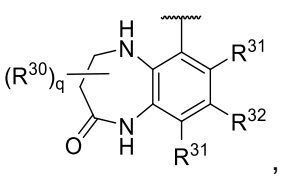
[00241] Forma de realización 58. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 57, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende



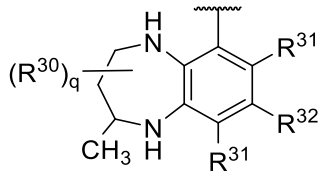
,



,

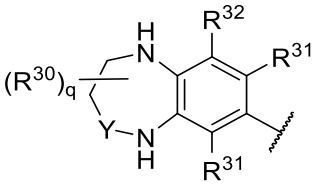


, o



.

[00242] Forma de realización 59. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 57, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende

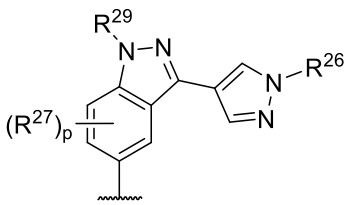


;

en donde:

cada R^{28} es independientemente hidrógeno o C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido;

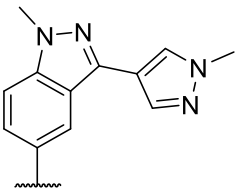
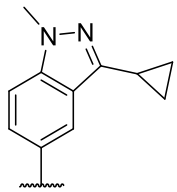
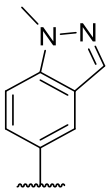
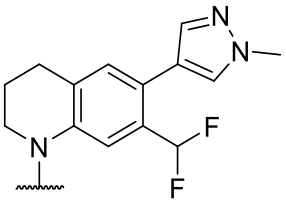
R^{32} es



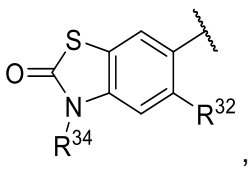
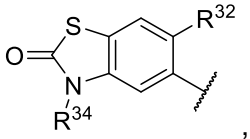
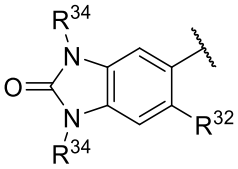
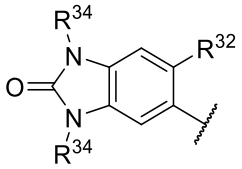
; y

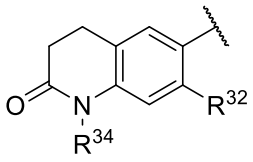
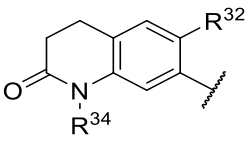
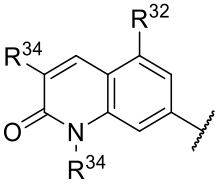
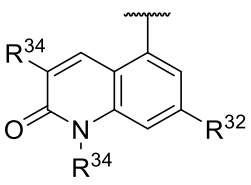
cada R^{27} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, $OC(=O)R^a$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)OR^a$, -SR^b, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, o $-C(=O)N(R^b)_2$.

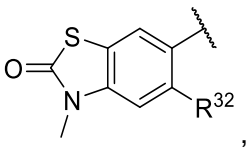
[00243] Forma de realización 60. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 57-59, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

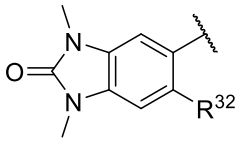
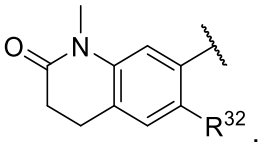
R^{32} es  ,  ,  , o  .

[00244] Forma de realización 61. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 41-50, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende

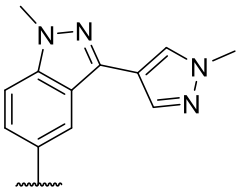
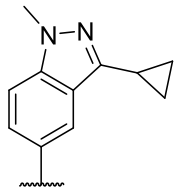
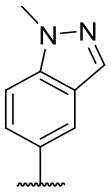
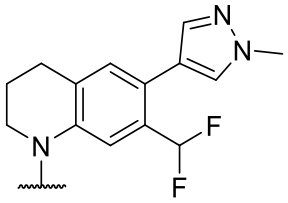
 ,  ,  ,  ,

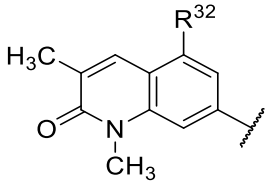
 ,  ,  , o  .

[00245] Forma de realización 62. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 61, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende  ,

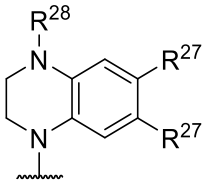
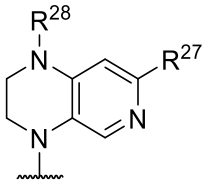
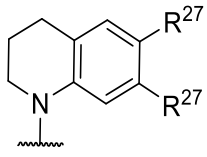
 , o  .

[00246] Forma de realización 63. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 61-62, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

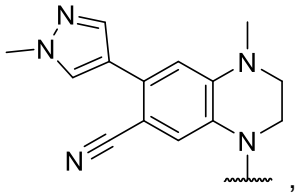
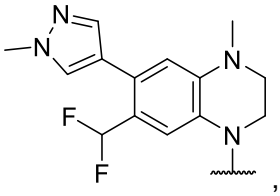
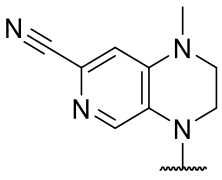
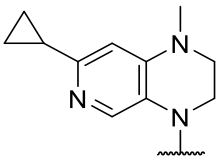
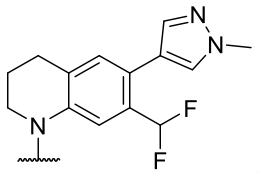
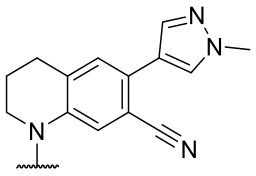
R^{32} es  ,  ,  , o  .

[00247] Forma de realización 64. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 61, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende:  .

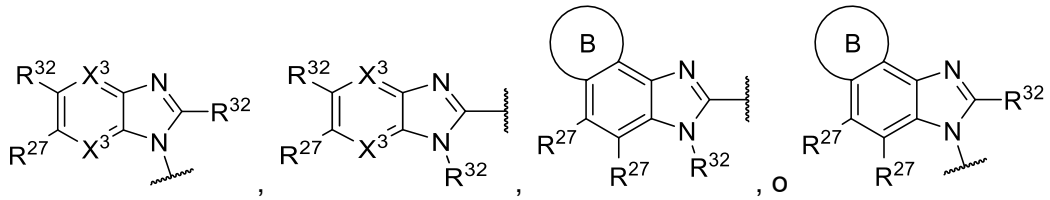
[00248] Forma de realización 65. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 61 o 64, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^{32} es  ,  , o 

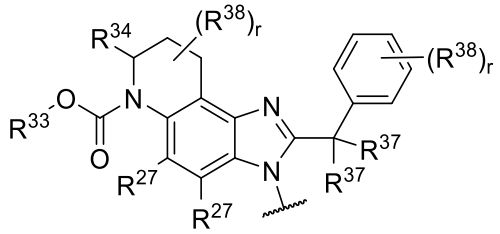
[00249] Forma de realización 66. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 61, 62, 64 o 65, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^{32} es  ,  ,  ,  ,  , o  .

[00250] Forma de realización 67. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 41-50, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende



[00251] Forma de realización 68. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 67, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende



, en donde:

cada R^{27} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -OH, -OR^a o -$N(R^b)_2$;

R^{33} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, o C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido;

R^{34} es hidrógeno o C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido;

cada R^{37} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -OH, -OR^a o -$N(R^b)_2$;

cada R^{38} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, -$OC(=O)R^a$, -$OC(=O)N(R^b)_2$, -$OC(=O)OR^a$, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2OR^b$, -$S(=O)_2N(R^b)_2$, -$N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^a$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^b$, o -$C(=O)N(R^b)_2$;

cada R^a es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

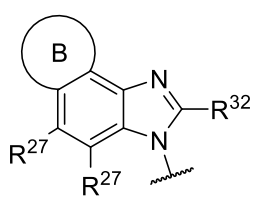
cada R^b es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-

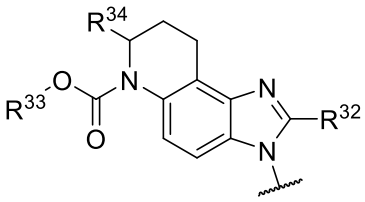
C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

o dos R^b en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N, sustituido o no sustituido;

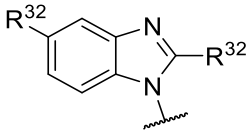
r es 0, 1, 2, 3 o 4;

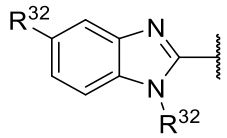
[00252] Forma de realización 69. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 67, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:



es


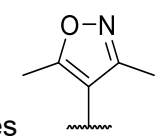
.

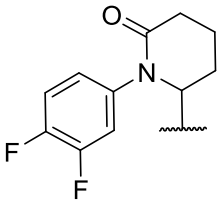
[00253] Forma de realización 70. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 67, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la porción que comprende un mimético de acetil-lisina comprende


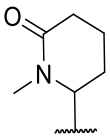
o


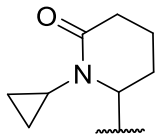
.

[00254] Forma de realización 71. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 67-70, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^{32} es


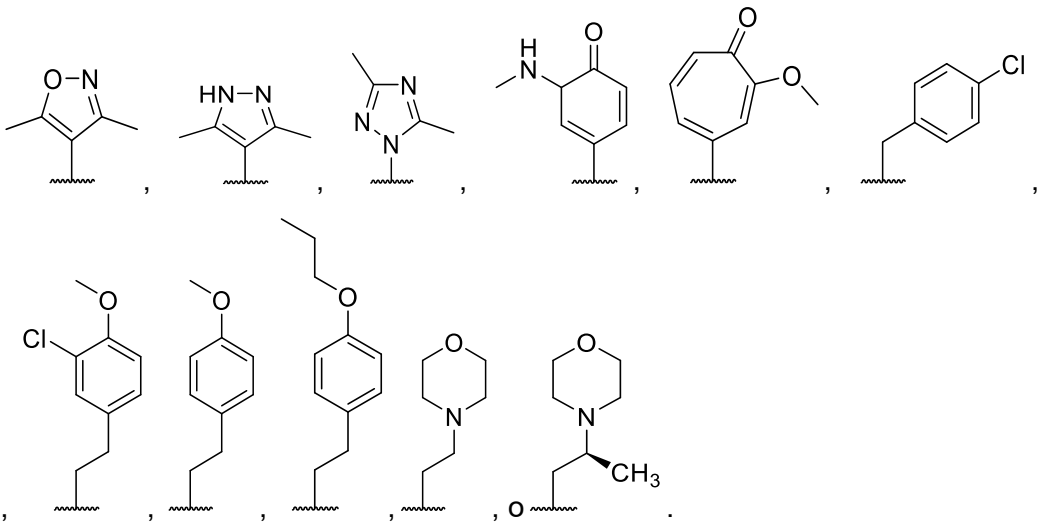
,


,


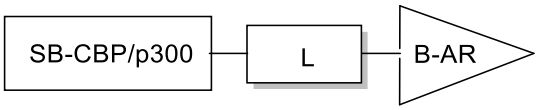
, o


.

[00255] Forma de realización 72. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 67-70, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^{32} es 

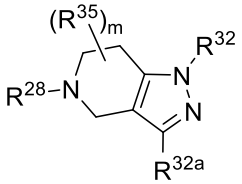
[00256] Forma de realización 73. Un compuesto inhibidor condicional heterobifuncional de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



en donde:

SB-CBP/p300 es un aglutinante silencioso del bromodominio de la proteína de unión a CREB humana (CBP) o de la proteína de unión a E1A humana p300 (p300) (CBP/p300), en donde el aglutinante de CBP/p300 comprende:

- una porción mimética de acetil-lisina que se une al sitio de unión de acetil-lisina (KAc) del bromodominio de la proteína de unión a CREB humana (CBP) o de la proteína de unión a E1A humana p300 (p300) (CBP/p300) y tiene la siguiente estructura:



R^{28} es $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)CH_2CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$; o $-C(=O)NH(CH_2CH_3)$;

R^{32} es una porción que ocupa la región del bucle BC del bromodominio de CBP/p300;

R^{32a} es una porción que ocupa la región del estante lipofílico (LPF) del bromodominio de CBP/p300;

cada R^{35} es independientemente hidrógeno, C_1-C_4alquilo o C_1-C_4fluoroalquilo;

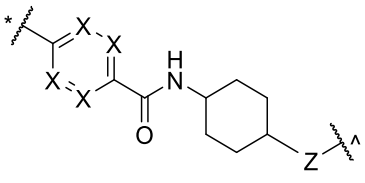
m es 0, 1, 2, 3 o 4;

L es un ligador opcional;

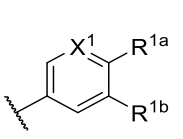
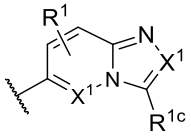
en donde L está unido covalentemente al grupo R^{32}, o en la posición ocupada por R^{32}, o el grupo R^{32a};

El B-AR es un aglutinante del receptor de andrógenos (AR), en donde el B-AR comprende:

- un grupo principal que ocupa el dominio de unión al ligando (LBD) del AR y está unido covalentemente a un núcleo con una porción de cola unida covalentemente a la porción del núcleo; en donde B-AR tiene la estructura de fórmula (D):



, Fórmula (D);

en donde el grupo principal es  o  , y el grupo principal está unido covalentemente a Z en la posición (^), y L está unido en la posición *;

Z es -O-, -NH- o -N(C_1-C_4alquilo)-;

cada X^1 es independientemente -CR^1- o -N-;

R^{1a} es -CN, -NO_2, -C(=O)R^5, -C(=O)OR^5, o -C(=O)$N(R^5)_2$;

R^{1b} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_4fluoroalquilo, -CN, -OH o -OR^4;

R^{1c} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo o -CN;

cada R^1 es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_4fluoroalquilo, -CN, -OH o -OR^4;

cada X es independientemente -CR^3- o -N-;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_4fluoroalquilo, -CN, -OH, -OR^4 o -$N(R^5)_2$.

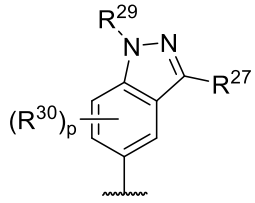
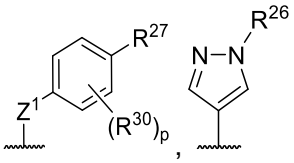
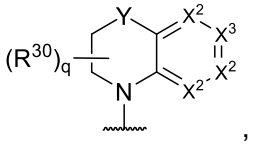
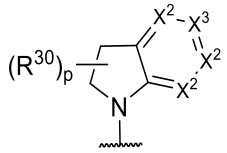
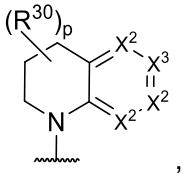
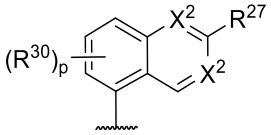
cada R^4 es independientemente C_1-C_4alquilo sustituido o no sustituido, o C_1-C_4fluoroalquilo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, C_1-C_4alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_4fluoroalquilo; y

cada s es 1, 2 o 3.

[00257] Forma de realización 74. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 73, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^{32} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_{12}cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 12 miembros sustituido o no sustituido;

R^{32a} es  ,  ,  ,  ,  , o  ;

al menos un X^2 es $-CR^{30}-$ y como máximo dos X^2 son -N-;

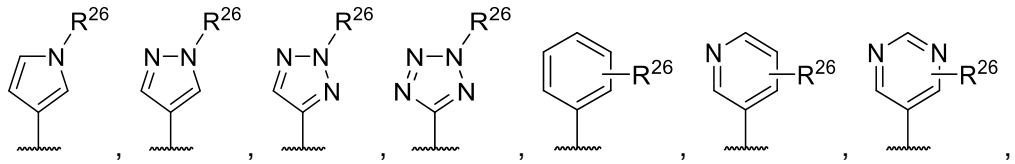
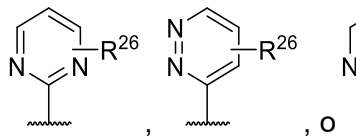
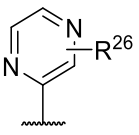
Z^1 es $-NR^c-$ o -O-;

R^c es hidrógeno o C_1-C_6alquilo;

R^{26} es hidrógeno, C_1-C_4alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_4fluoroalquilo, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

X^3 es $-CR^{27}-$ o -N-;

R^{27} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_4fluoroalquilo, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, -CN, -OH, $-OR^a$, $-N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$, o $-C(=O)N(R^b)_2$;

o R^{27} es  ,  , o  ;

p es 0, 1, 2 o 3;

R^{29} es hidrógeno, C_1-C_4alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

Y es $-C(R^{30})_2-$ o $N(R^{28})-$;

cada R^{30} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -OH, o $-OR^a$;

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

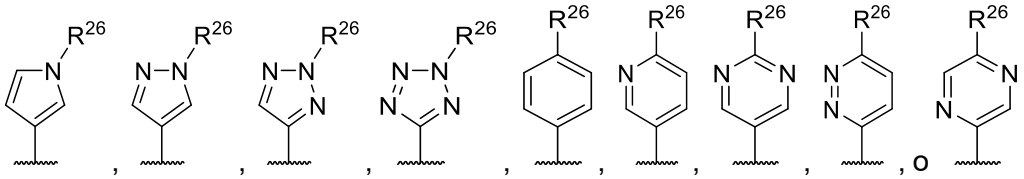
cada R^a es independientemente C_1-C_4alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R^b es independientemente hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

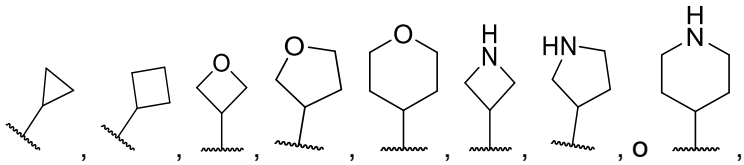
o dos R^b en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido.

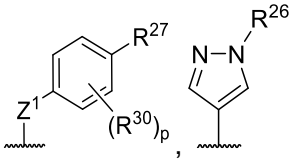
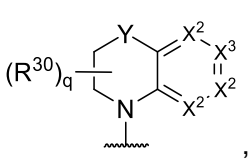
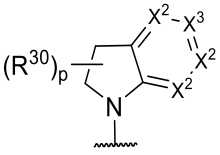
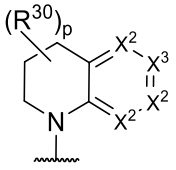
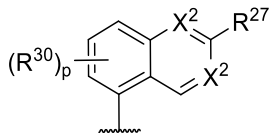
[00258] Forma de realización 75. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 73-74, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^{27} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, -CN, -OH, -OR^a, -$N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^a$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^b$ o -$C(=O)N(R^b)_2$;

o R^{27} es  ;

[00259] Forma de realización 76. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 73-75, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^{32} es  , cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con F, Cl, Br, -CH_3, -CD_3, -CH_2CH_3, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -CH_2CF_3, -CN, -$C(=O)CH_3$, -$C(=O)CH_2CH_3$, -$C(=O)CH_2F$, -$C(=O)CHF_2$, -$C(=O)CF_3$, -$C(=O)CH_2CH_2F$, -$C(=O)CH_2CHF_2$, -$C(=O)CH_2CF_3$, -$C(=O)CD_3$, o -SO_2CH_3, -$SO_2CH_2CH_3$, -SO_2CD_3 o -$SO_2CH_2CD_3$.

R^{32a} es  , ,  ,  ,  , o  ;

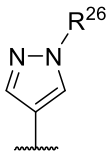
al menos un X^2 es $-CR^{30}-$ y como máximo dos X^2 son -N-;

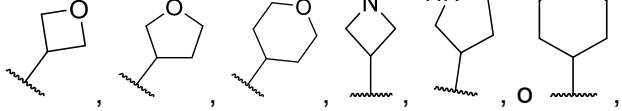
cada R^{27} es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -CN, -OH o $-OR^a$; y

cada R^a es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido.

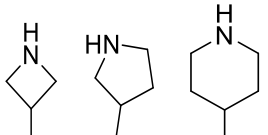
[00260] Forma de realización 77. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 73-76, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^{27} es hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2(CH_3)_2$, $-(CH_3)_3$, -F, $-CHF_2$, $-CF_3$, -CN, -OH, $-OCH_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, fenilo no sustituido o sustituido, pirazolilo no sustituido o sustituido, piridinilo no sustituido o sustituido, o pirimidinilo no sustituido o sustituido; o

R^{27} es  ;

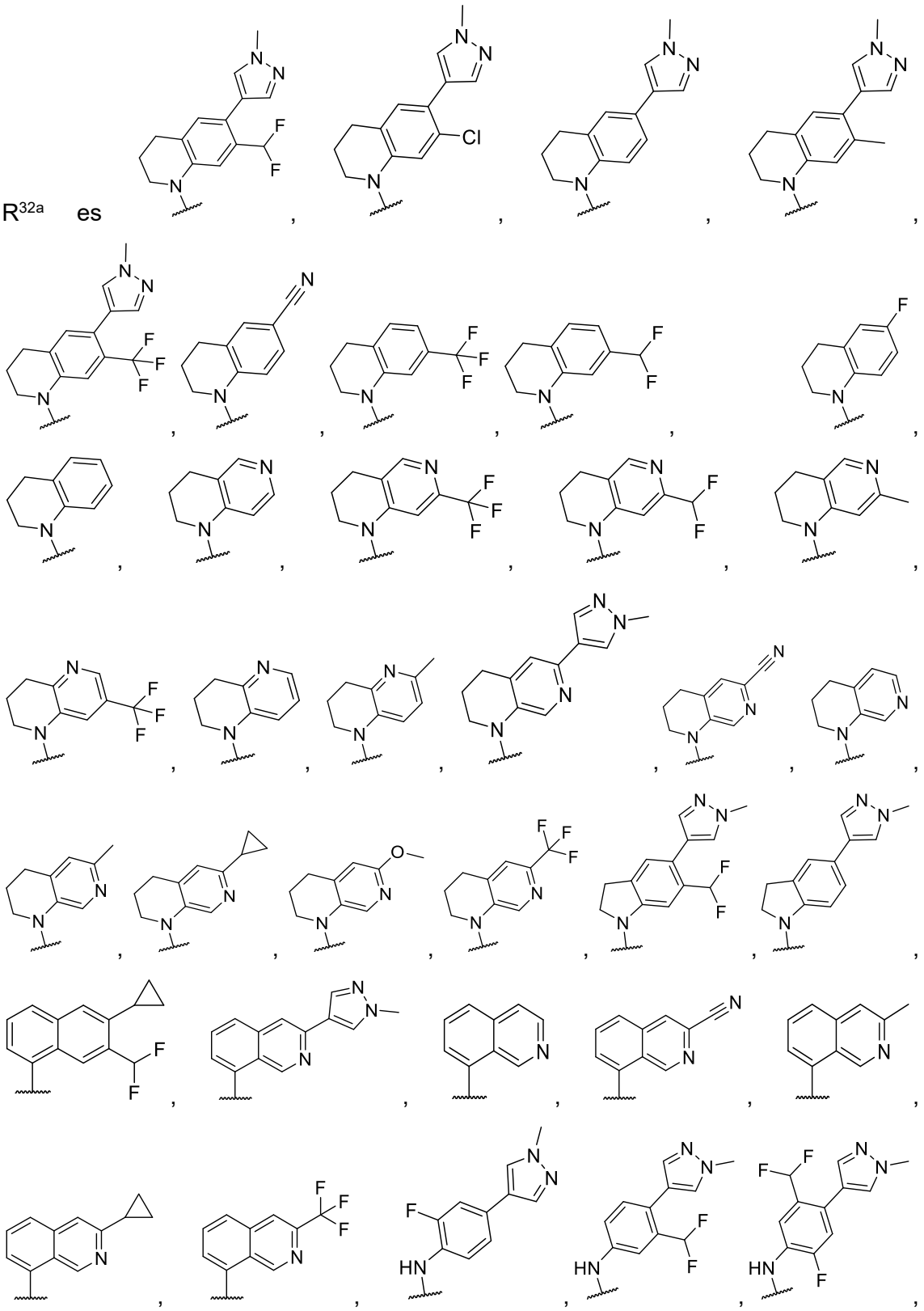
R^{32} es  , cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, CN, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)CH_2F$, $-C(=O)CHF_2$, $-C(=O)CF_3$, $-C(=O)CD_3$.

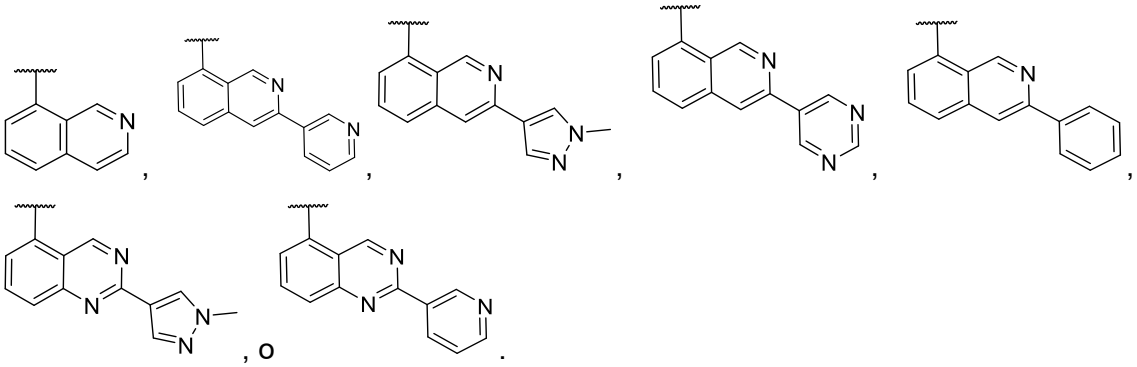
[00261] Forma de realización 78. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 73-77, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^{32} es  , en donde el ligador opcional está unido covalentemente al

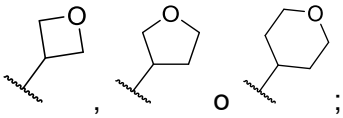
nitrógeno del grupo R^{32};

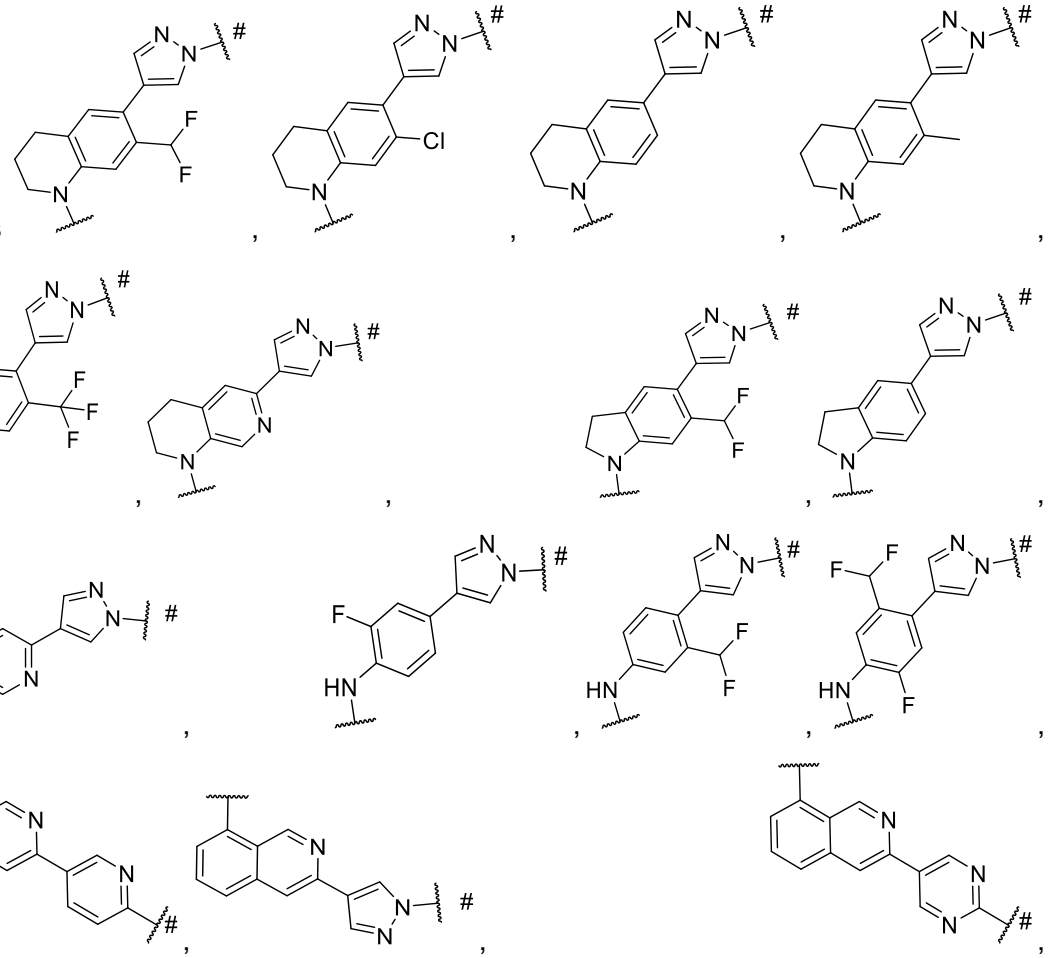
o R^{32} está ausente y L está unido covalentemente a la porción mimética de acetil-lisina en la posición ocupada por R^{32}; y

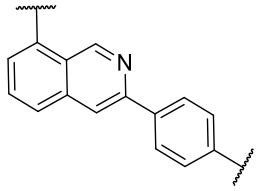
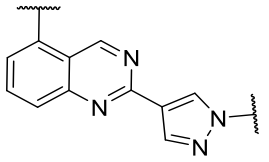
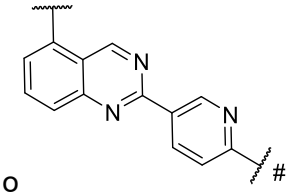
R^{32a} es 



[00262] Forma de realización 79. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 73-78, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

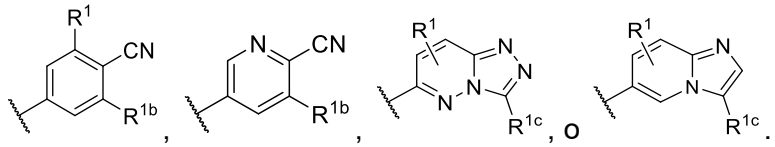
R^{32} es  ;

R^{32a} es 




, en donde

es el punto de unión al ligador opcional.

[00263] Forma de realización 80. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 73, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde el grupo principal es:

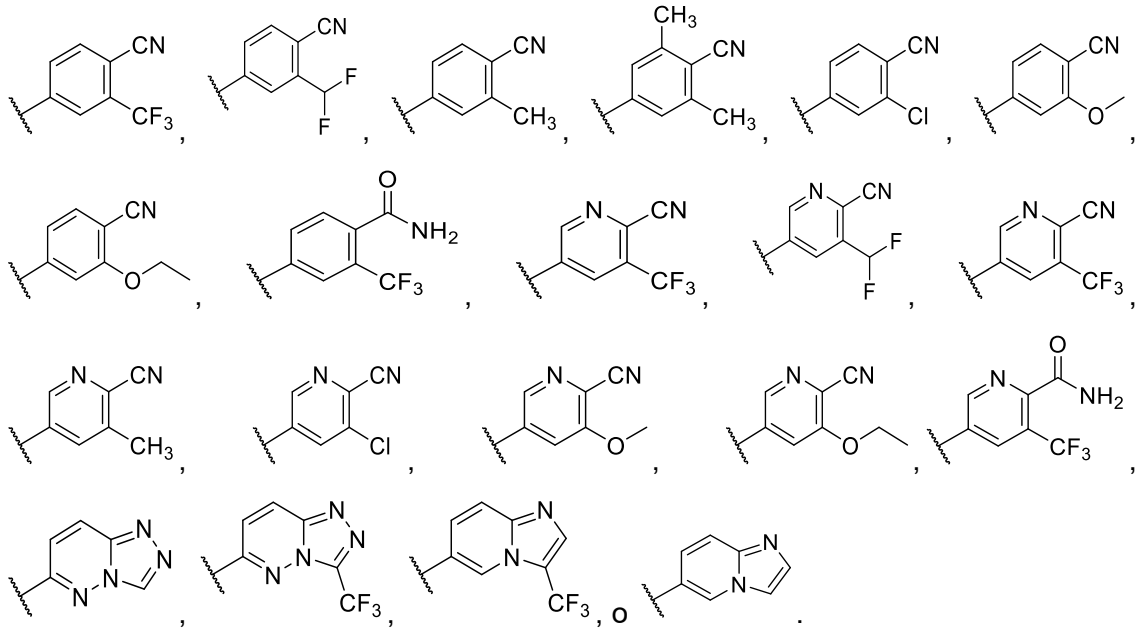


R^{1b} es hidrógeno, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_3$, $-O\ CH_2CH_3$, $-OCD_3$, $-OCH_2CD_3$ o -CN;

cada R^{1c} es hidrógeno, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ o $-CF_3$;

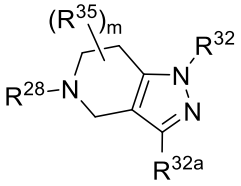
cada R^1 es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_3$, $-OCD_3$ o $-OCH_2CH_3$.

[00264] Forma de realización 81. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 73, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde el grupo principal se selecciona de:



[00265] Forma de realización 82. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 14-81, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este,

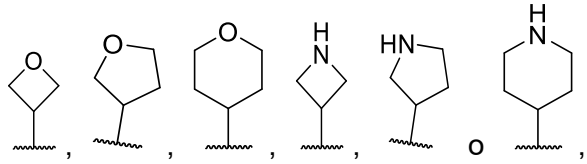
en donde:

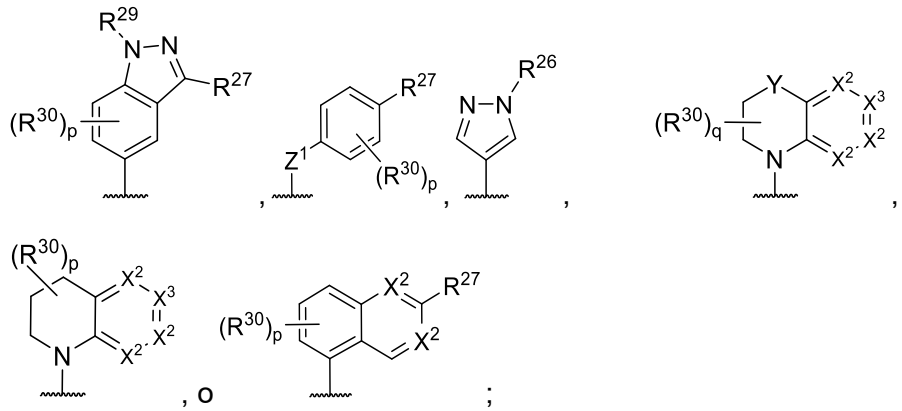
SB-CBP/p300 tiene la estructura: 

R^{28} es -C(=O)CH_3 o -C(=O)NH(CH_3);

cada R^{35} es independientemente hidrógeno, -CH_3, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3;

m es 0, 1 o 2;

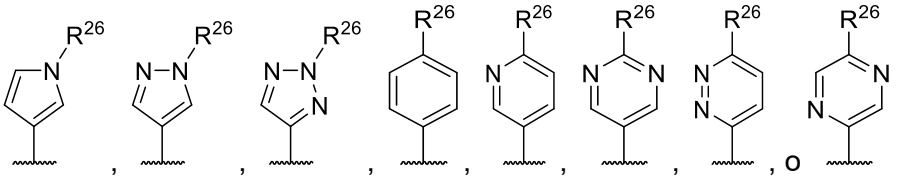
R^{32} es  , cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con F, -CH_3, -CH_2F, -CHF_2 o -CF_3;

R^{32a} es  ;

al menos un X^2 es -CR^{30}- y como máximo dos X^2 son -N-;

R^{26} es hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido;

R^{27} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, -CN, -OH, -OR^a o -$N(R^b)_2$;

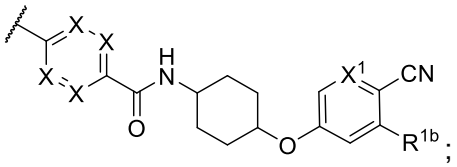
o R^{27} es  ;

cada R^{30} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, -CN, -OH o -OR^a;

R^a es C_1-C_4alquilo;

cada R^b es independientemente hidrógeno o C_1-C_6alquilo;

en donde L está unido covalentemente al grupo R^{32}, o en la posición ocupada por R^{26}, o en la posición ocupada por R^{27};

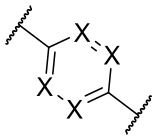
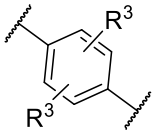
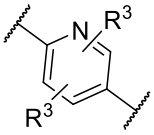
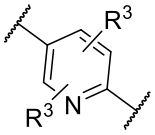
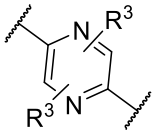
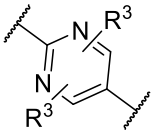
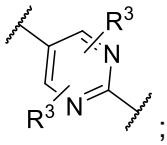
B-AR tiene la estructura:  ;

cada X es independientemente -CR^3- o -N-;

X^1 es -CR^1- o -N-;

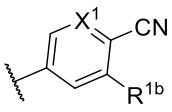
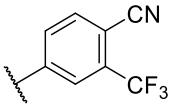
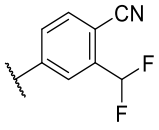
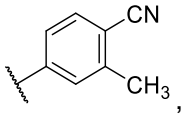
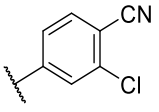
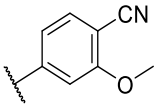
R^{1b} es hidrógeno, F, Cl, -CH_3, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3 o -OCF_3;

R^1 es hidrógeno, F, Cl, -CH_3, -CH_2F, -CHF_2 o -CF_3;

 es  ,  ,  ,  ,  , o  ;

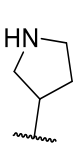
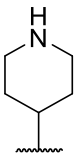
cada R^3 es independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, -CH_3, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -OH, -OCF_3, -OCH_3 o -CN.

[00266] Forma de realización 83. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 82, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

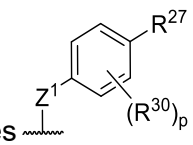
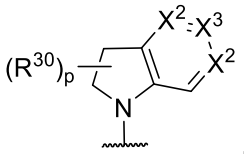
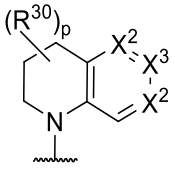
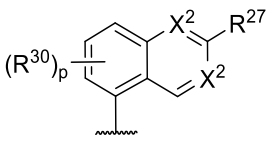
 es  ,  ,  ,  , o 

.

[00267] Forma de realización 84. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 82-83, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^{32} es ,  o  , en donde el ligador opcional está unido covalentemente al nitrógeno del grupo R^{32};

o R^{32} está ausente y el ligador opcional está unido covalentemente a la porción mimética de acetil-lisina en la posición ocupada por R^{32};

R^{32a} es  ,  ,  , o  ;

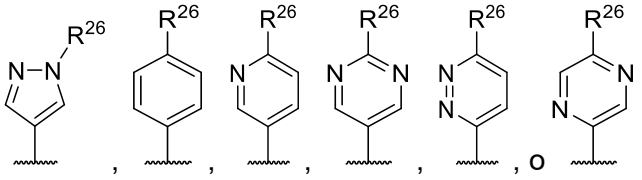
al menos un X^2 es -CR^{30}- y como máximo dos X^2 son -N-;

X^3 es -CR^{27}- o -N-;

Z^1 es -NH- o -O-;

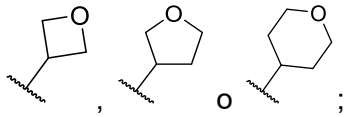
R^{26} es hidrógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido;

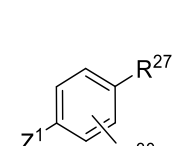
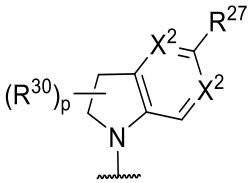
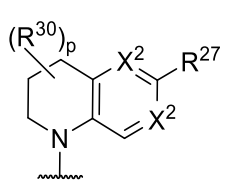
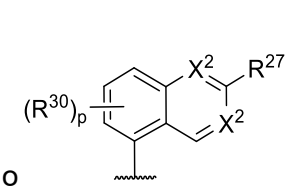
R^{27} es hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido, -CN, -OH, -OR^a o -$N(R^b)_2$;

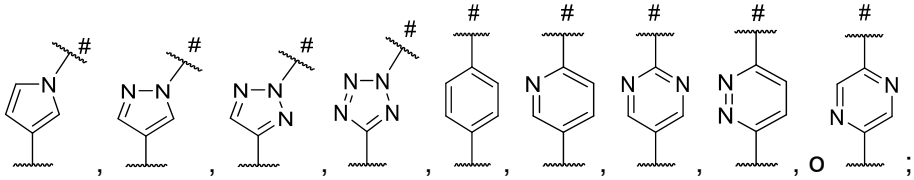
o R^{27} es  ; y

cada R^{30} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, -CN, -OH o -OR^a;

[00268] Forma de realización 85. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 82-84, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^{32} es  ;

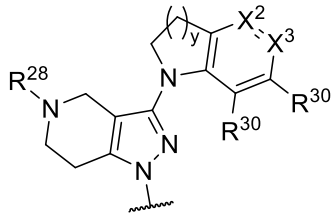
R^{32a} es  ,  ,  , o  ;

R^{27} es  ;

Z^1 es -NH- o -O-;

 es el punto de unión al ligador opcional.

[00269] Forma de realización 86. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 14-81, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde SB-CBP/p300 tiene la estructura de fórmula (IIIb):



Fórmula (IIIb)

en donde:

X^2 es $-CR^{30}-$ o -N-;

X^3 es $-CR^{27}-$ o -N-;

cada R^{27} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $OC(=O)R^a$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)OR^a$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$ o $-C(=O)N(R^b)_2$;

R^{28} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, $-C(=O)R^b$ o $-C(=O)N(R^b)_2$;

cada R^{30} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, -CN, -OH o $-OR^a$;

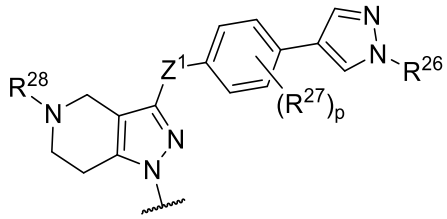
y es 1 o 2;

cada R^a es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R^b es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

o dos R^b en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido.

[00270] Forma de realización 87. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 14-81, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde SB-CBP/p300 tiene la estructura de fórmula (IIIc):



Formula (IIIc)

en donde:

R^{26} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

cada R^{27} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, $OC(=O)R^a$, -$OC(=O)N(R^b)_2$, -$OC(=O)OR^a$, -$OC(=O)N(R^b)_2$, -SR^b, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2OR^b$, -$S(=O)_2N(R^b)_2$, -$N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^a$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^b$ o -$C(=O)N(R^b)_2$;

p es 0, 1, 2 o 3;

R^{28} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, -$C(=O)R^a$ o -$C(=O)N(R^b)_2$;

Z^1 es -NR^c-, -O- o -S-;

R^c es hidrógeno o C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido;

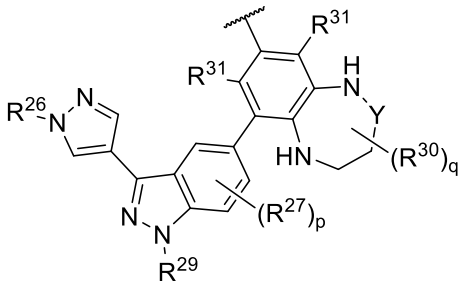
cada R^a es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

cada R^b es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido,

C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

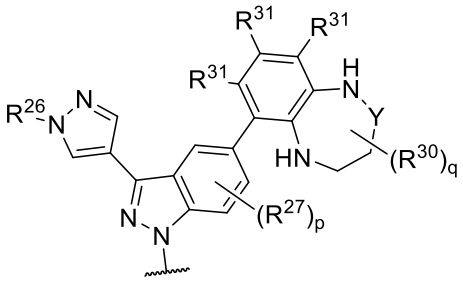
o dos R^b en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido.

[00271] Forma de realización 88. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 14-81, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde SB-CBP/p300 tiene la estructura de fórmula (IIId-1) o (IIId-2):



Fórmula (IIId-1)

o



Fórmula (IIId-2)

en donde:

R^{26} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

cada R^{27} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, OC(=O)R^a, -OC(=O)N(R^b)$_2$, -OC(=O)OR^a, -OC(=O)N(R^b)$_2$, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)$_2$$R^a$, -S(=O)$_2OR^b$, -S(=O)$_2$N($R^b$)$_2$, -N($R^b$)$_2$, -N$R^b$C(=O)N($R^b$)$_2$, -N$R^b$C(=O)$R^a$, -N$R^b$C(=O)O$R^a$, -N$R^b$S(=O)$_2$$R^a$, -C(=O)$R^b$, -C(=O)O$R^b$ o -C(=O)N(R^b)$_2$;

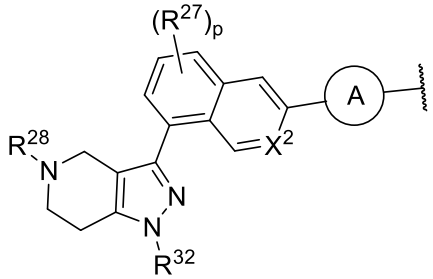
p es 0, 1, 2 o 3;

R^{29} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

cada R^{30} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, OC(=O)R^a, -OC(=O)N(R^b)$_2$, -OC(=O)OR^a, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)$_2$$R^a$, -S(=O)$_2OR^b$, -S(=O)$_2$N($R^b$)$_2$, -N($R^b$)$_2$, -N$R^b$C(=O)N($R^b$)$_2$, -

$NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$ o $-C(=O)N(R^b)_2$;
q es 0, 1, 2, 3 o 4;
cada R^{31} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^a$, $OC(=O)R^a$, $-OC(=O)N(R^b)_2$, $-OC(=O)OR^a$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2N(R^b)_2$, $-N(R^b)_2$, $-NR^bC(=O)NR^b$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^a$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)OR^b$ o $-C(=O)N(R^b)_2$;
Y es $-C(R^{30})_2-$ o C(=O);
cada R^a es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;
cada R^b es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;
o dos R^b en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido.

[00272] Forma de realización 89. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 14-81, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde SB-CBP/p300 tiene la estructura de fórmula (IIIe):



Fórmula (IIIe)

en donde:
X^2 es $-CR^{27}-$ o -N-;
cada R^{27} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o

no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, $OC(=O)R^a$, -$OC(=O)N(R^b)_2$, -$OC(=O)OR^a$, -$OC(=O)N(R^b)_2$, -SR^b, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2OR^b$, -$S(=O)_2N(R^b)_2$, -$N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^a$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^b$ o -$C(=O)N(R^b)_2$;

p es 0, 1, 2 o 3;

R^{28} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, -$C(=O)R^b$ o -$C(=O)N(R^b)_2$;

R^{32} es hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido;

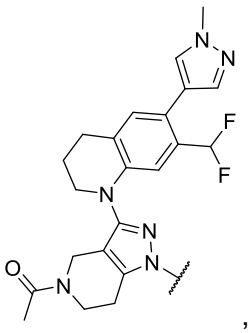
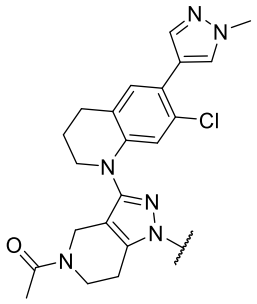
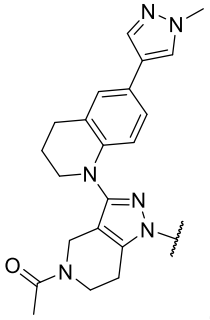
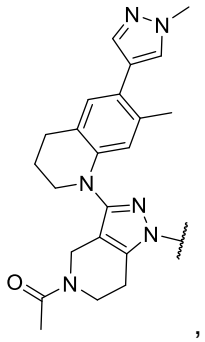
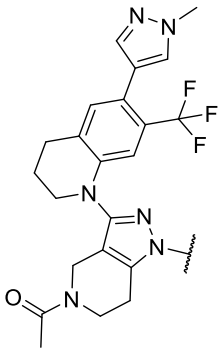
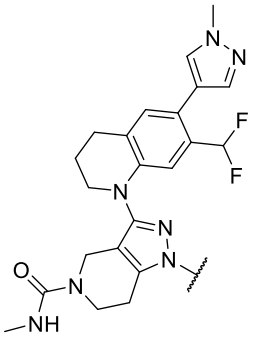
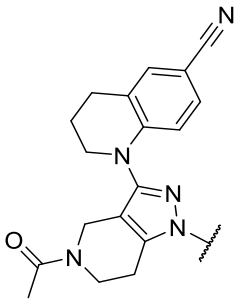
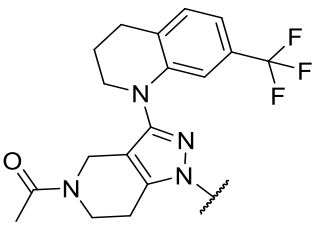
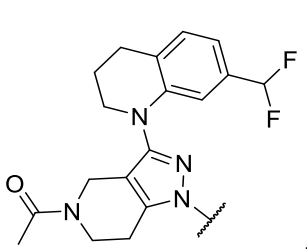
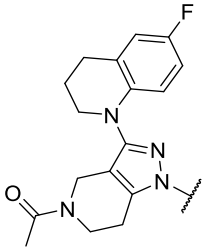
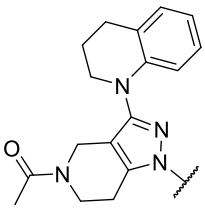
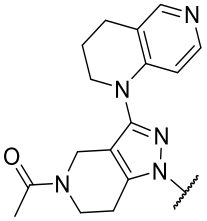
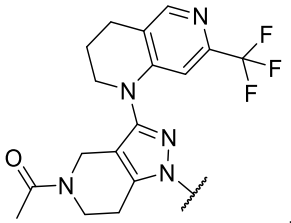
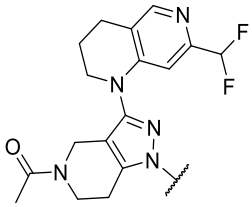
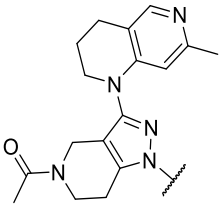
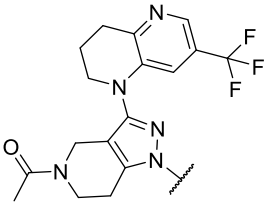
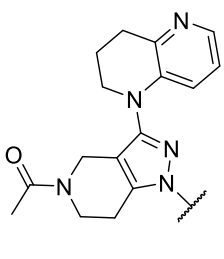
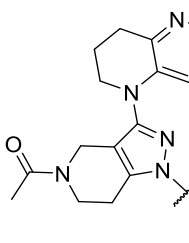
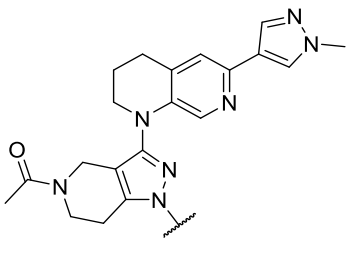
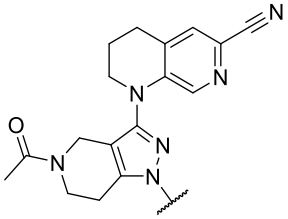
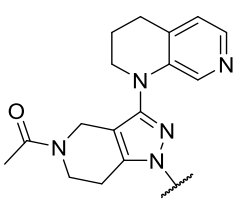
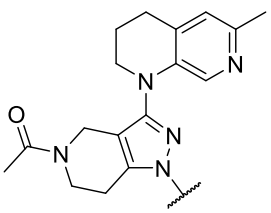
El anillo A está ausente o es C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

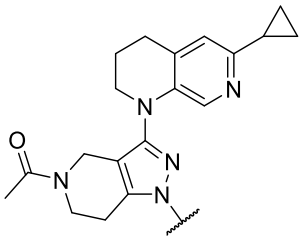
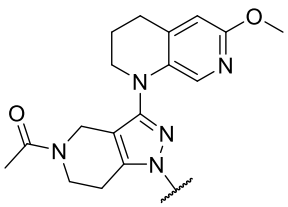
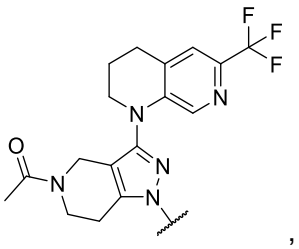
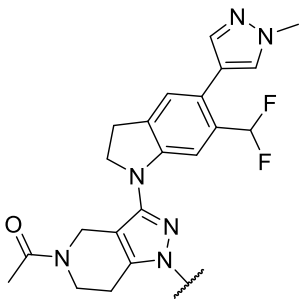
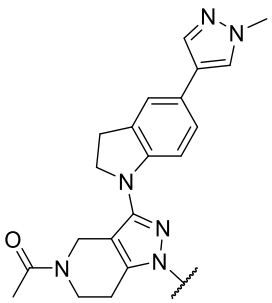
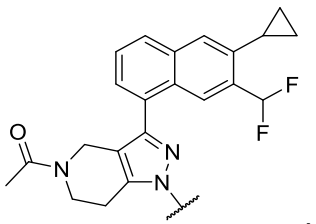
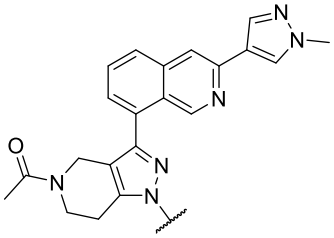
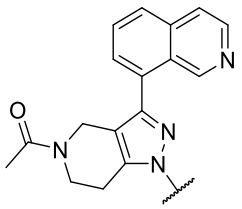
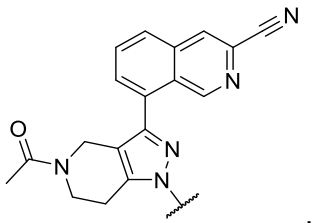
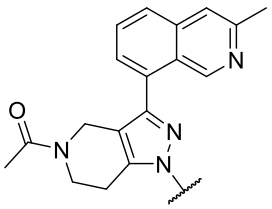
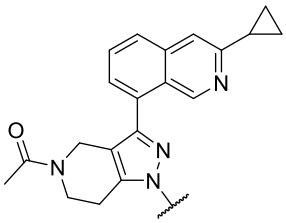
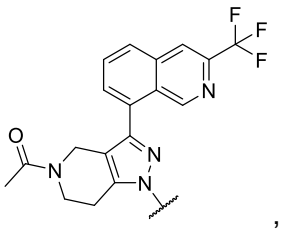
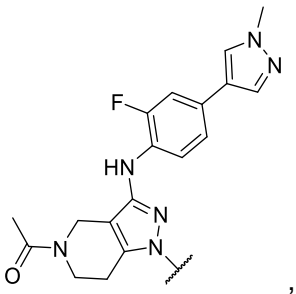
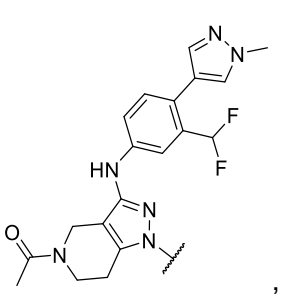
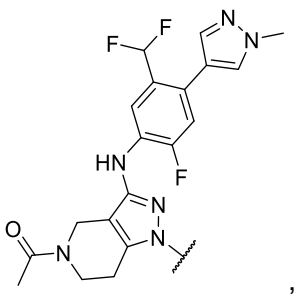
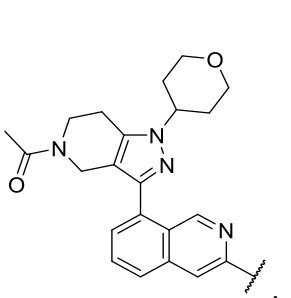
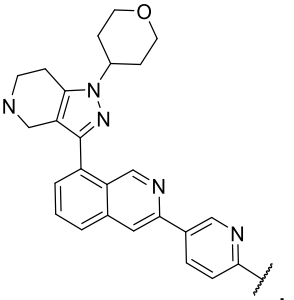
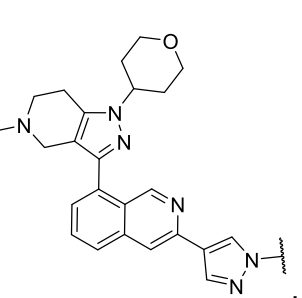
cada R^a es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

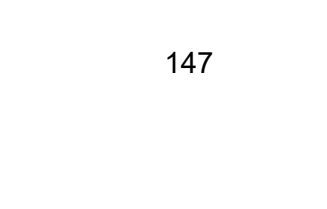
cada R^b es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_6cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

o dos R^b en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido.

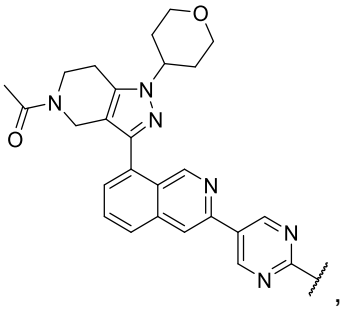
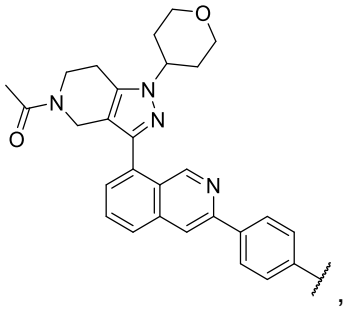
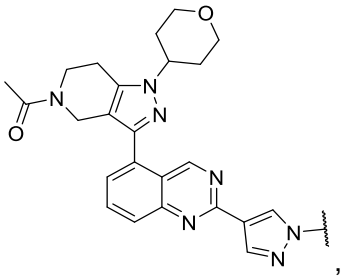
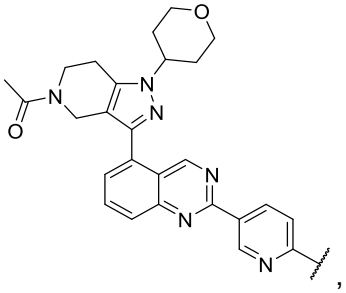
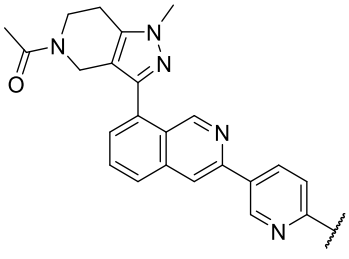
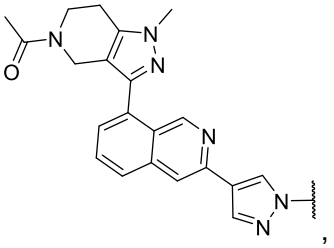
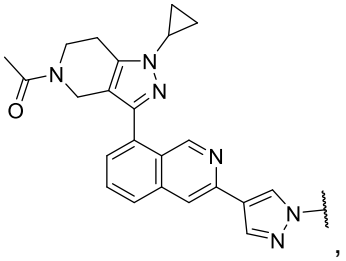
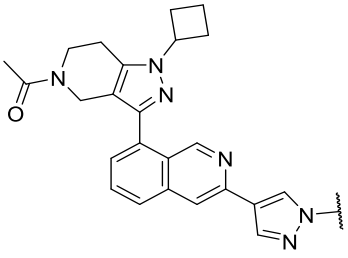
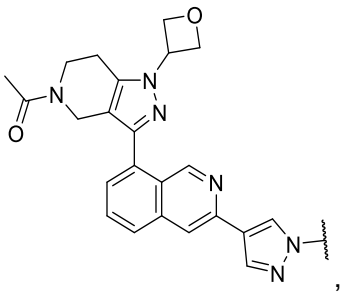
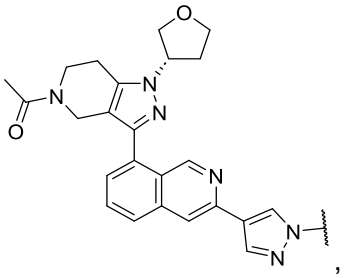
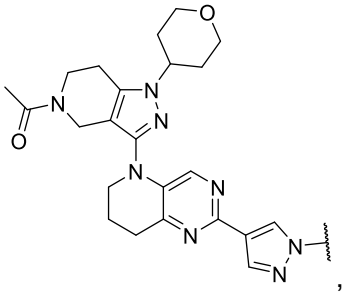
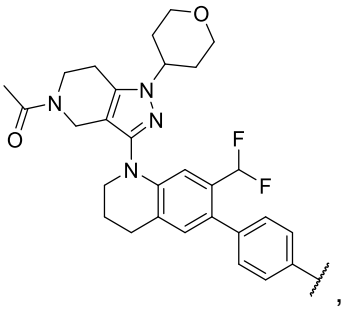
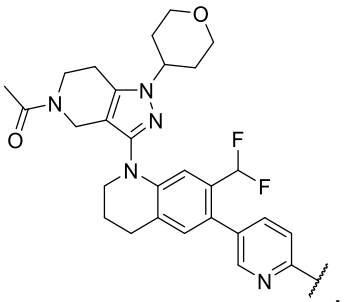
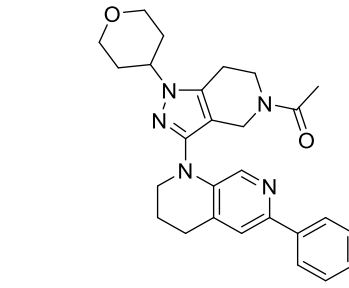
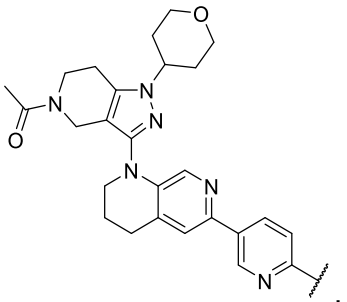
[00273] Forma de realización 90. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 14-89, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde SB-CBP/p300 tiene una de las siguientes estructuras:

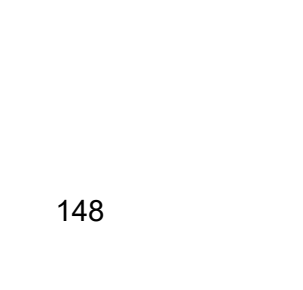

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

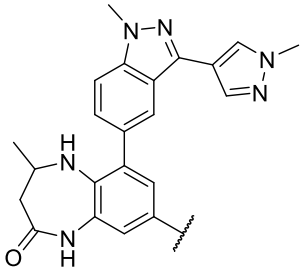
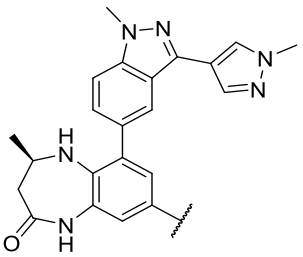
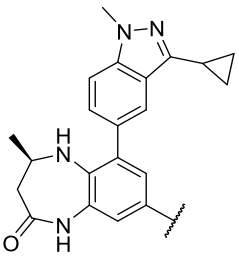
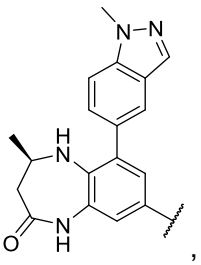
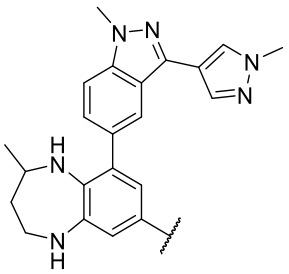
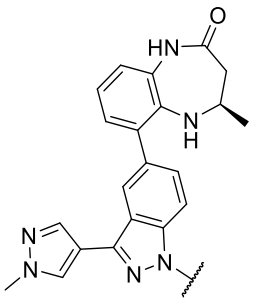
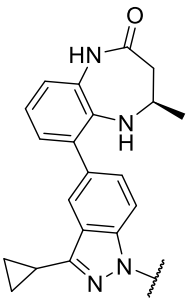
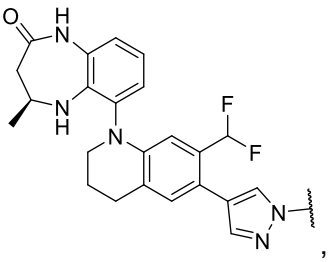
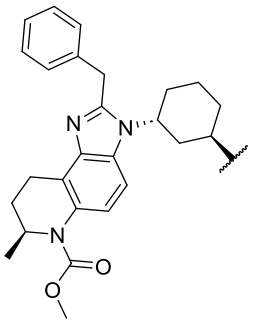
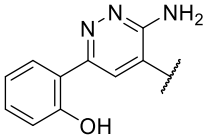
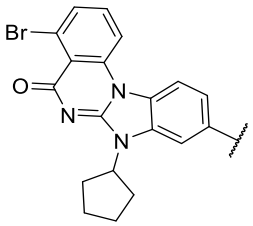
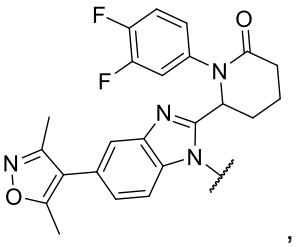
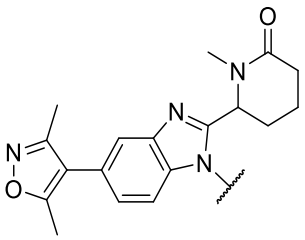
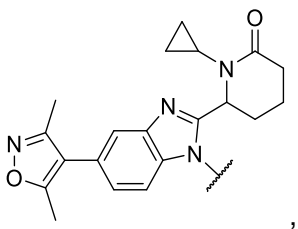
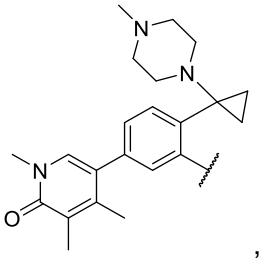
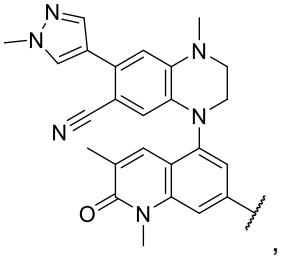
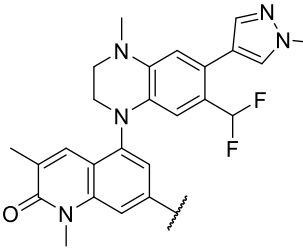
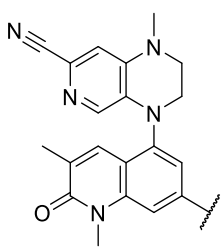
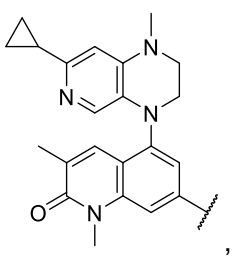
,

,

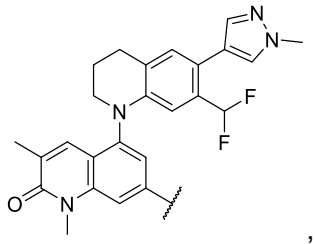
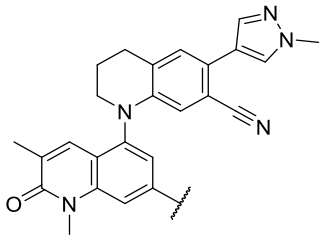
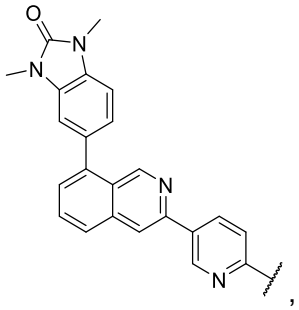
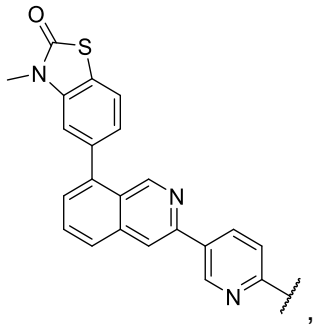
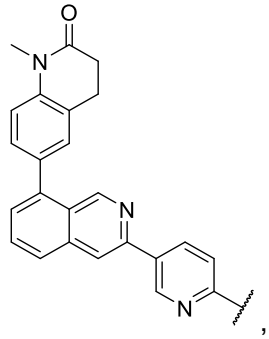
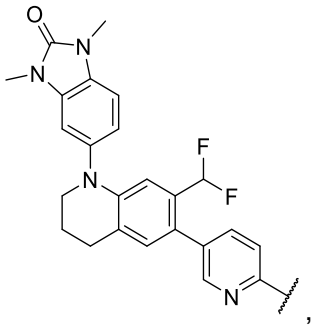
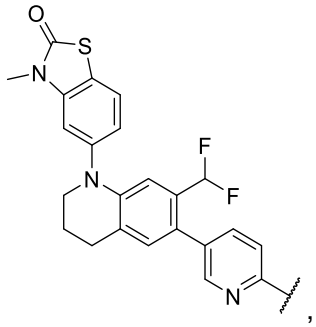
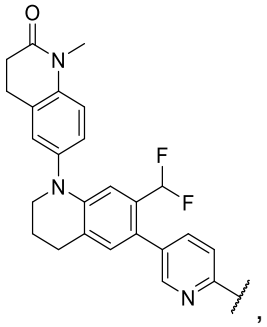
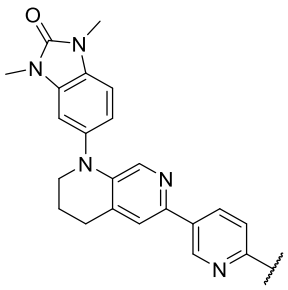
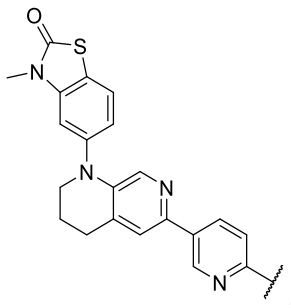
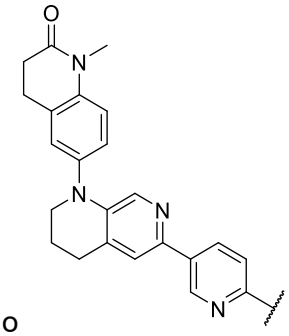
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

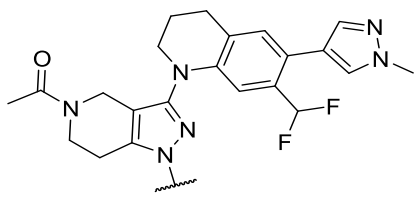
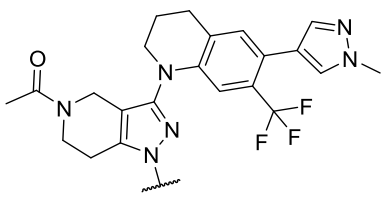
,

,

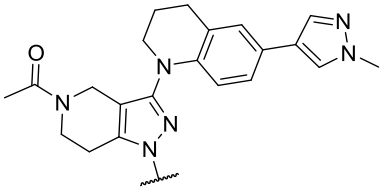
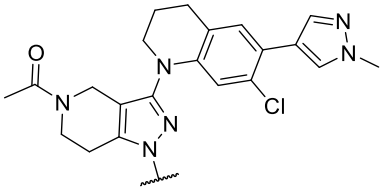
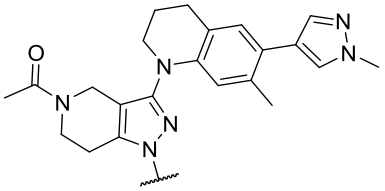
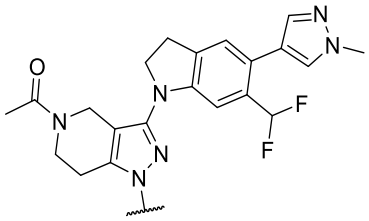
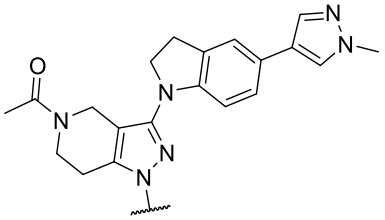
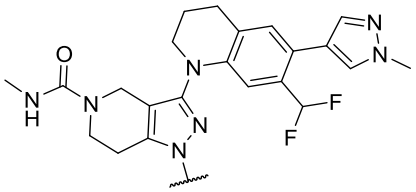
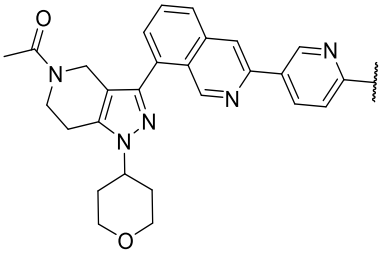
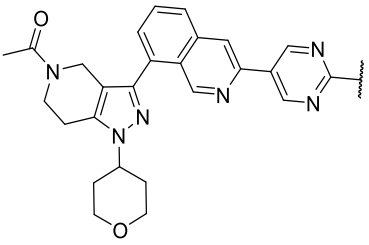
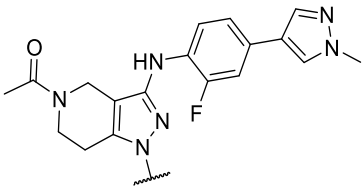
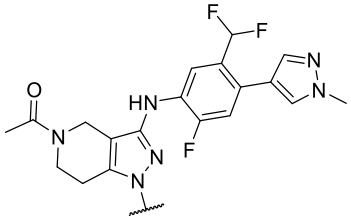
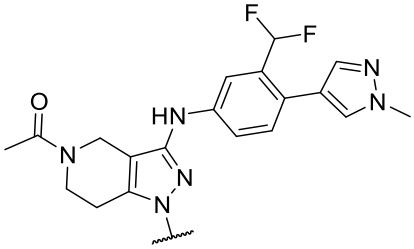
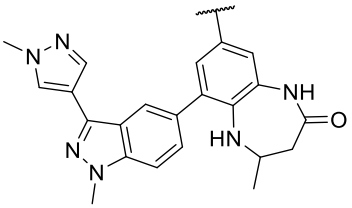
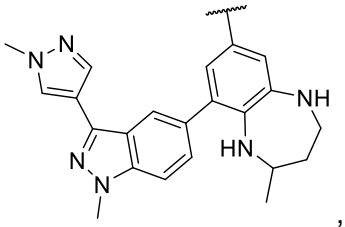
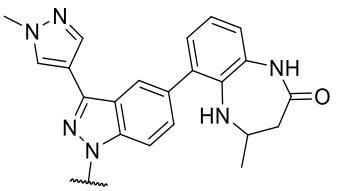
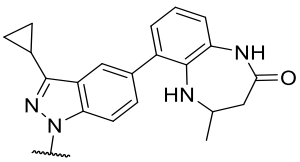
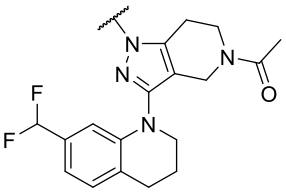
,

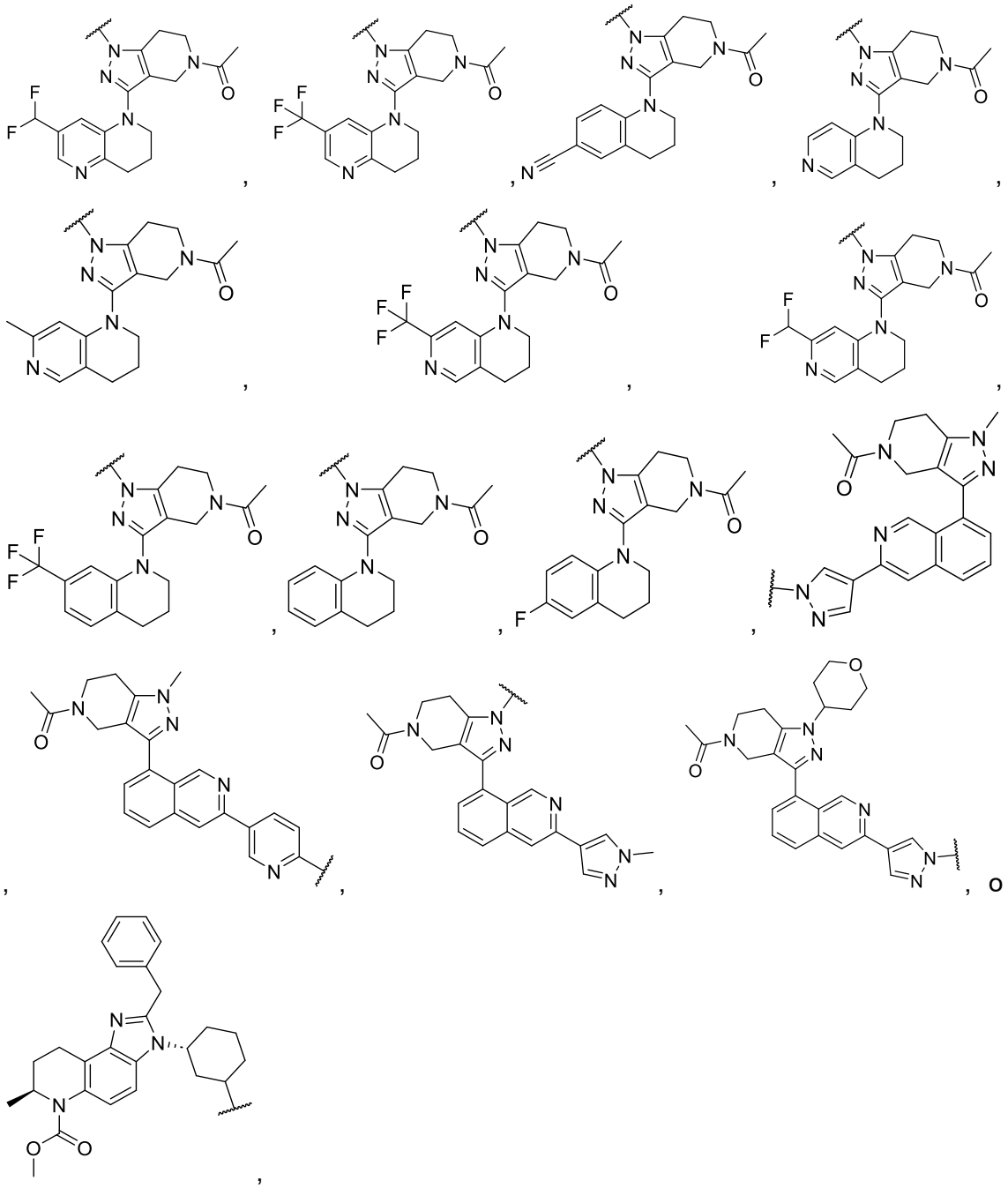

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,


, o

.

[00274] Forma de realización 91. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 14-89, en donde SB-CBP/p300 tiene una de las siguientes estructuras:

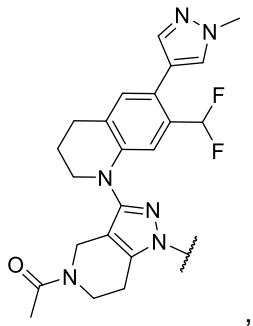
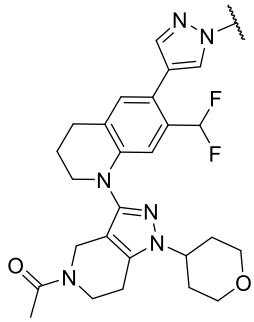
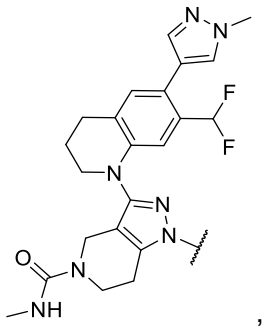
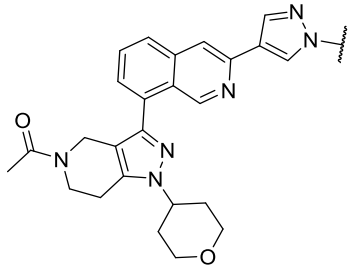
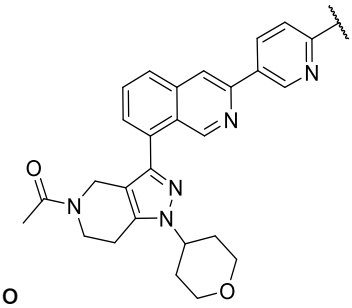

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

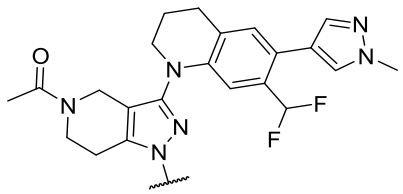
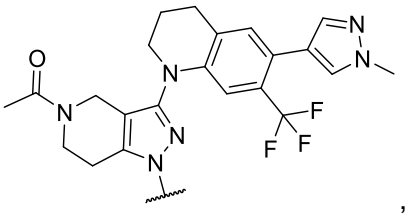
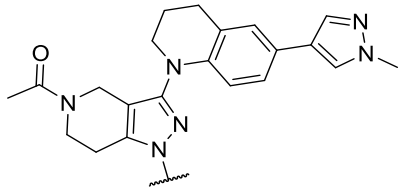
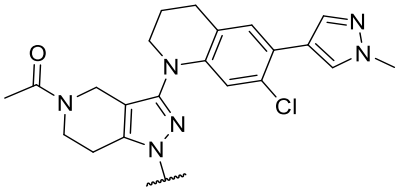
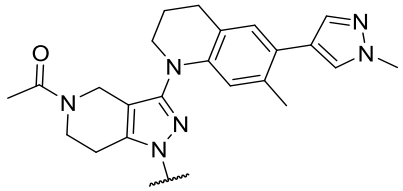
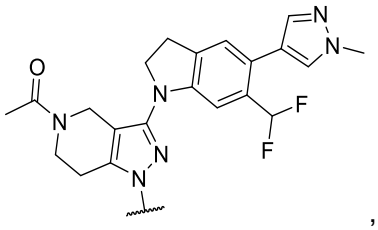
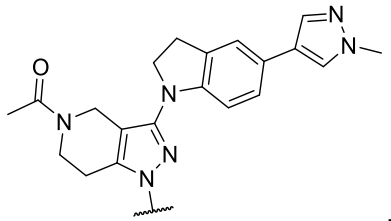
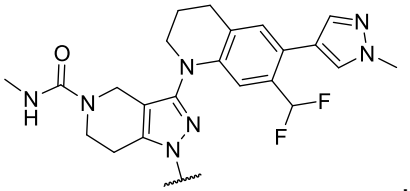


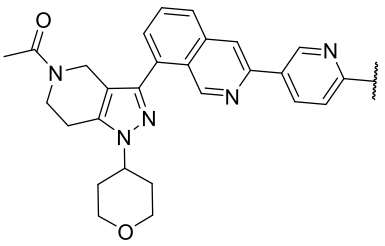
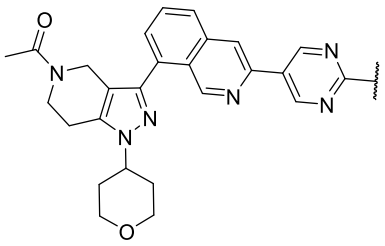
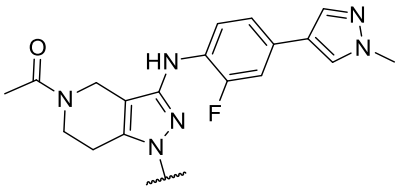
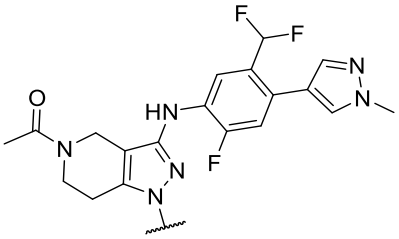
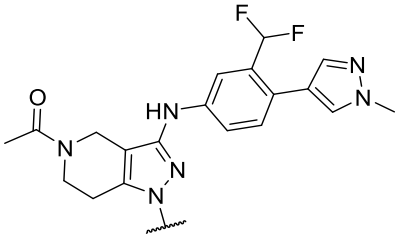
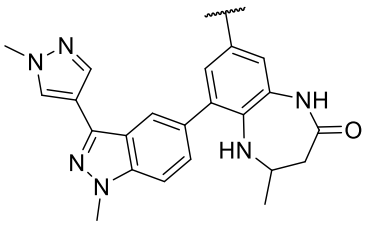
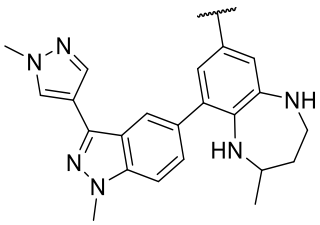
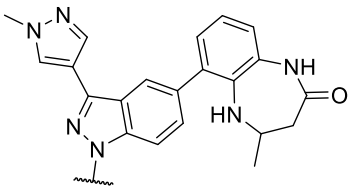
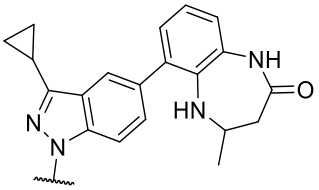
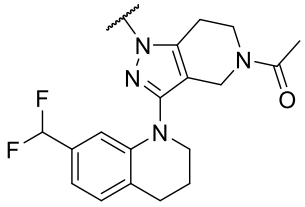
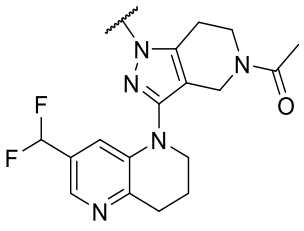
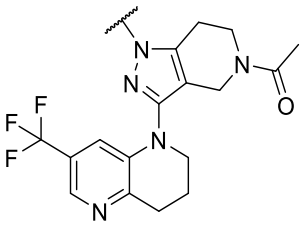
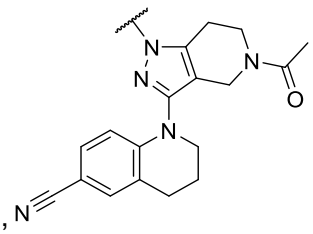
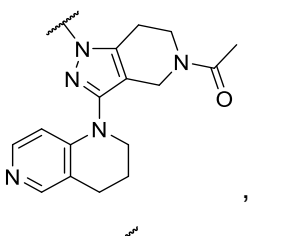
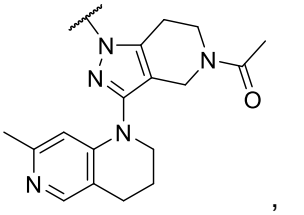
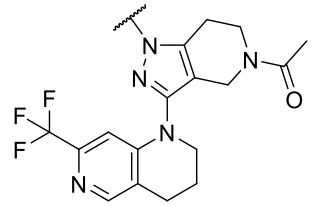
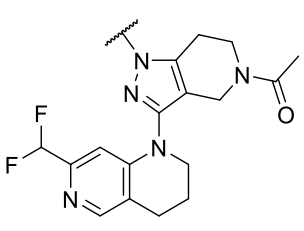
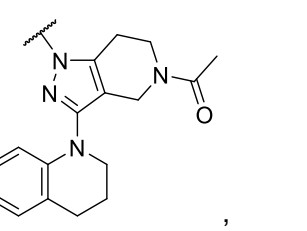
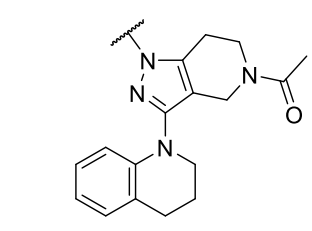
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

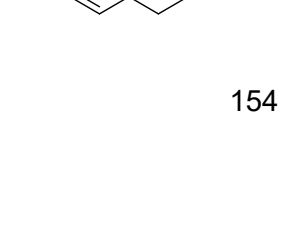
[00275] Forma de realización 92. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 14-89, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde SB-CBP/p300 tiene una de las siguientes estructuras:


,

,

,

, o

.

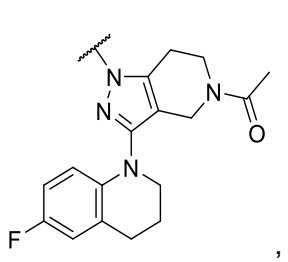
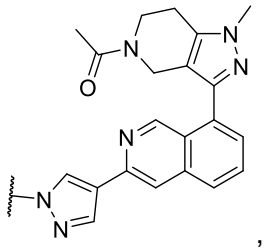
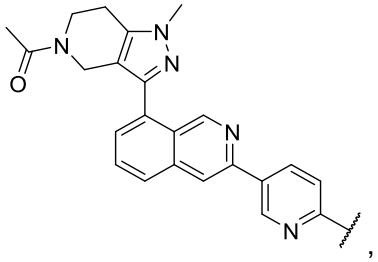
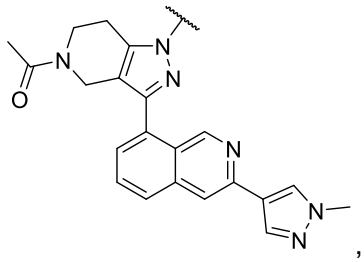
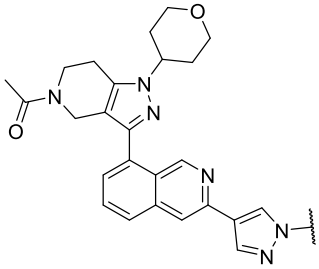
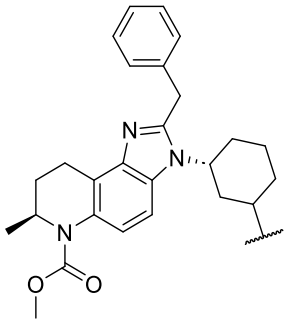
[00276] Forma de realización 93. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 14-89, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde SB-CBP/p300 tiene una de las siguientes estructuras:


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

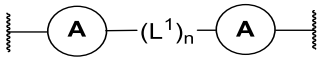
,

,

,


,

,

,

,

, o

.

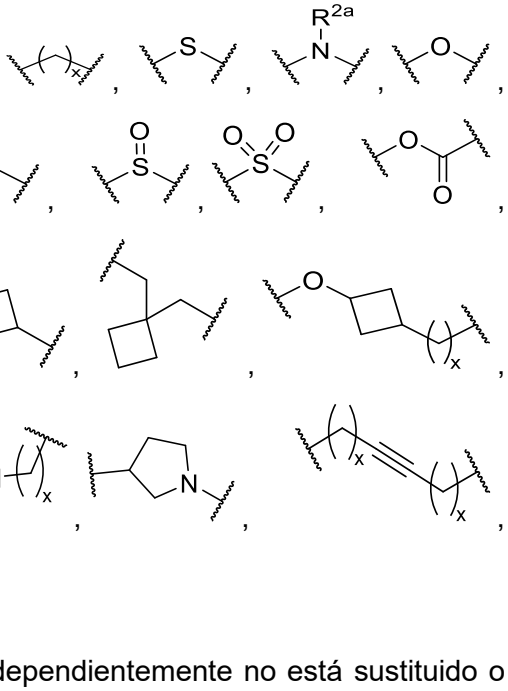
[00277] Forma de realización 94. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-93, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde L está ausente.

[00278] Forma de realización 95. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-93, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde L comprende C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_{10}cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o combinaciones de estos.

[00279] Forma de realización 96. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-93, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde L está ausente o es  , en donde:

cada A, independientemente, está ausente, es C_3-C_{10}cicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido, C_3-C_{10}cicloalquilo bicíclico en puente sustituido o no sustituido, C_3-C_{10}cicloalquilo bicíclico fusionado sustituido o no sustituido, C_3-C_{10}cicloalquilo espiro-bicíclico sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo bicíclico en puente de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo bicíclico fusionado de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo espiro-bicíclico de 3 a 10 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde cada A independientemente no está sustituido o está sustituido con

x R^{2b};

cada L^1 independientemente está ausente, es  , en donde cada L^1 independientemente no está sustituido o está sustituido con x R^{2b};

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

cada x es independientemente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8;

cada R^{2a} es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6sustituido o no sustituido; y

cada R^{2b} es independientemente hidrógeno, halógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -CN, -NO_2, -OH, -OR^a, -$OC(=O)R^a$, -$OC(=O)N(R^b)_2$, -$OC(=O)OR^a$, -SR^b, -$S(=O)R^a$, -$S(=O)_2R^a$, -$S(=O)_2OR^b$, -$S(=O)_2N(R^b)_2$, -$N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)N(R^b)_2$, -$NR^bC(=O)R^a$, -$NR^bC(=O)OR^a$, -$NR^bS(=O)_2R^a$, -$C(=O)R^b$, -$C(=O)OR^b$ o -$C(=O)N(R^b)$;

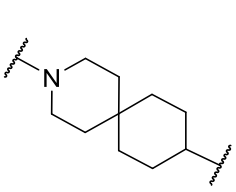
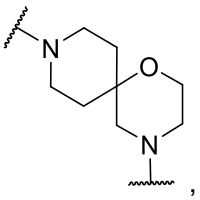
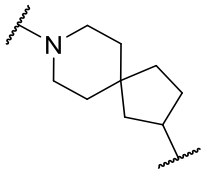
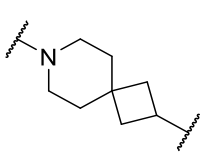
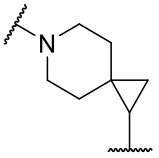
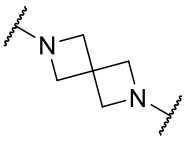
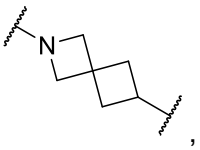
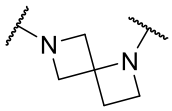
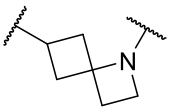
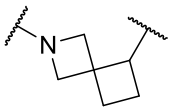
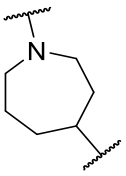
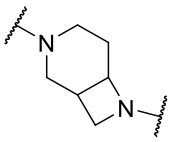
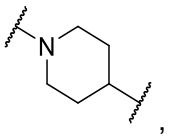
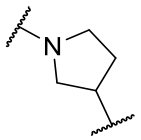
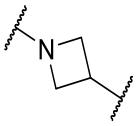
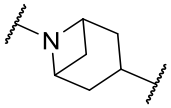
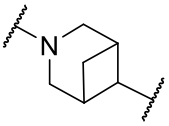
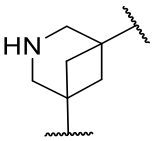
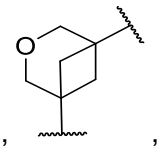
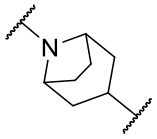
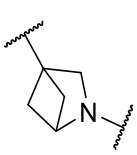
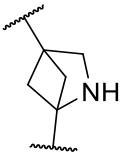
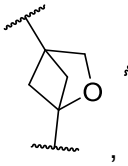
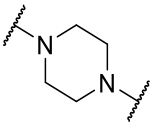
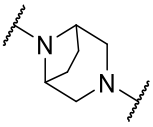
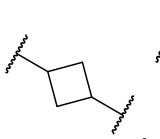
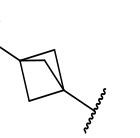
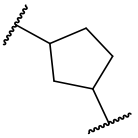
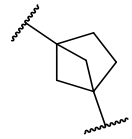
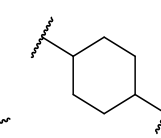
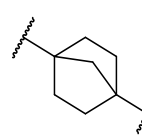
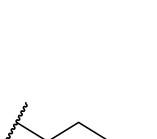
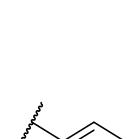
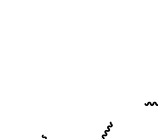
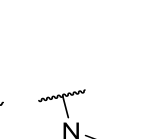
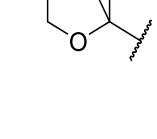
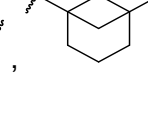
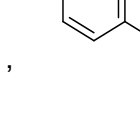
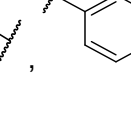
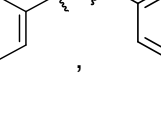
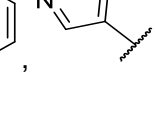
cada R^a es independientemente C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido;

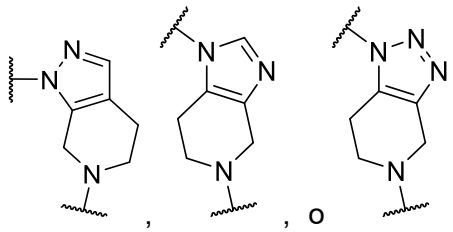
cada R^b es independientemente hidrógeno, C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6fluoroalquilo sustituido o no sustituido, C_1-C_6heteroalquilo sustituido o no sustituido, C_3-C_8cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido de 3 a 8 miembros, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo monocíclico

sustituido o no sustituido;

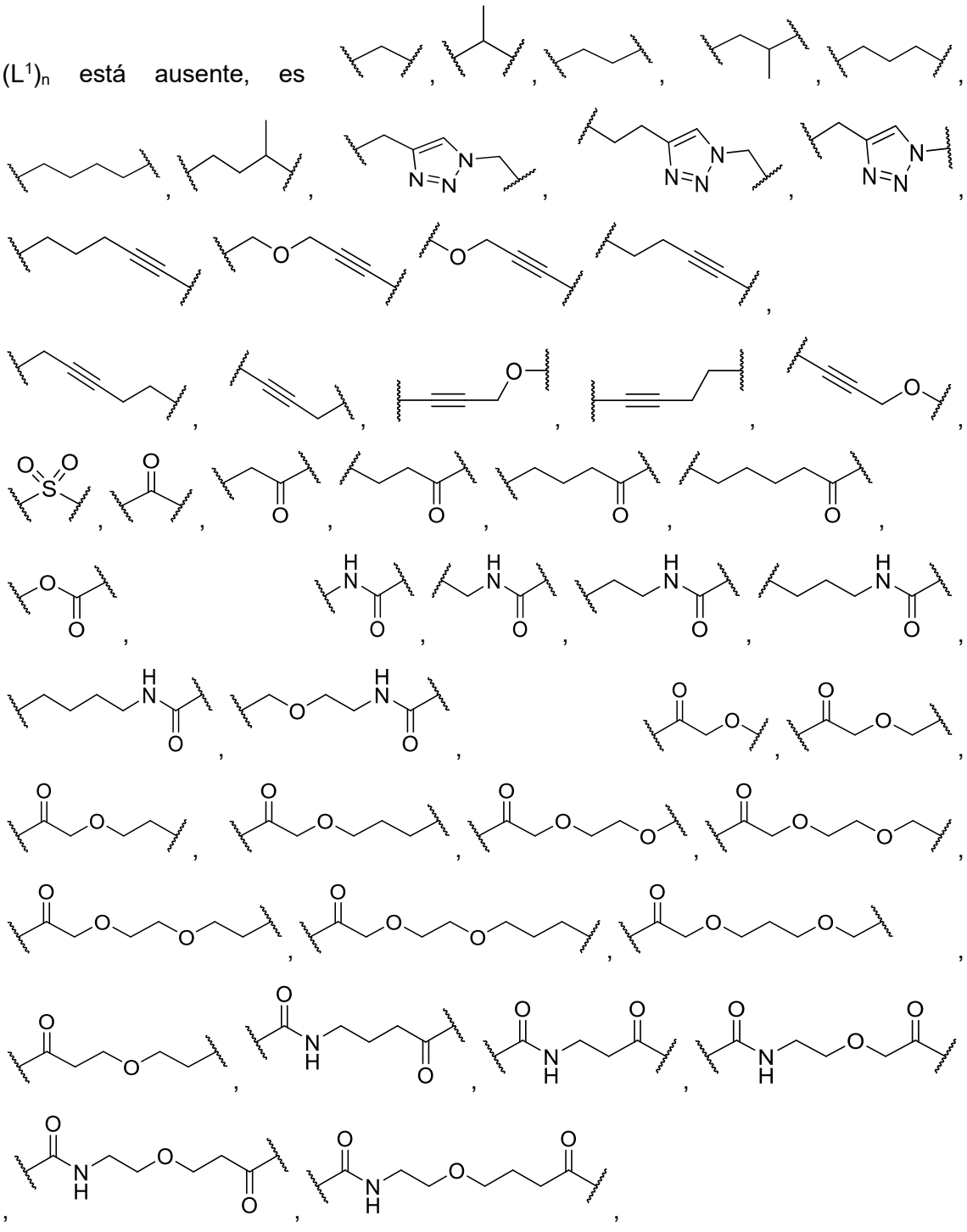
o dos R^b en el mismo átomo de N se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo que contiene N sustituido o no sustituido.

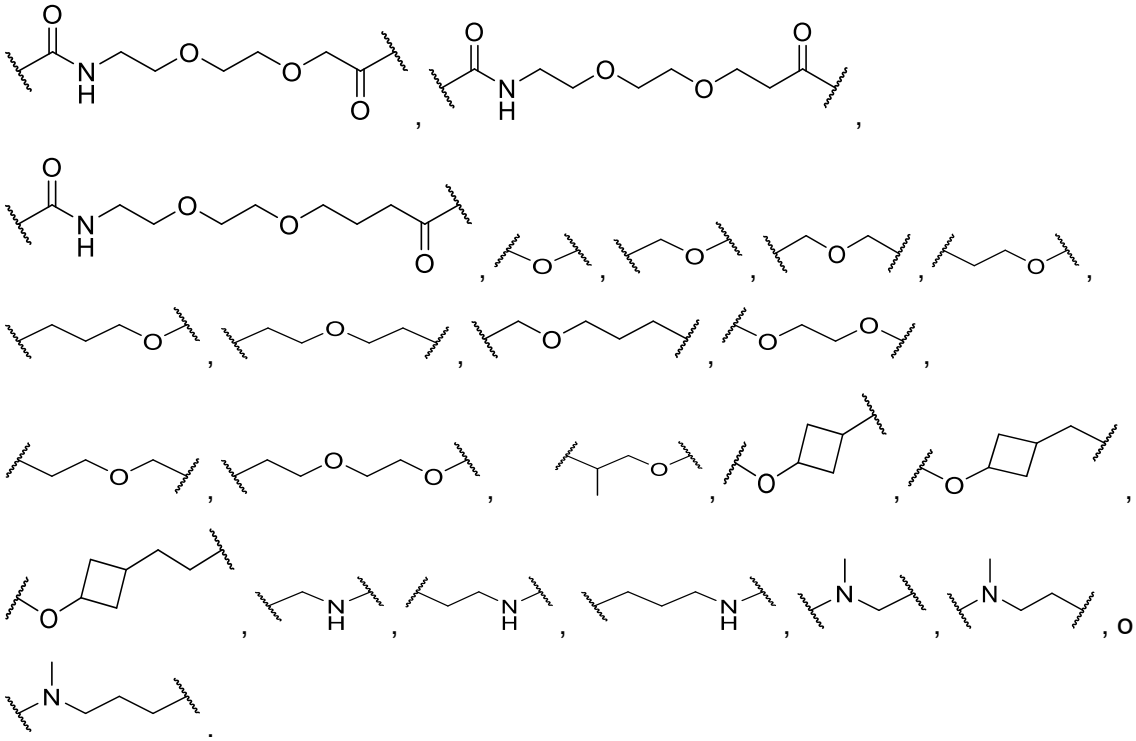
[00280] Forma de realización 97. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 96, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

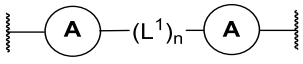
cada A independientemente está ausente, es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , , , , , , .

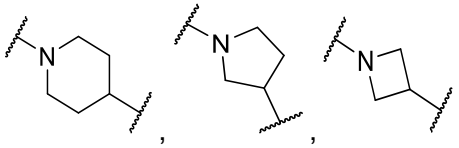


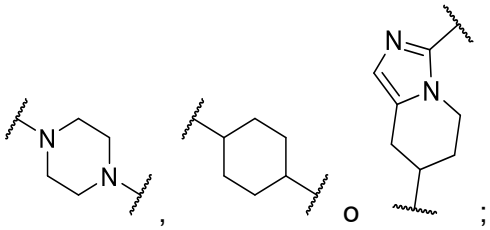
, en donde cada A independientemente no está sustituido o está sustituido con x R^{2b};

$(L^1)_n$ está ausente, es 

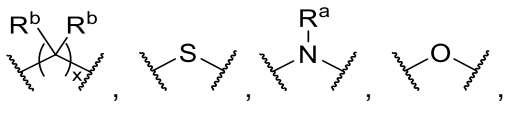


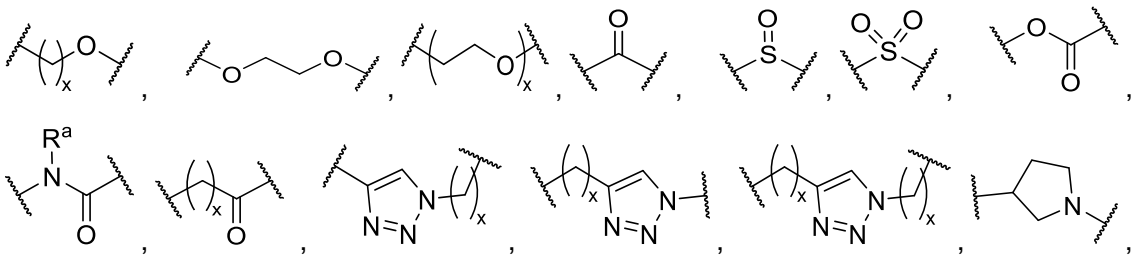
[00281] Forma de realización 98. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-93, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde L está ausente o es  en donde:

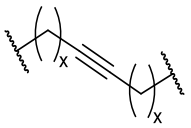
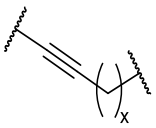
cada A independientemente está ausente, es 



;

cada L^1 independientemente está ausente, es 



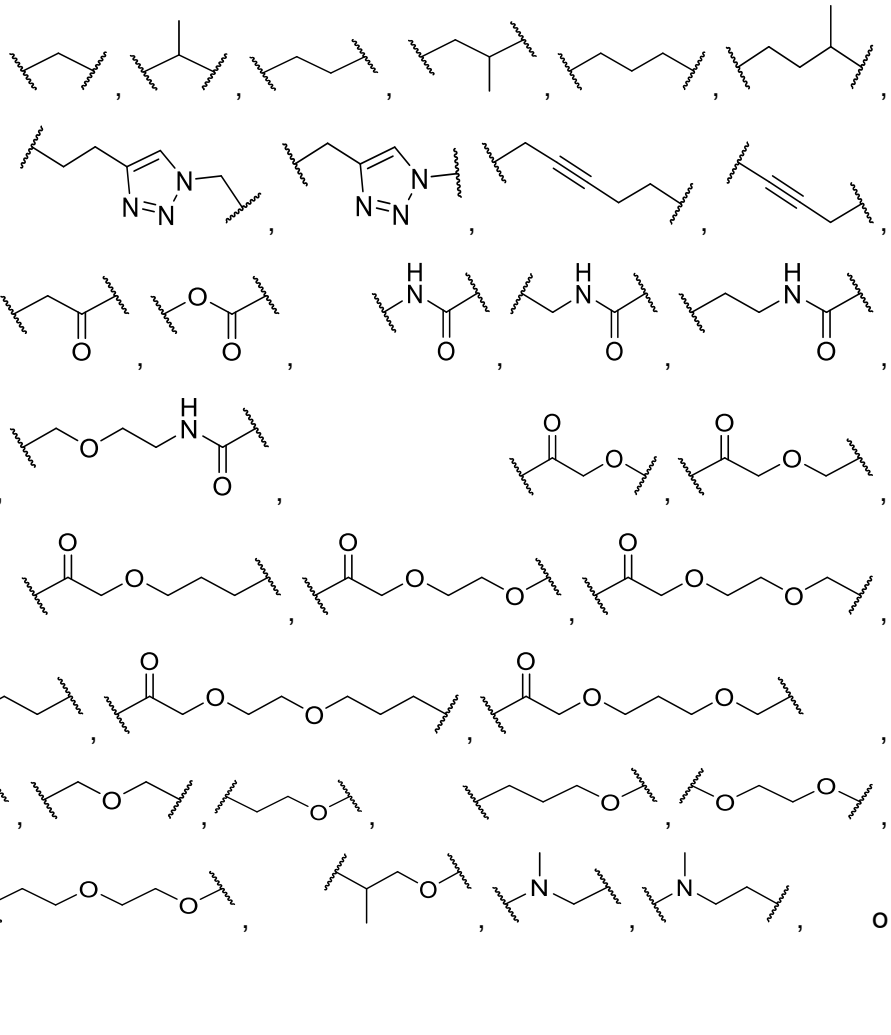

, o 
;

n es 1, 2 o 3; cada x es independientemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

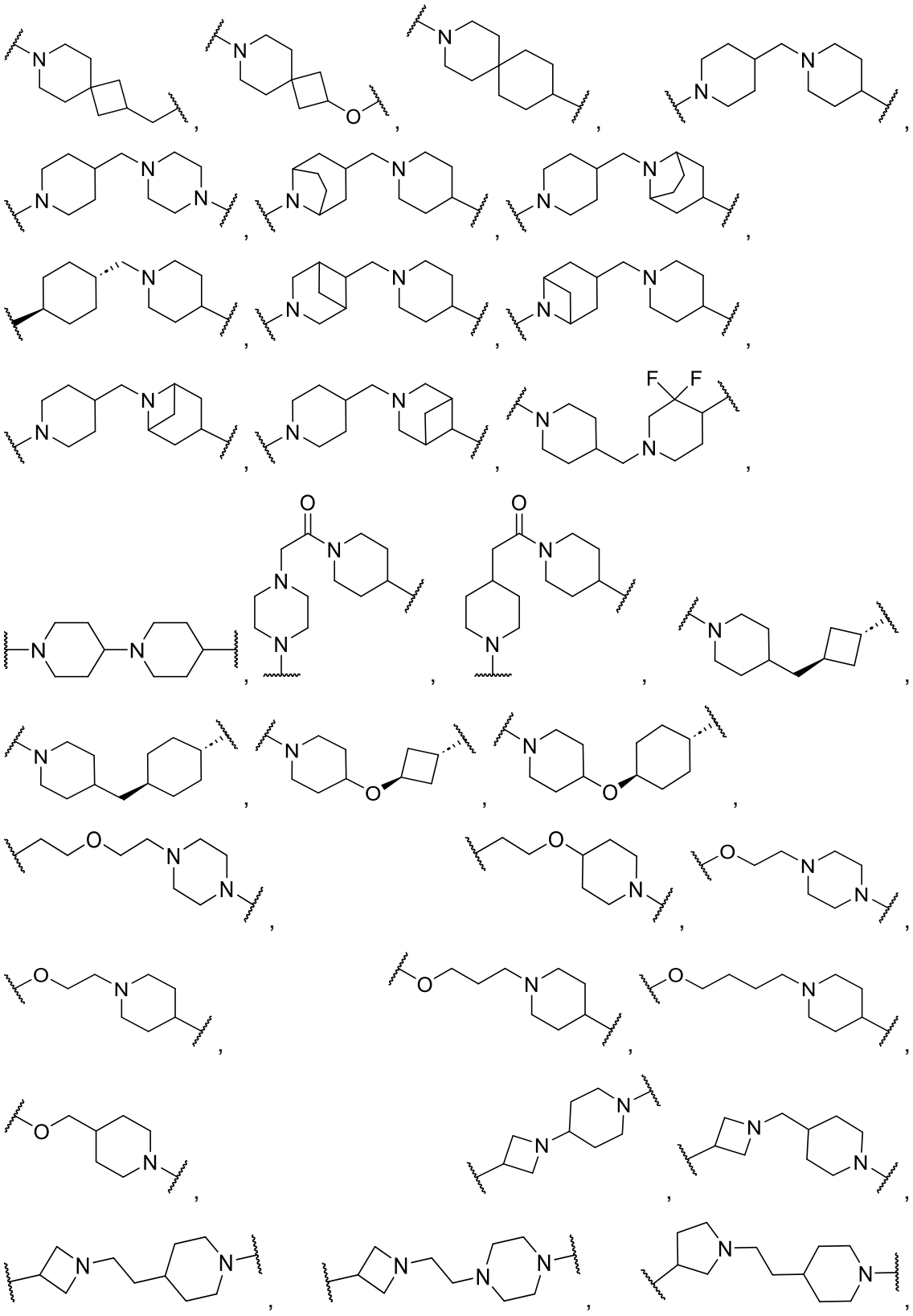
cada R^a es independientemente hidrógeno o C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido; y

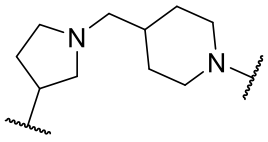
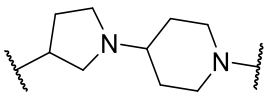
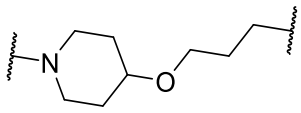
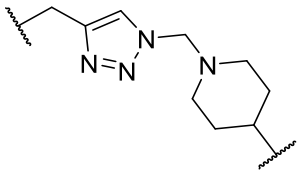
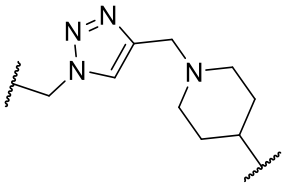
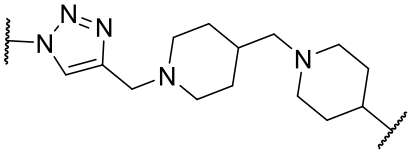
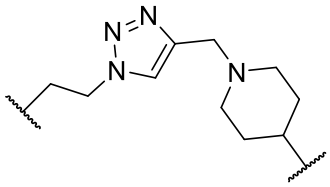
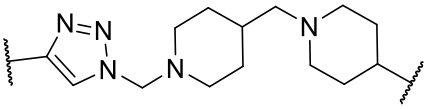
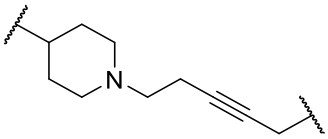
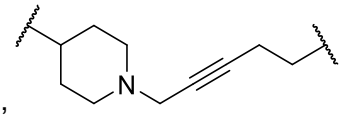
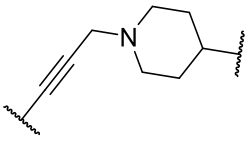
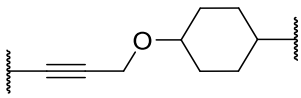
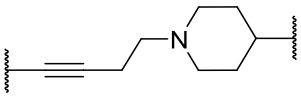
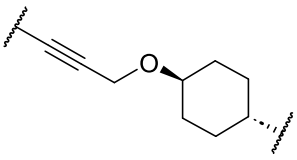
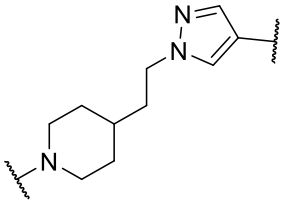
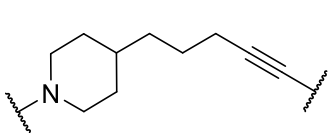
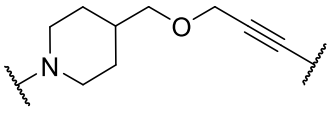
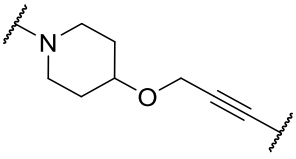
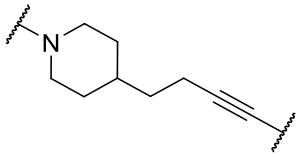
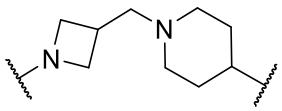
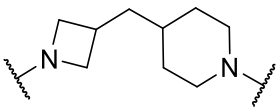
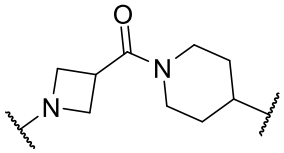
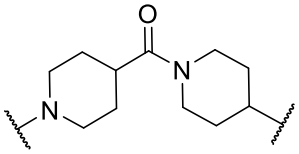
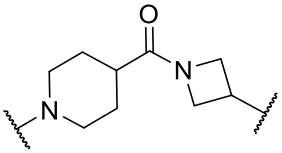
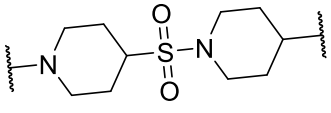
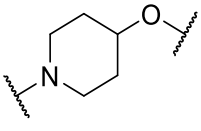
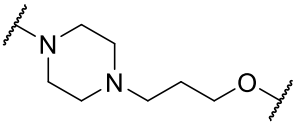
cada R^b es independientemente hidrógeno, halógeno o C_1-C_6alquilo sustituido o no sustituido.

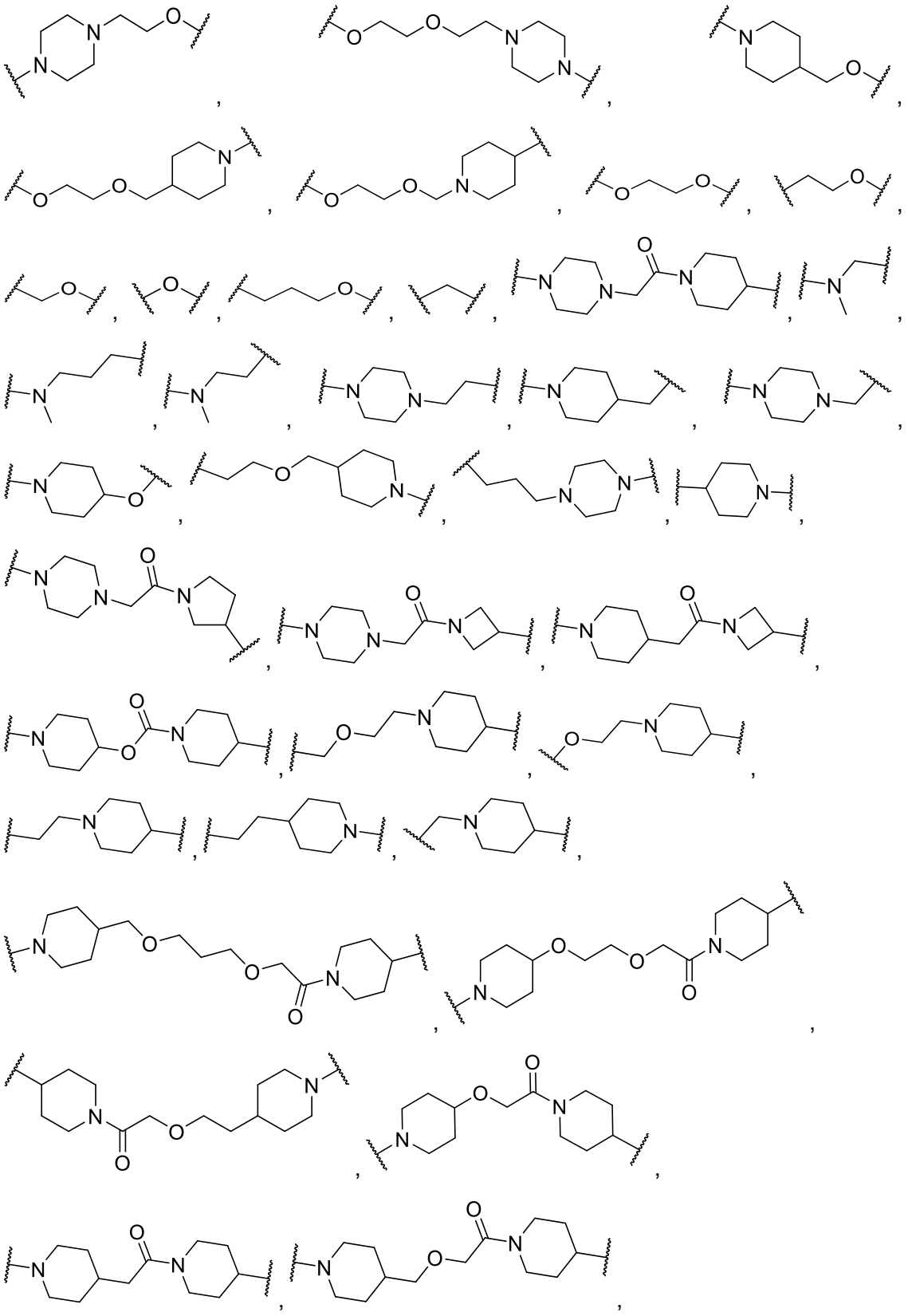
[00282] Forma de realización 99. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 96-98, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$(L^1)_n$ está ausente, 
.

[00283] Forma de realización 100. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-99, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde L tiene una de las siguientes estructuras:




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

.

,

,

,

,

,

,

,

,



, ,

, ,

, , ,

, , , ,

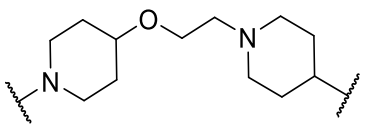
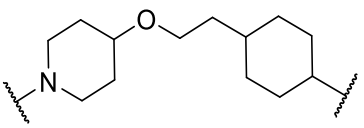
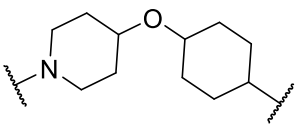
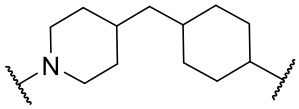
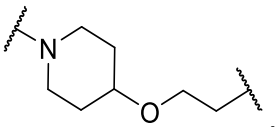
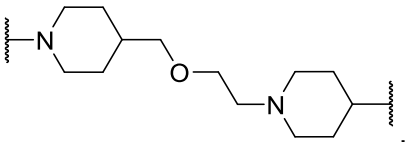
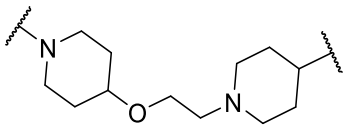
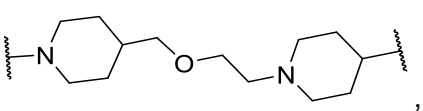
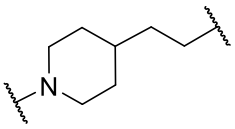
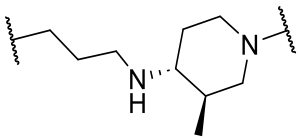
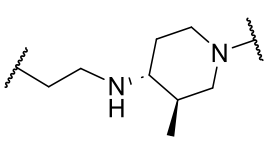
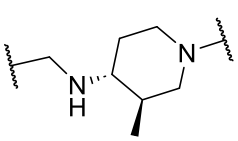
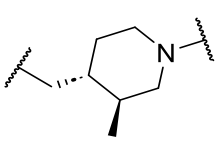
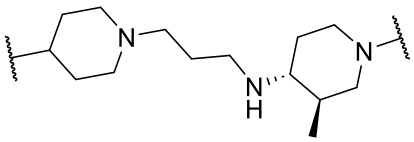
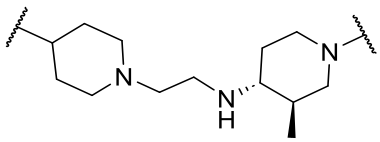
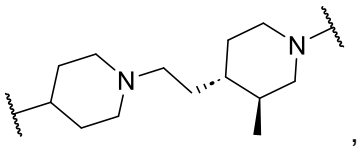
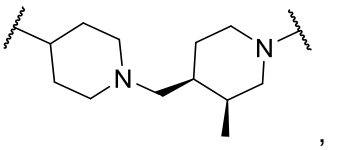
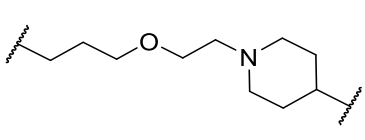
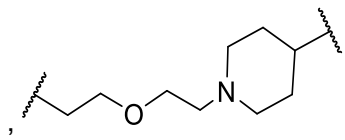
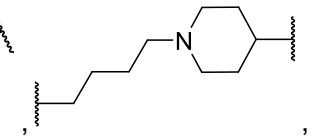
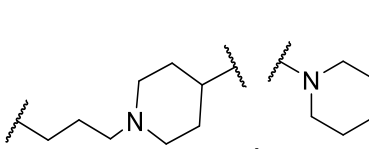
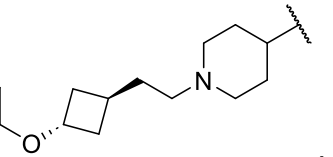
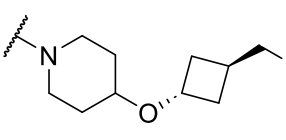
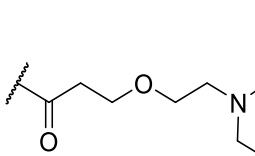
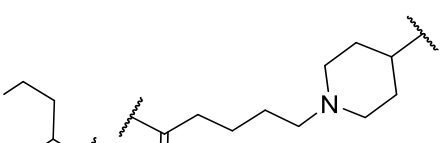
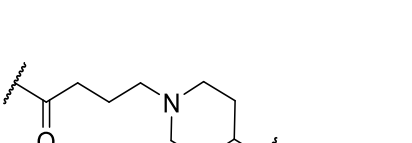
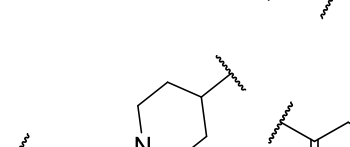
, , , ,

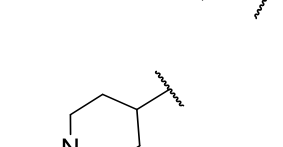
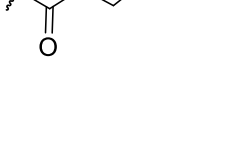
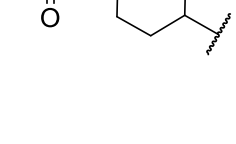
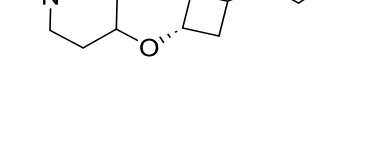
, , ,

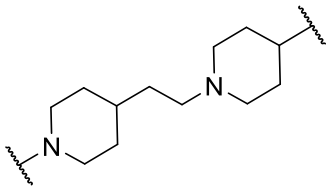
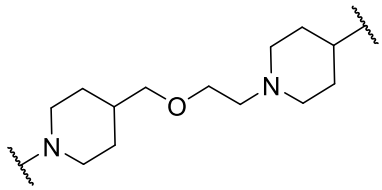
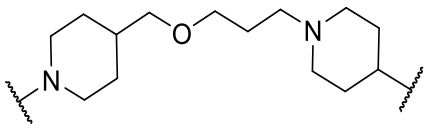
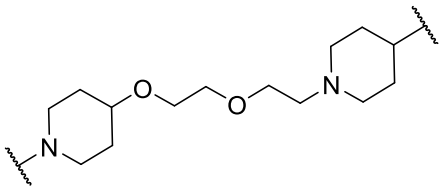
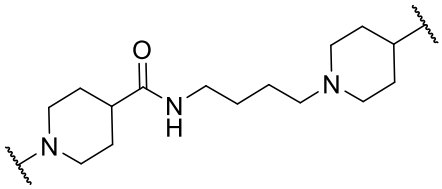
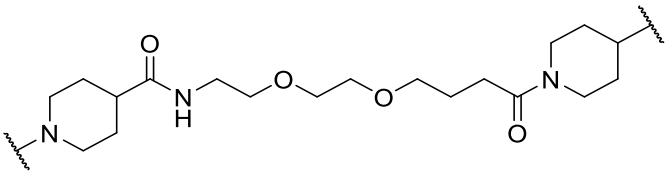
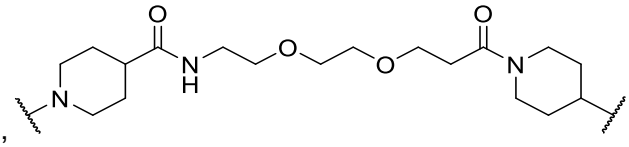
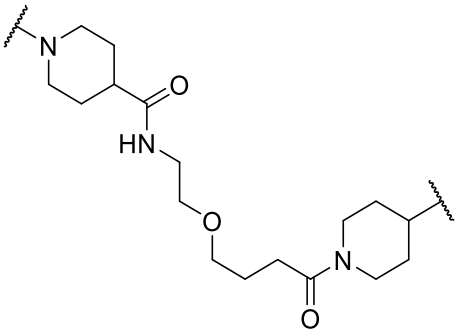
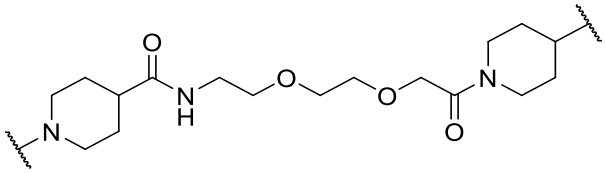
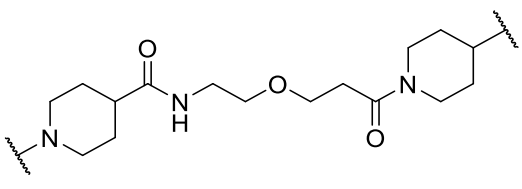
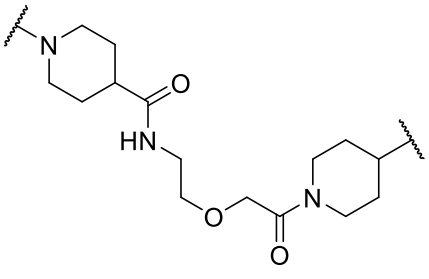
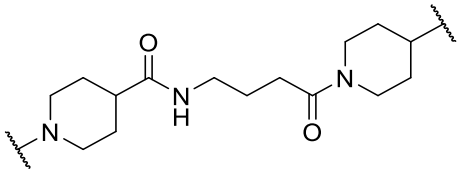
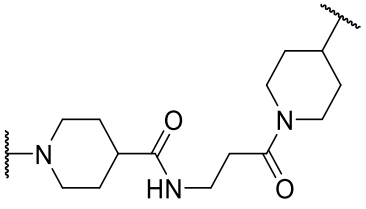
, , ,

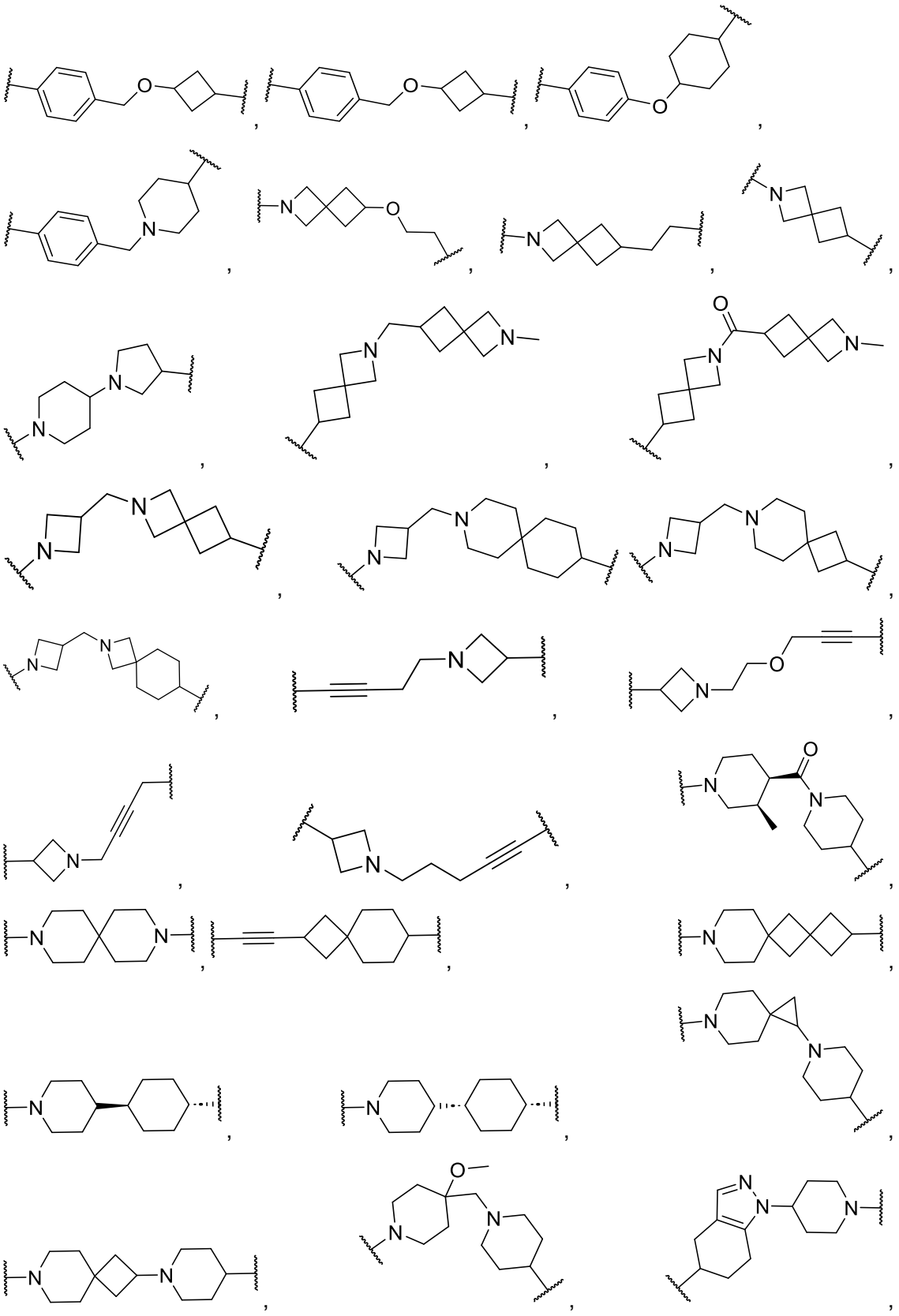
, , , ,

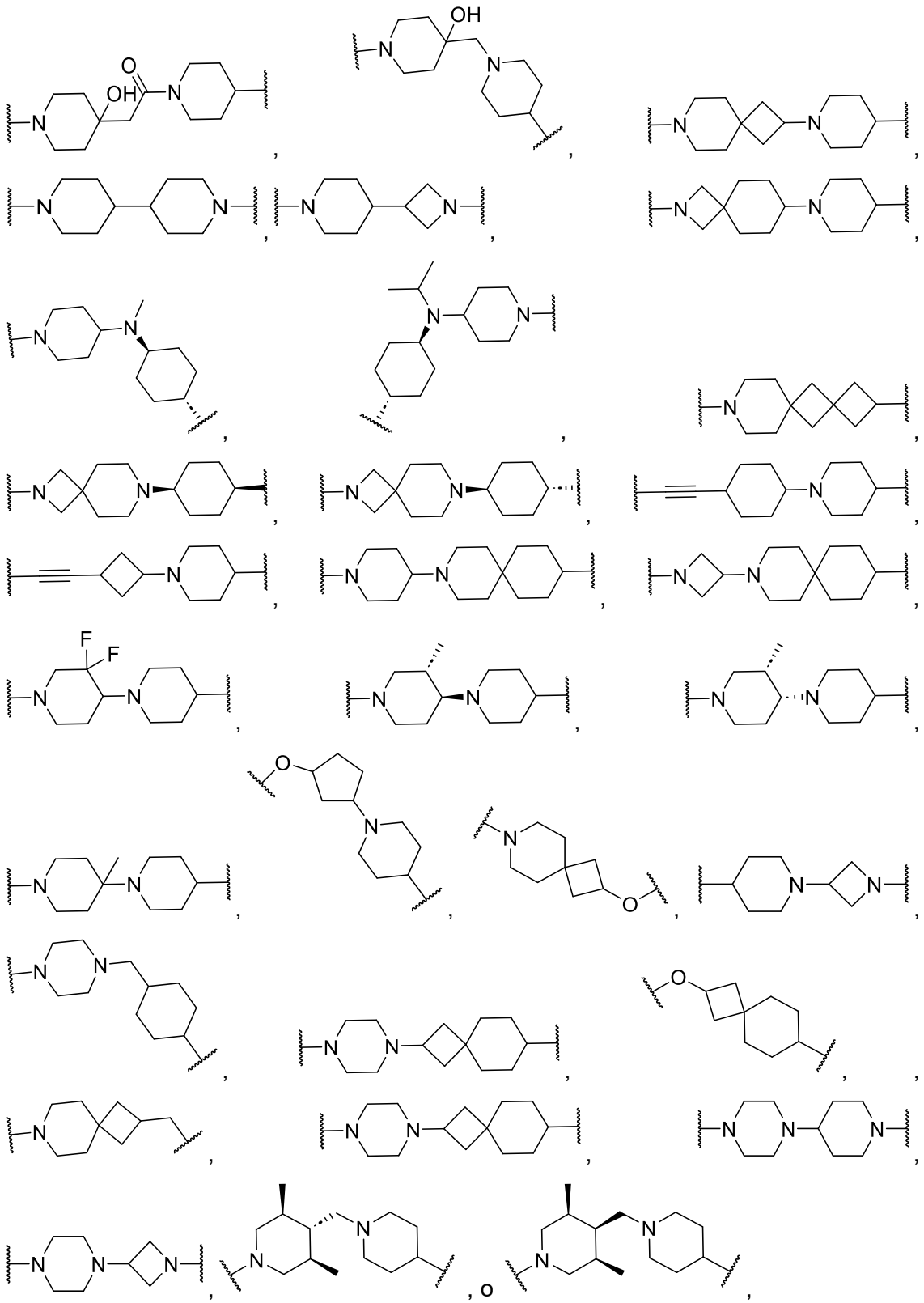
, , ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

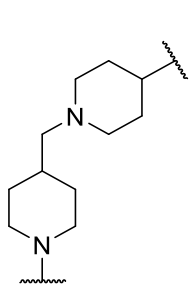
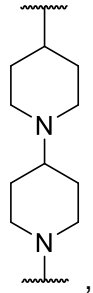
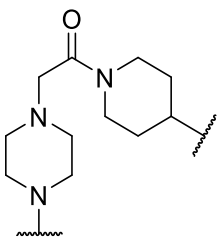
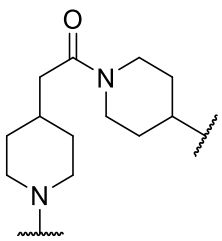
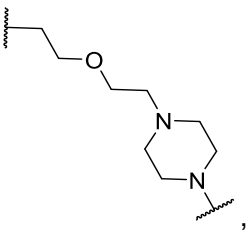
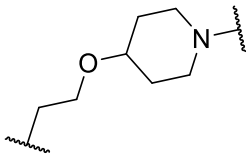
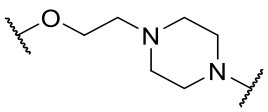
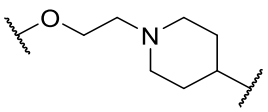
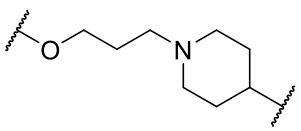
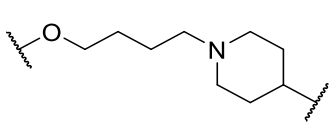
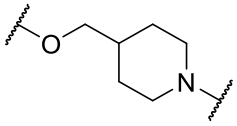
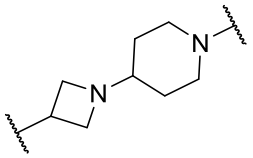
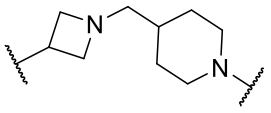
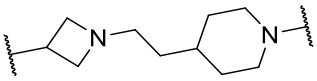
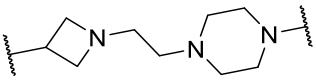
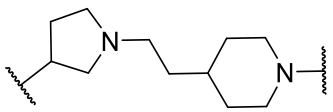
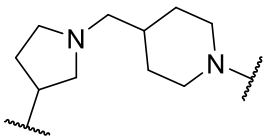
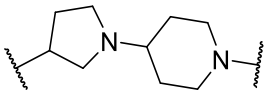
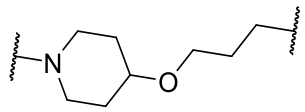
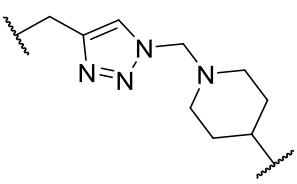
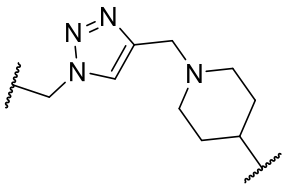
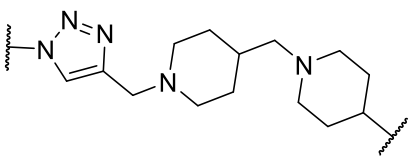
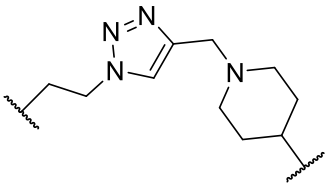
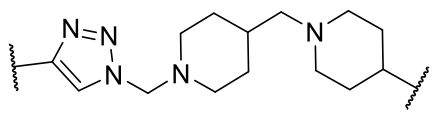
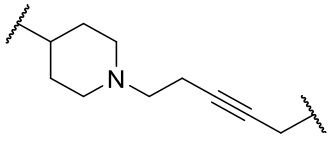
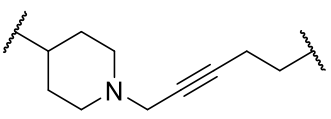
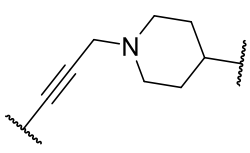
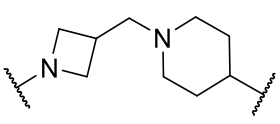
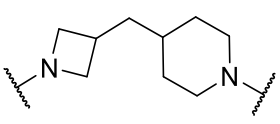


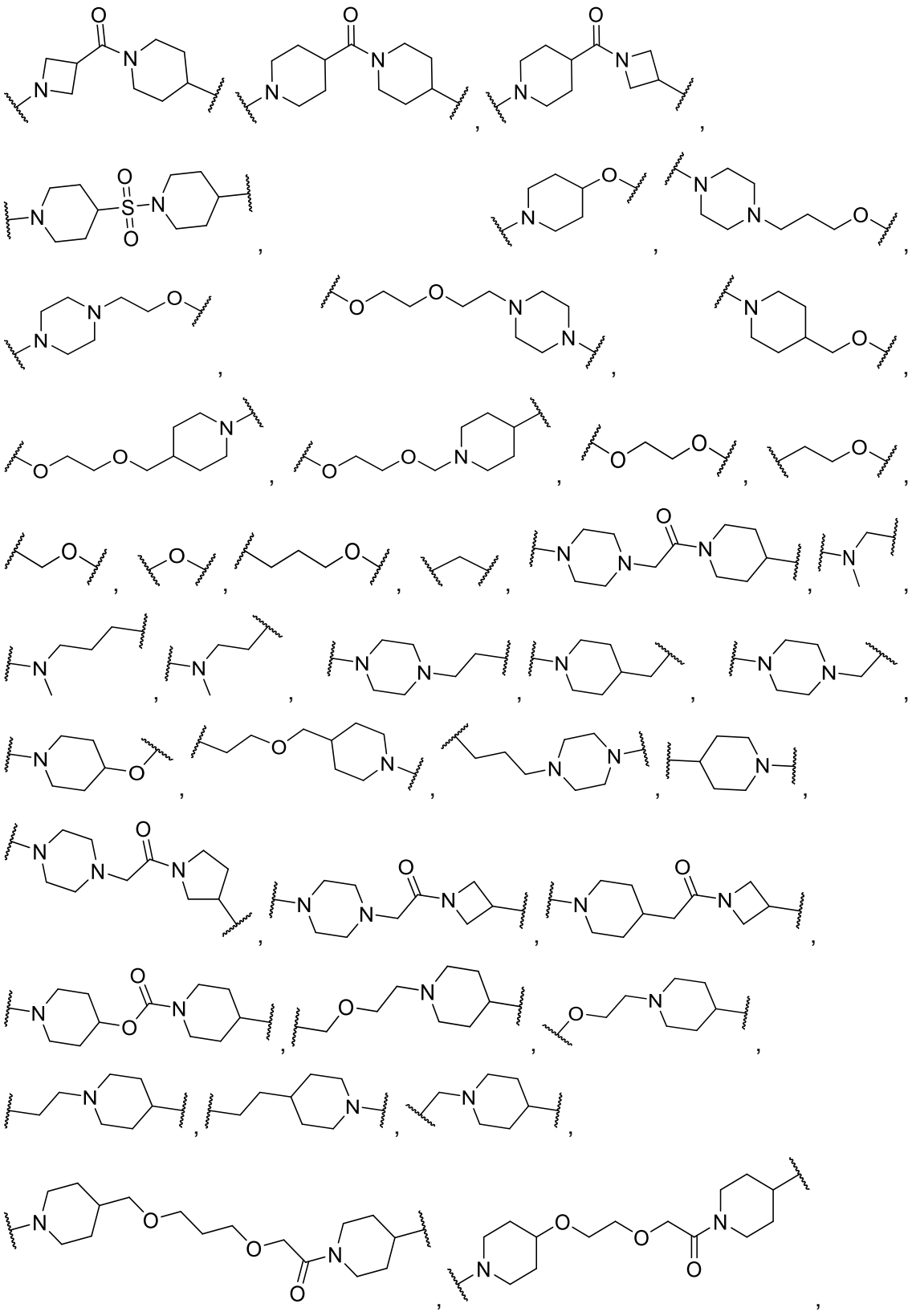


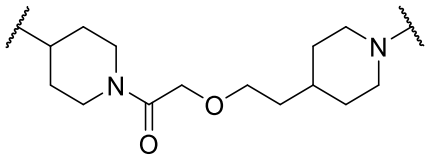
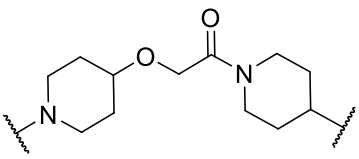
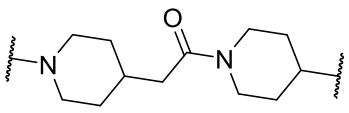
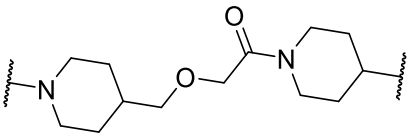
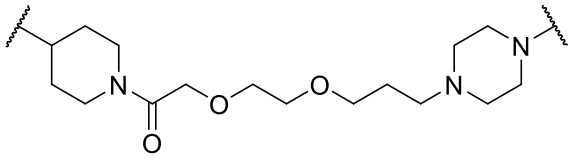
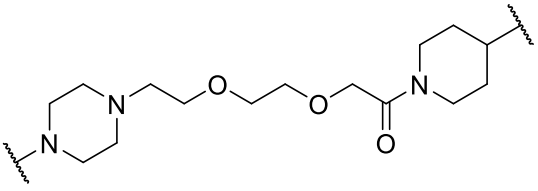
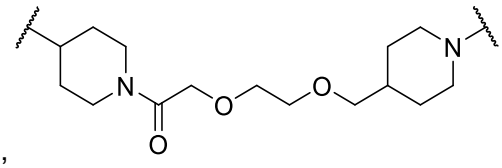
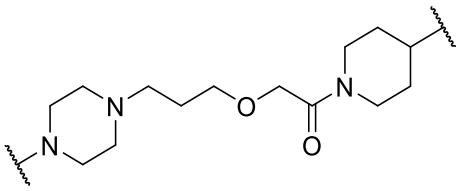
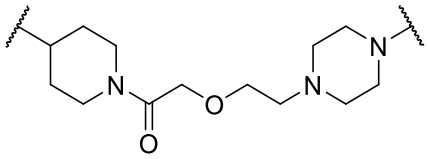
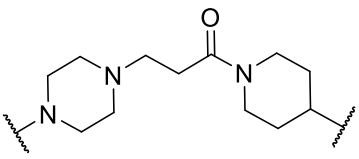
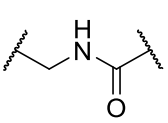
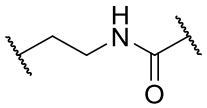
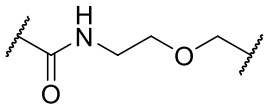
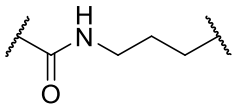
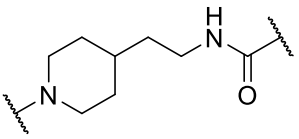
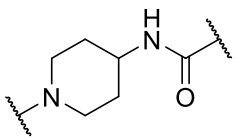
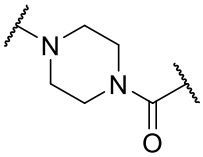
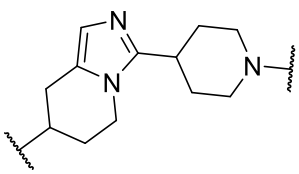
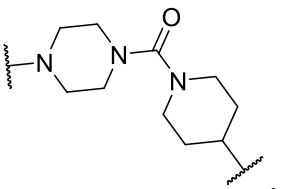
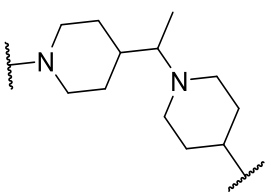
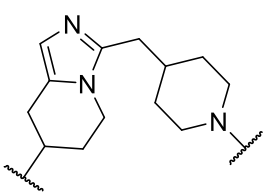
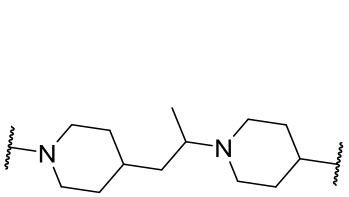
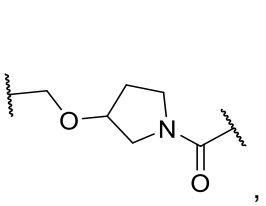
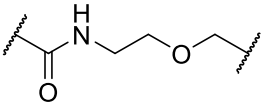
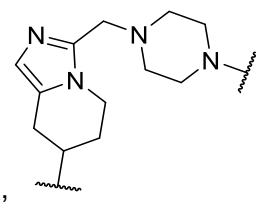
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

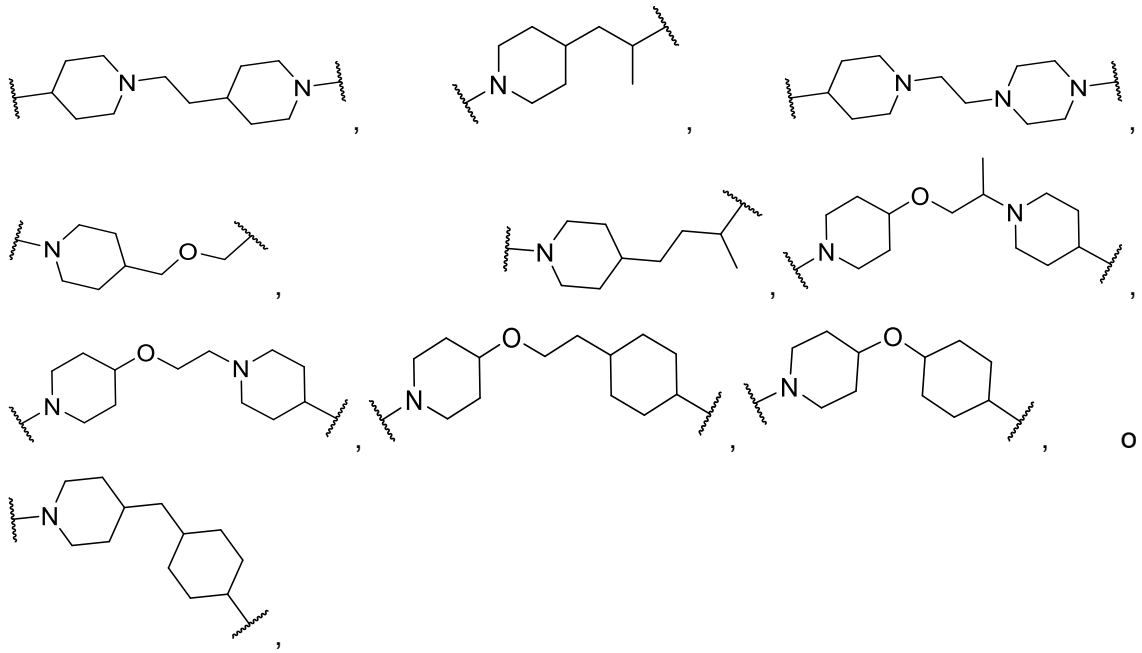
[00284] Forma de realización 101. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-99, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este,

en donde L tiene una de las siguientes estructuras:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

[00285] Forma de realización 102. Un compuesto de la tabla 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

[00286] Forma de realización 103. Un complejo ternario estable que comprende:

a. una o más proteínas dependientes de la enfermedad (DDP);

b. Receptor de andrógenos (AR); y

c. compuesto inhibidor condicional heterobifuncional de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-102;

en donde DDP y AR están presentes en una célula de interés (COI) y la abundancia relativa de AR en la COI es mayor que la abundancia relativa de DDP en la COI.

[00287] Forma de realización 104. El complejo ternario estable de acuerdo con la forma de realización 103, en donde la DDP es Ataxia-telangiectasia mutada (ATM), Ataxia telangiectasia y proteína Rad3 relacionada (ATR), quinasa Aurora A (AurkA), AurkB, proteína quinasa relacionada con el ciclo de división celular 7 (CDC7), quinasa de punto de control 1 (CHK1), CHK2, quinasa dependiente de ciclina 1 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, ADN metiltransferasa 1 (DNMT1), exportina 1 (XPO1), histona deacetilasa 1 (HDAC1), HDAC2, HDAC3, el miembro 11 de la familia de la kinesina (KIF11), quinasa de la proteína quinasa activada por mitógeno 1 (MEK1), MEK2, Myc, la proteína 8 regulada negativamente durante el desarrollo expresada en células precursoras neuronales (NEDD8), SMARCA2/4, proteína de unión a CREB (CBP)/p300, proteína 5 que contiene repeticiones WD (WDR5), factor 1 asociado a DDB1 y CUL4 (DCAF1), fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K), proteína arginina metiltransferasa 5

(PRMT5), subunidad 1 del factor de empalme 3b (SF3B1), WEE1, subunidades del proteasoma 20S, coactivador 1 del receptor de esteroides (SRC1), SRC2 o SRC3.

[00288] Forma de realización 105. El complejo ternario estable del ejemplo 103, en donde la DDP es quinasa Aurora A (AurkA), quinasa de punto de control 1 (CHK1), CHK2, CDK4, CDK6, Myc, SMARCA2/4, proteína de unión a CREB (CBP)/p300, proteína 5 que contiene repeticiones WD (WDR5), factor 1 asociado a DDB1 y CUL4 (DCAF1), fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K) o WEE1.

[00289] Forma de realización 106. El complejo ternario estable de acuerdo con la forma de realización 103, en donde la DDP es la proteína de unión a CREB (CBP)/p300.

[00290] Forma de realización 107. Un complejo ternario estable que comprende:

d. CBP/p300;

e. Receptor de andrógenos (AR); y

f. compuesto inhibidor condicional heterobifuncional de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-102;

en donde CBP/p300 y DP están presentes en una célula de interés (COI) y la abundancia relativa de DP en la COI es mayor que la abundancia relativa de CBP/p300 en la COI.

[00291] Forma de realización 108. Un método para inhibir selectivamente la actividad de una proteína dependiente de la enfermedad (DDP) en una célula de interés (COI) de un mamífero que comprende administrar un compuesto heterobifuncional de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-102, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en donde la COI expresa el receptor de andrógenos (AR).

[00292] Forma de realización 109. El método de acuerdo con la forma de realización 108, en donde el compuesto heterobifuncional de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-102, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, inhibe la actividad de la DDP en la COI pero no inhibe la actividad de la DDP en células que expresan la DDP y no expresan el AR.

[00293] Forma de realización 110. El método de acuerdo con la forma de realización 108, en donde el AR está sobreexpresado, hiperactivo o tanto sobreexpresado como hiperactivo en la COI.

[00294] Forma de realización 111. El método de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 108-110, en donde la DDP es Ataxia-telangiectasia mutada (ATM), Ataxia telangiectasia y proteína Rad3 relacionada (ATR), quinasa Aurora A (AurkA), AurkB, proteína quinasa relacionada con el ciclo de división celular 7 (CDC7), quinasa de punto

de control 1 (CHK1), CHK2, quinasa dependiente de ciclina 1 (CDK1), CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK9, ADN metiltransferasa 1 (DNMT1), exportina 1 (XPO1), histona deacetilasa 1 (HDAC1), HDAC2, HDAC3, el miembro 11 de la familia de la kinesina (KIF11), quinasa de la proteína quinasa activada por mitógeno 1 (MEK1), MEK2, Myc, la proteína 8 regulada negativamente durante el desarrollo expresada en células precursoras neuronales (NEDD8), SMARCA2/4, proteína de unión a CREB (CBP)/p300, proteína 5 que contiene repeticiones WD (WDR5), factor 1 asociado a DDB1 y CUL4 (DCAF1), fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K), proteína arginina metiltransferasa 5 (PRMT5), subunidad 1 del factor de empalme 3b (SF3B1), WEE1, subunidades del proteasoma 20S, coactivador 1 del receptor de esteroides (SRC1), SRC2 o SRC3.

[00295] Forma de realización 112. El método de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 108-111, en donde la DDP es quinasa Aurora A (AurkA), quinasa de punto de control 1 (CHK1), CHK2, CDK4, CDK6, Myc, SMARCA2/4, proteína de unión a CREB (CBP)/p300, proteína 5 que contiene repeticiones WD (WDR5), factor 1 asociado a DDB1 y CUL4 (DCAF1), fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K) o WEE1.

[00296] Forma de realización 113. El método de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 108-111, en donde la DDP es la proteína de unión a CREB (CBP)/p300.

[00297] Forma de realización 114. Un método para tratar el cáncer en un mamífero que comprende administrar al mamífero un compuesto heterobifuncional de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-102.

[00298] Forma de realización 115. Un método para tratar el cáncer en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-102 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

[00299] Forma de realización 116. El método de acuerdo con la forma de realización 115, en donde el cáncer es un cáncer dependiente de hormonas.

[00300] Forma de realización 117. El método de acuerdo con la forma de realización 115, en donde el cáncer es cáncer de próstata.

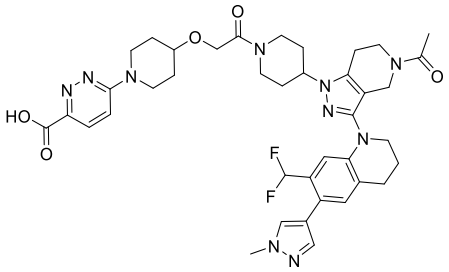
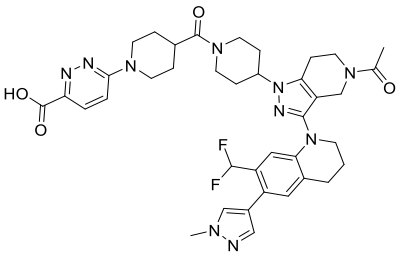
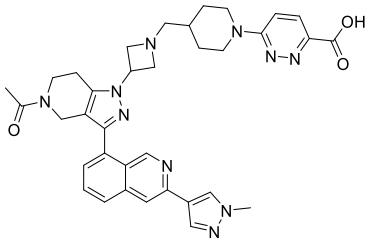
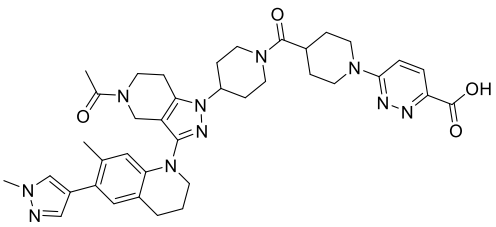
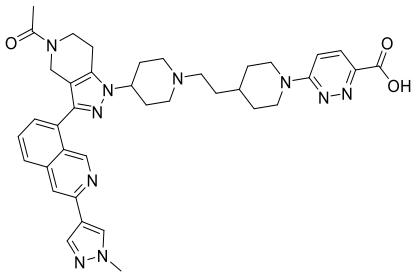
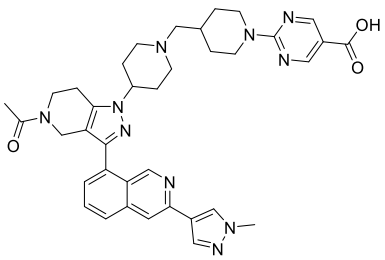
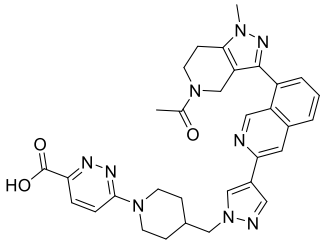
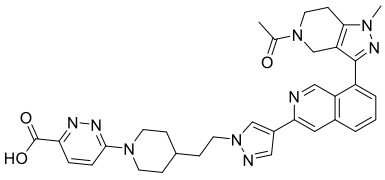
[00301] Forma de realización 118. Un método para tratar una enfermedad o afección dependiente del receptor de andrógenos o mediada por el receptor de andrógenos en mamíferos, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-102, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

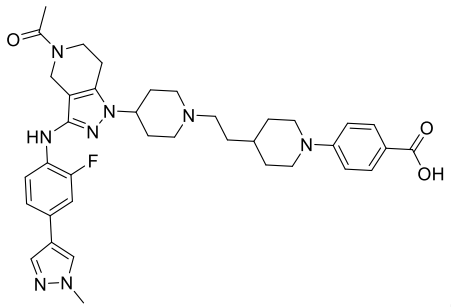
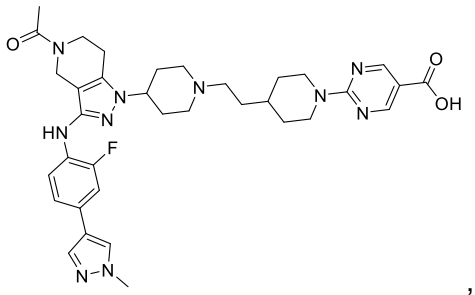
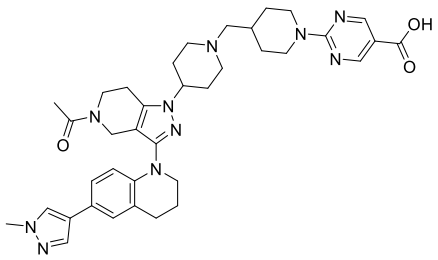
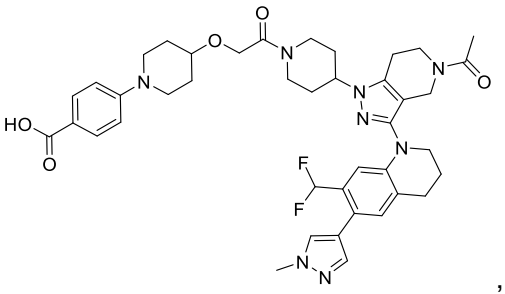
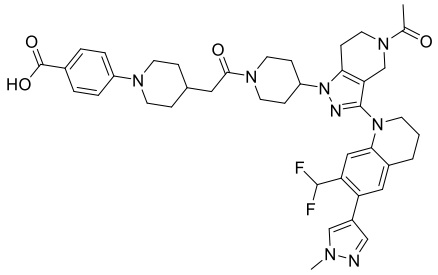
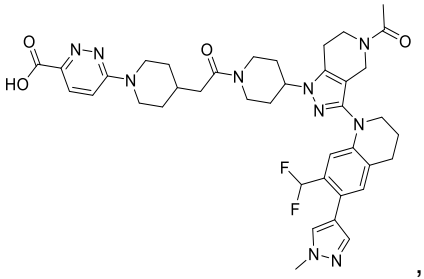
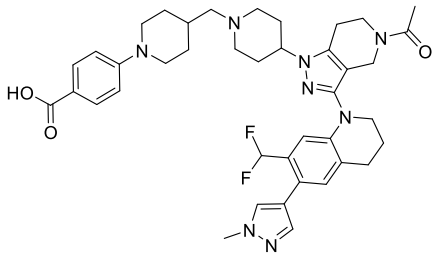
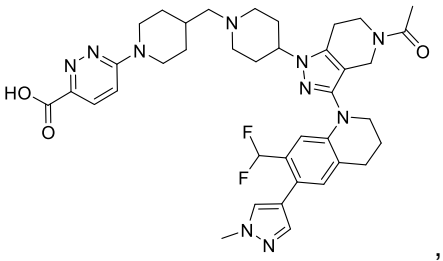
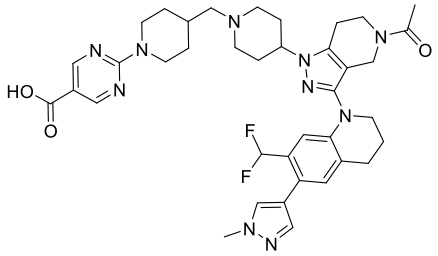
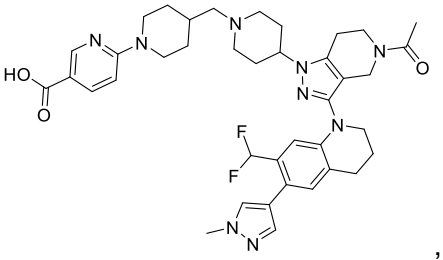
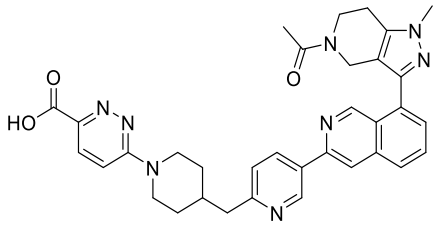
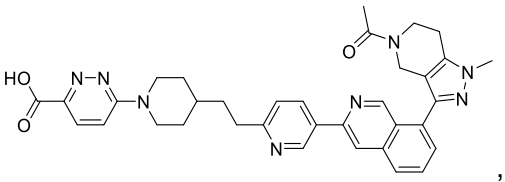
[00302] Forma de realización 119. El método de acuerdo con la forma de realización 118, en donde la enfermedad o afección dependiente del receptor de andrógenos o

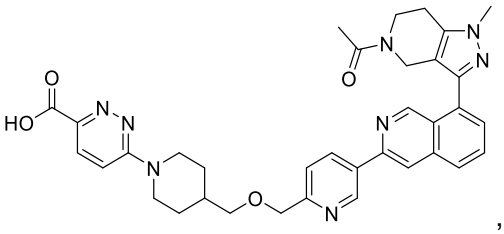
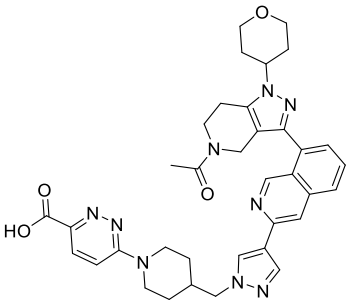
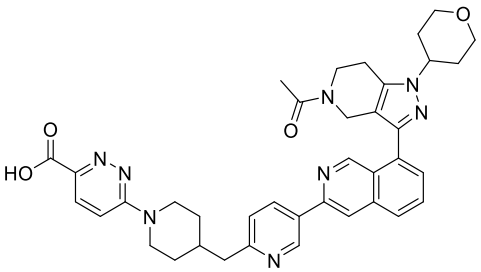
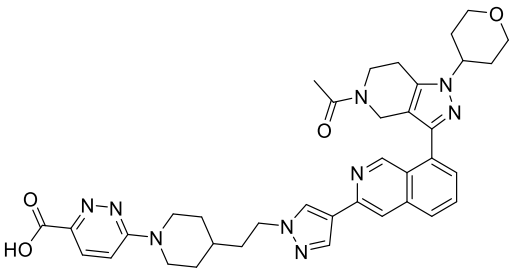
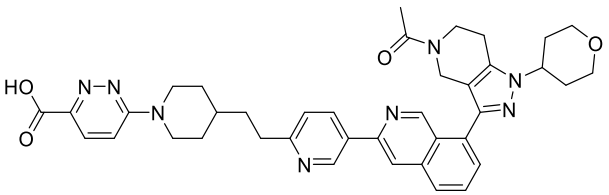
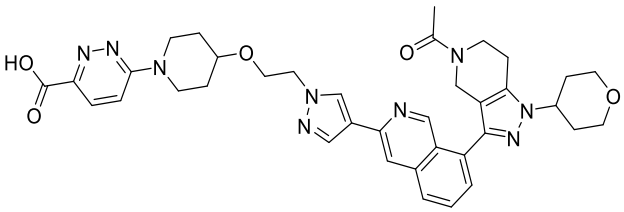
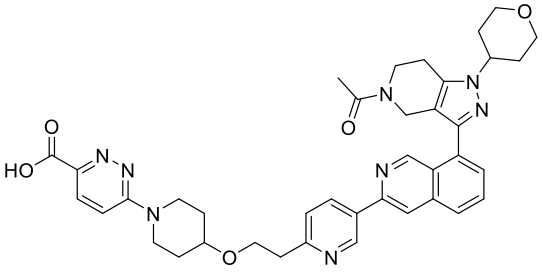
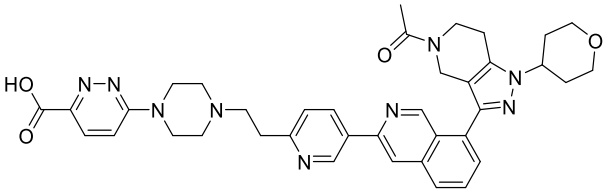
mediada por el receptor de andrógenos se selecciona de hiperplasia prostática benigna, hirsutismo, adenomas y neoplasias de la próstata, células tumorales benignas o malignas que contienen el receptor de andrógenos, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de endometrio y cáncer de útero.

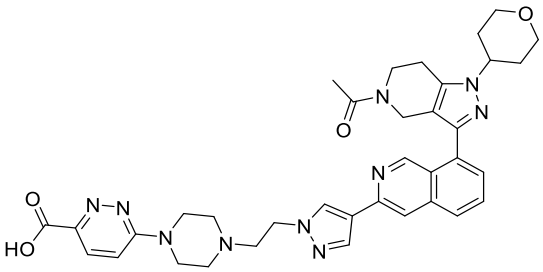
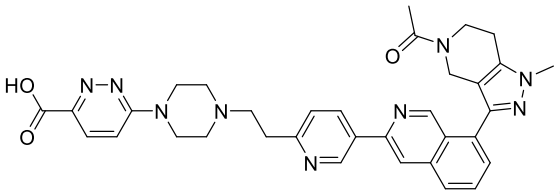
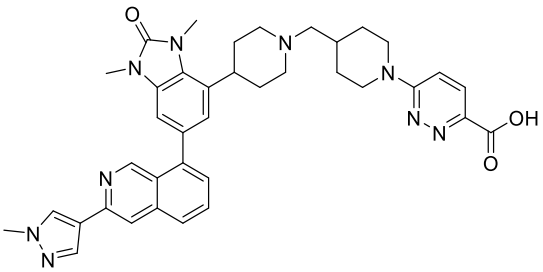
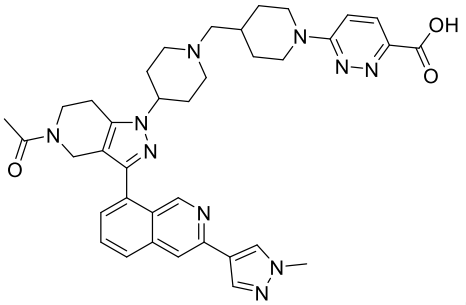
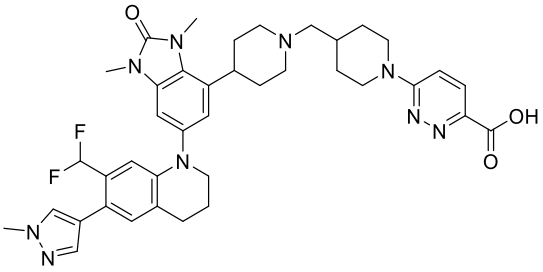
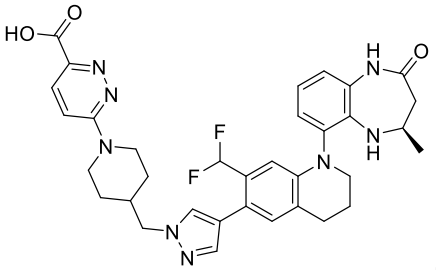
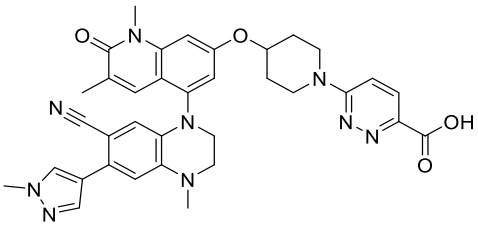
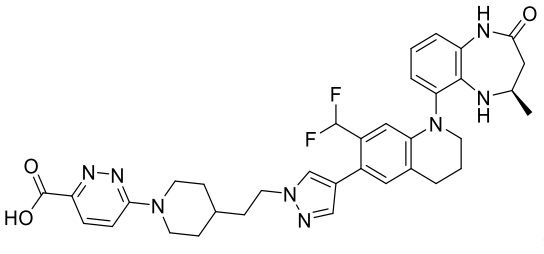
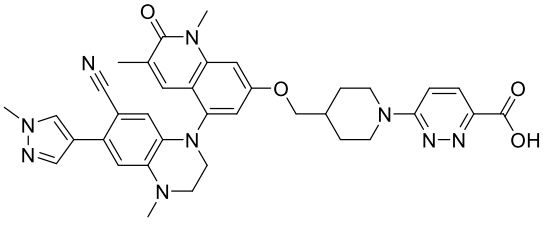
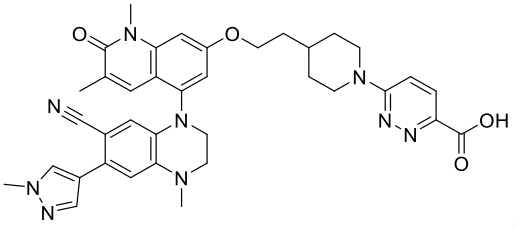
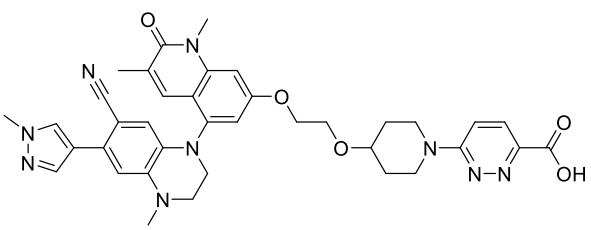
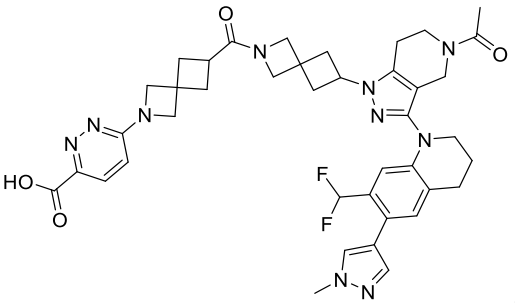
[00303] Forma de realización 120. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1-102, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

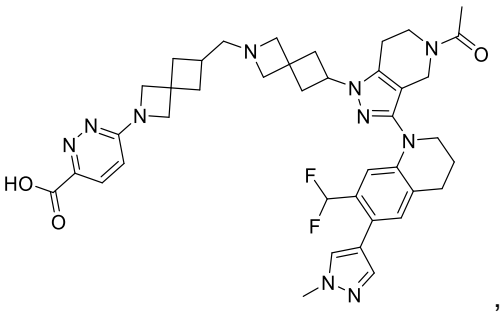
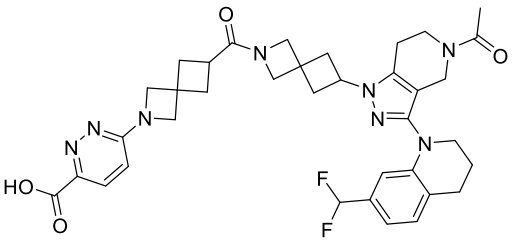
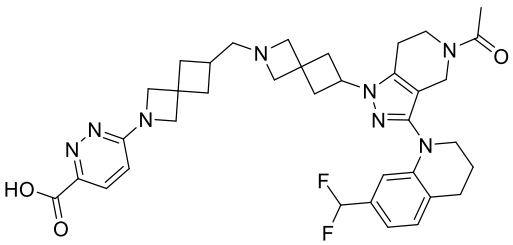
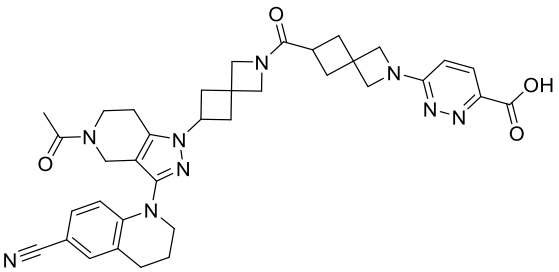
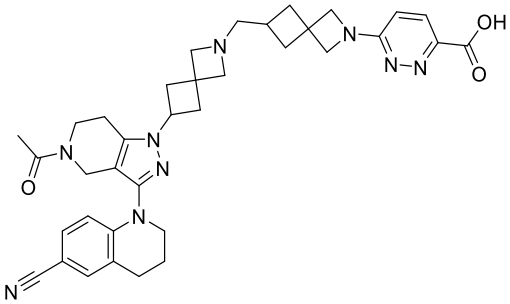
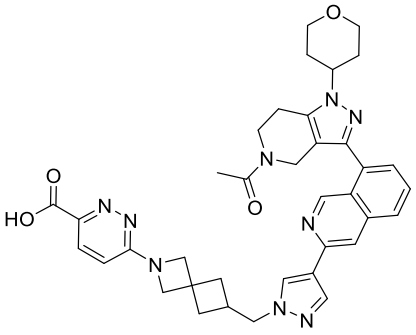
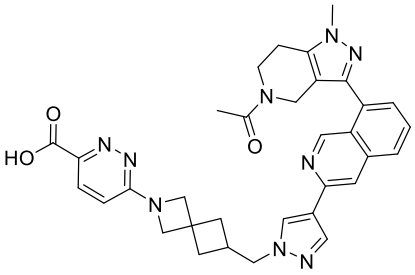
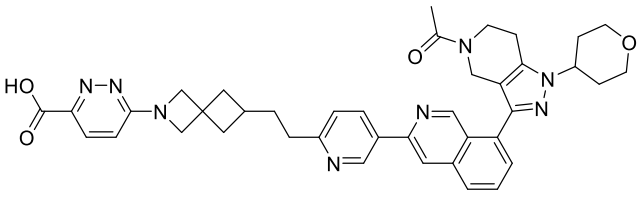
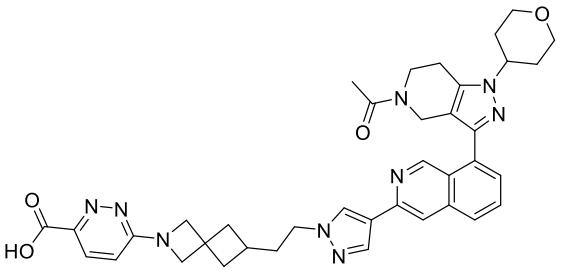
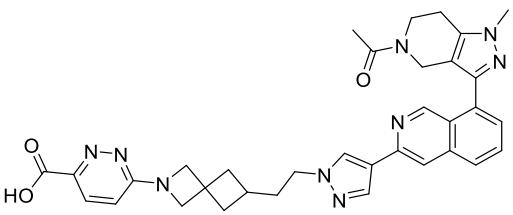
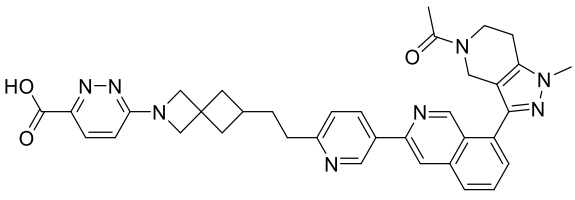
[00304] Forma de realización 121. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, que tiene una de las siguientes estructuras:

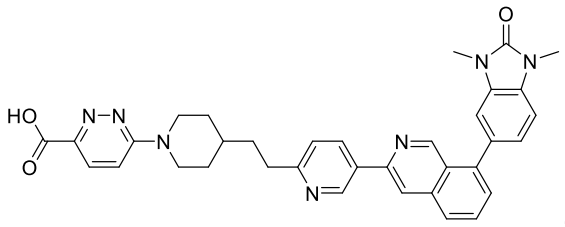
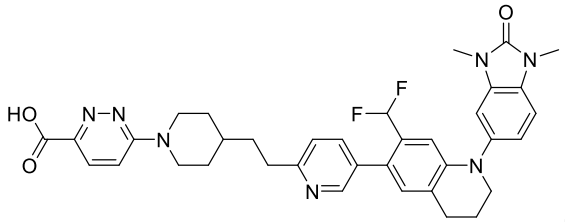
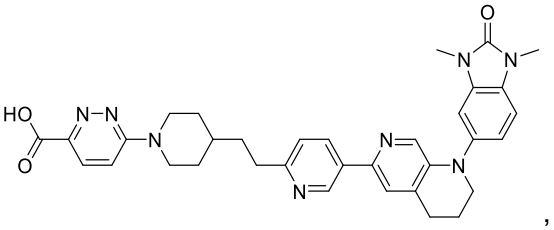
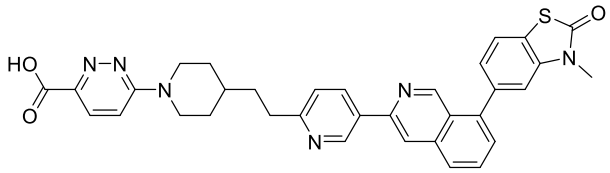
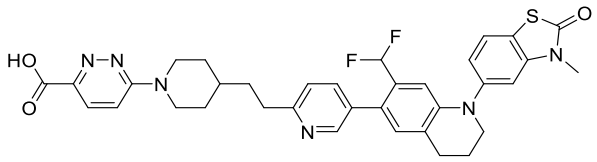
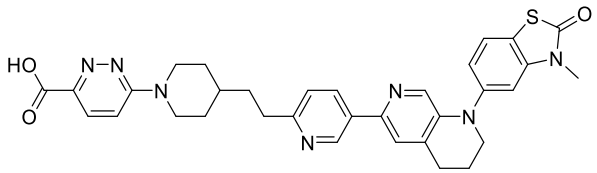
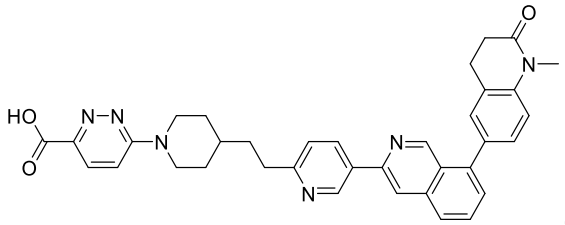
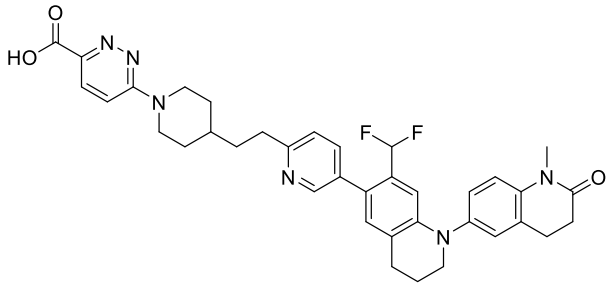

,

,

,

,

,

,

,

,

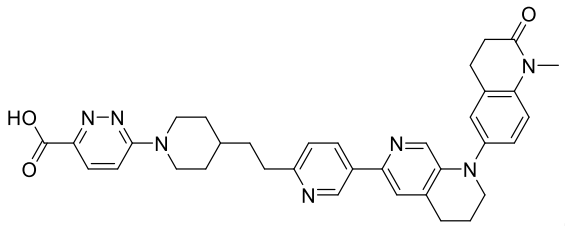
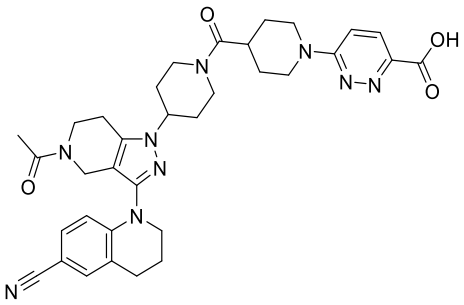
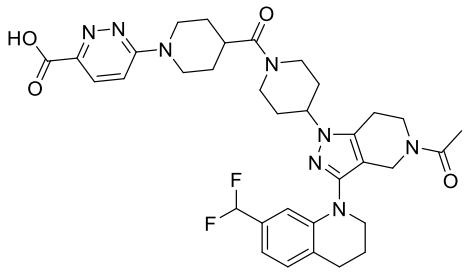
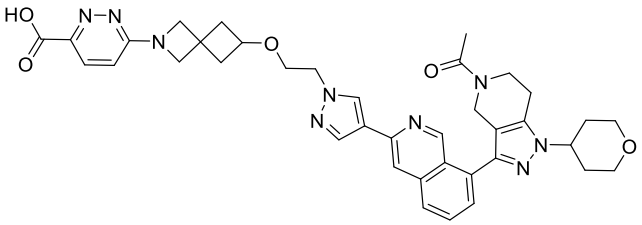
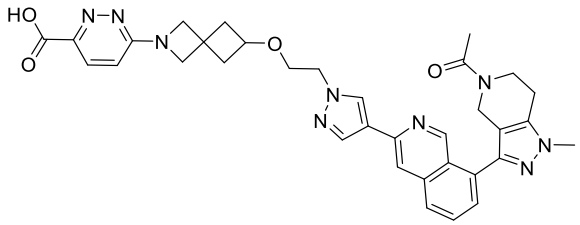
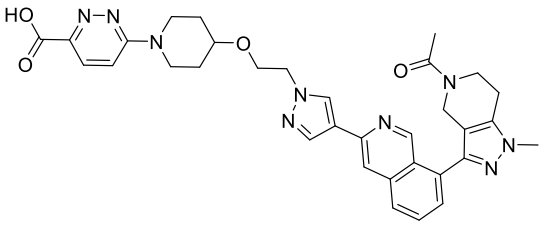
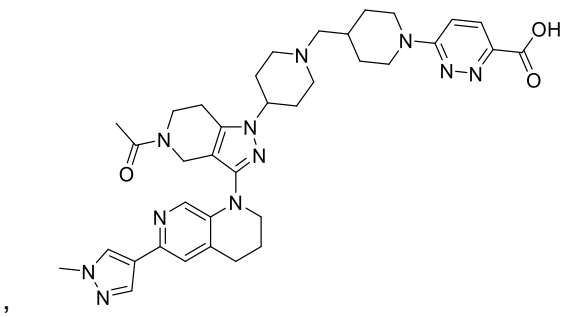
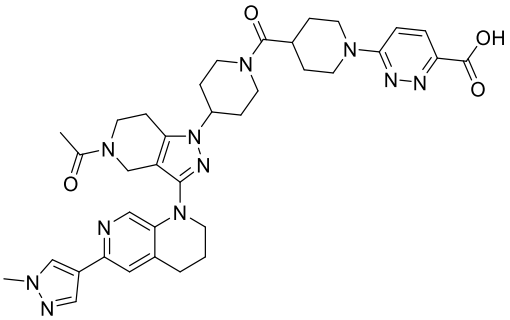
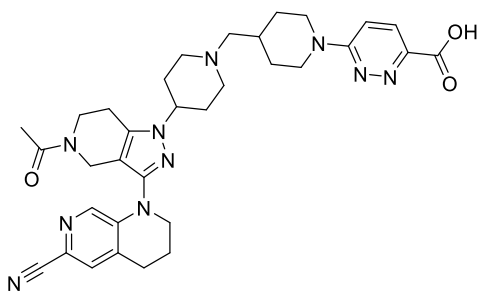
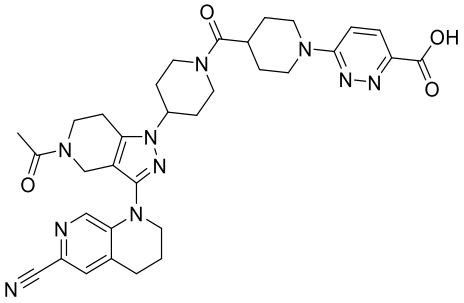

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

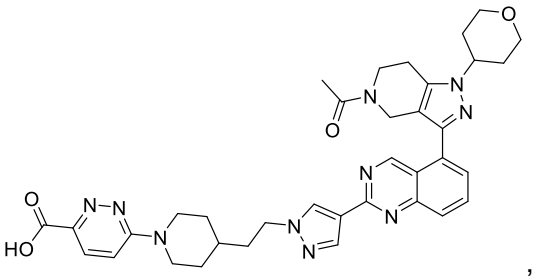
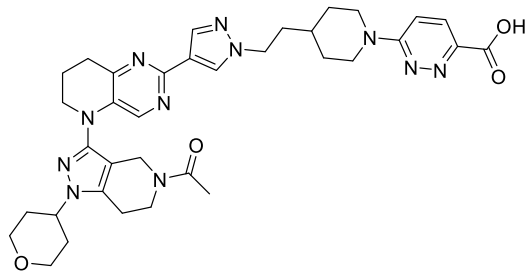
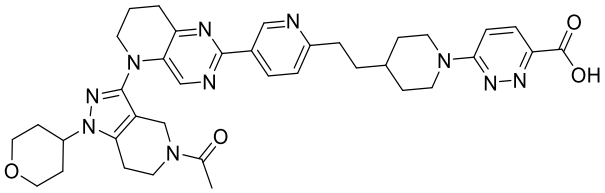
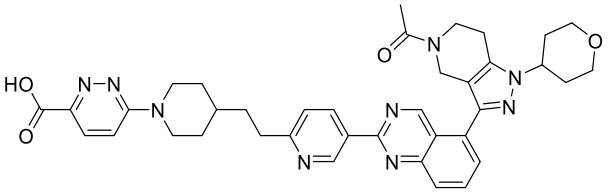
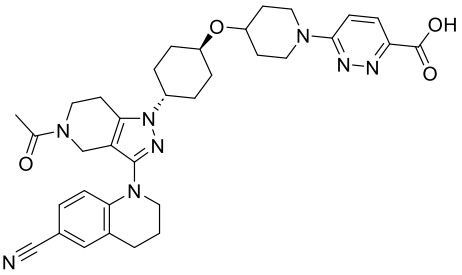
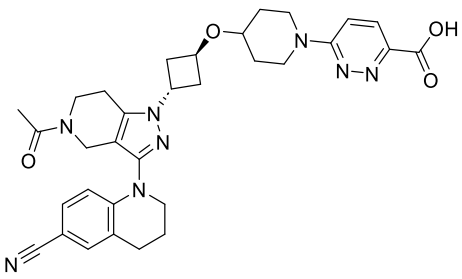
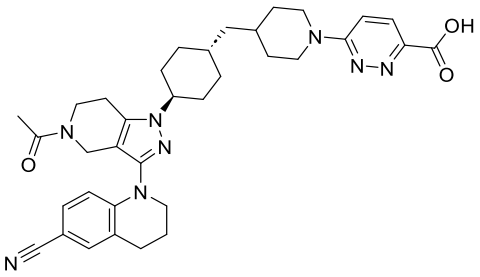
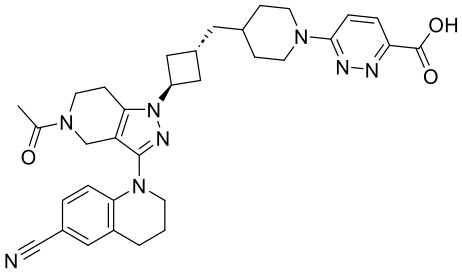
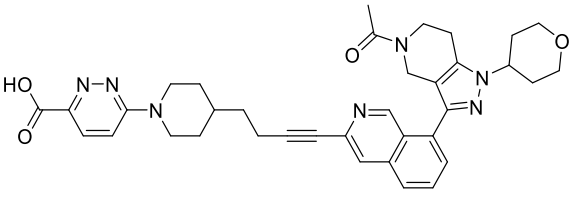
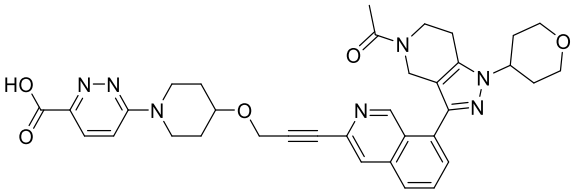
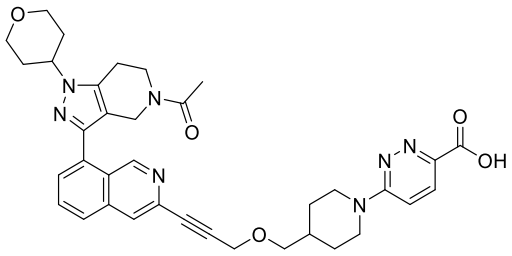

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

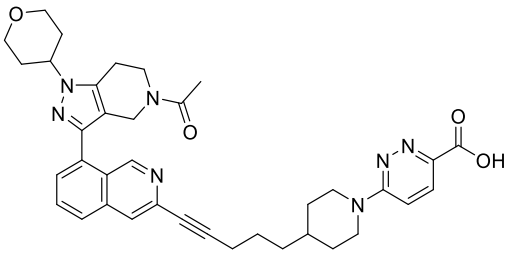
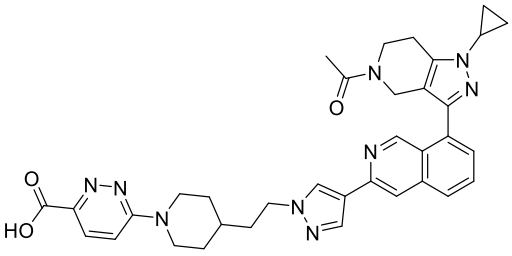
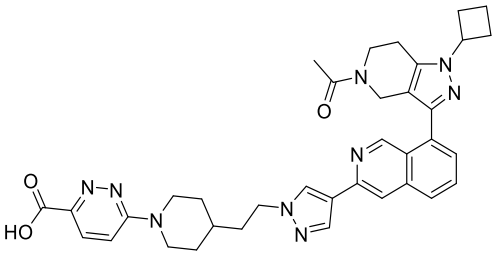
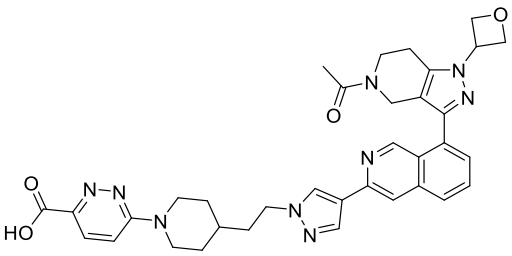
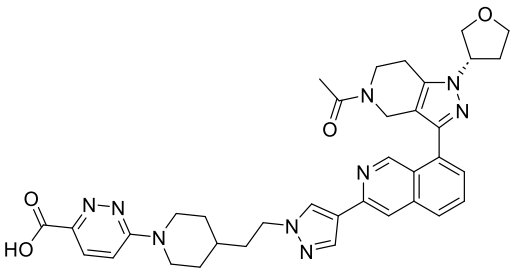
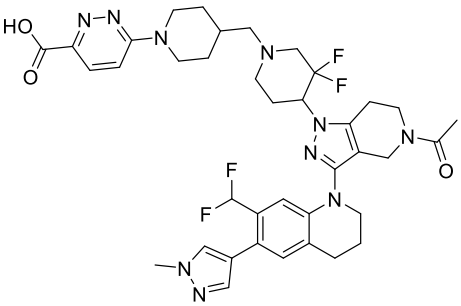
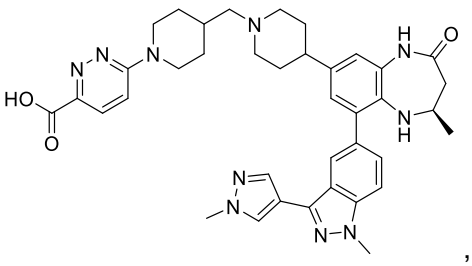
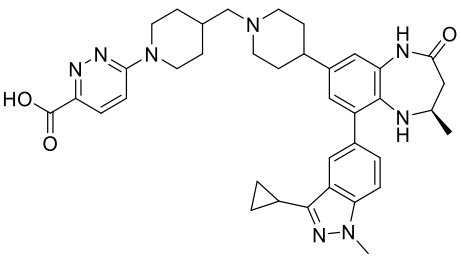
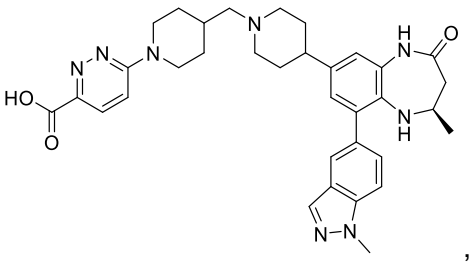
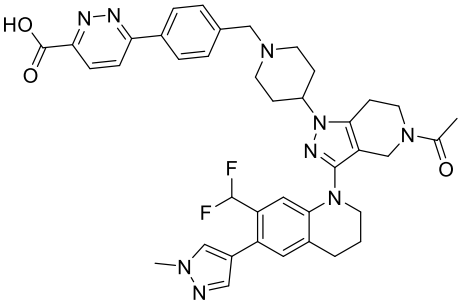

,

,

,

,

,

,

,

,

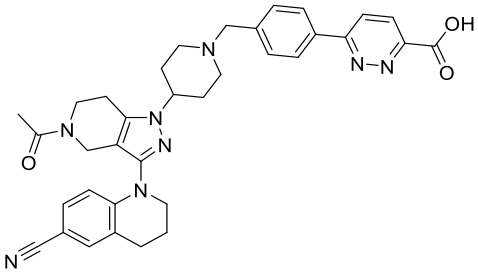
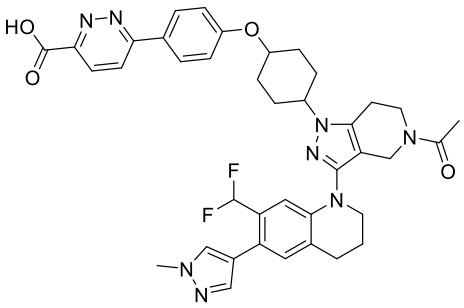
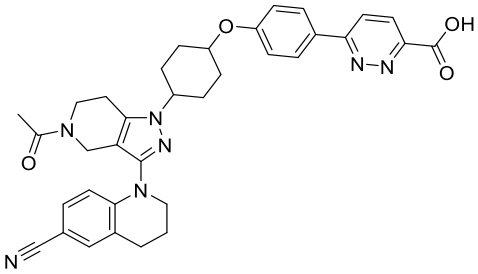
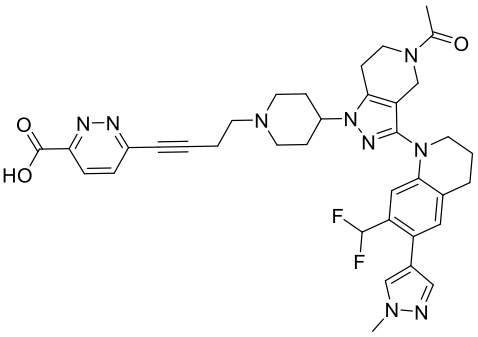
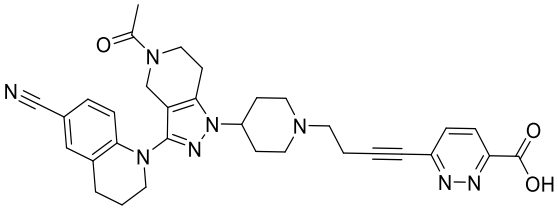
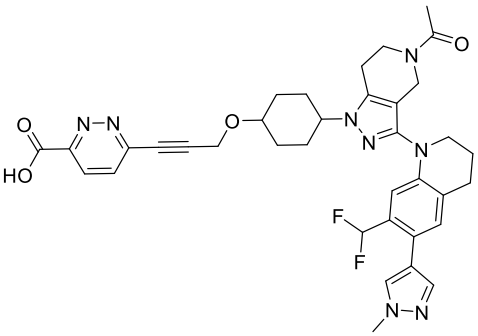
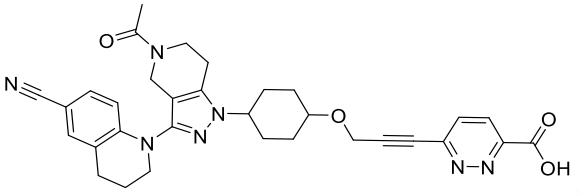
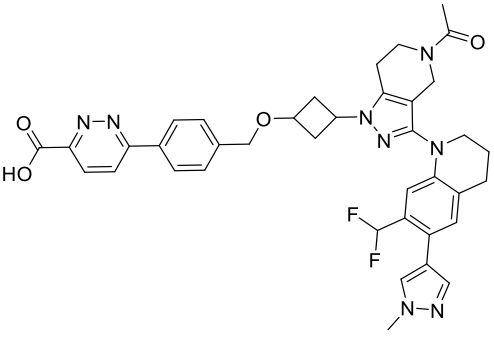
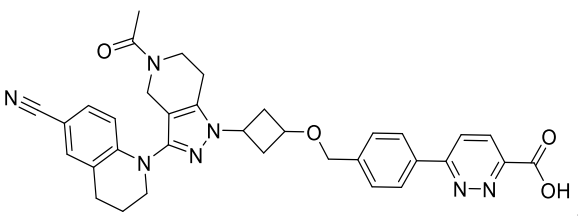
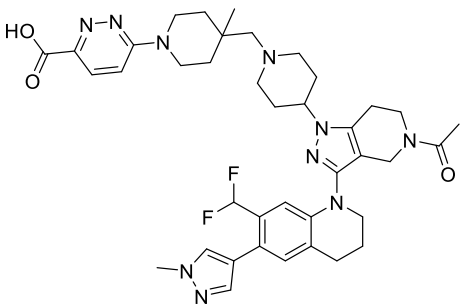

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

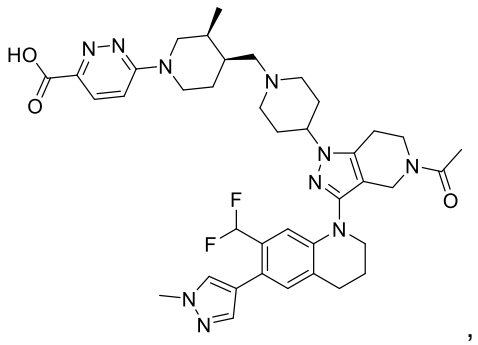
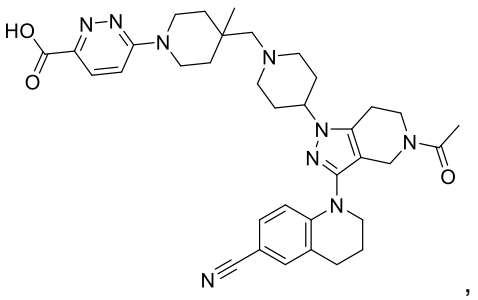
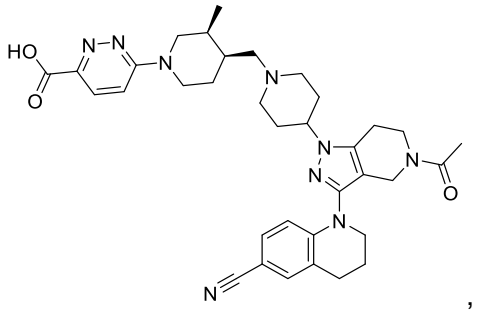
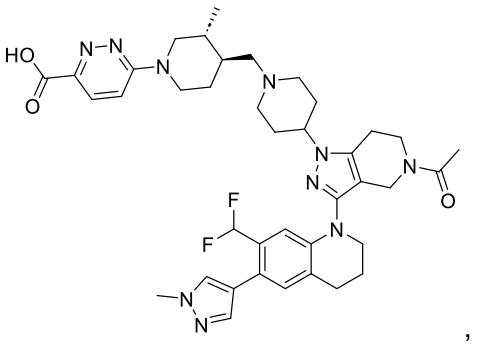
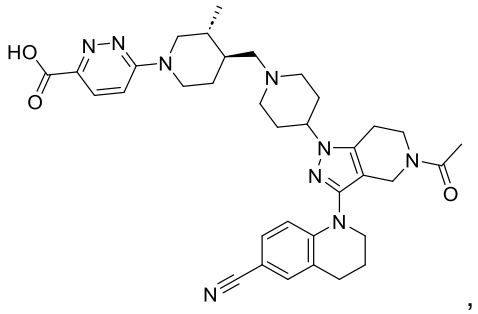
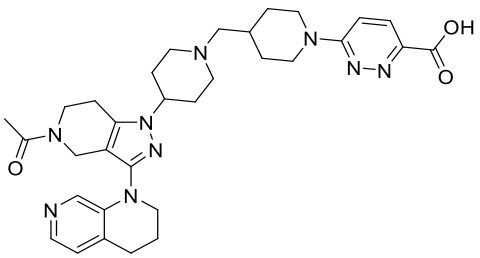
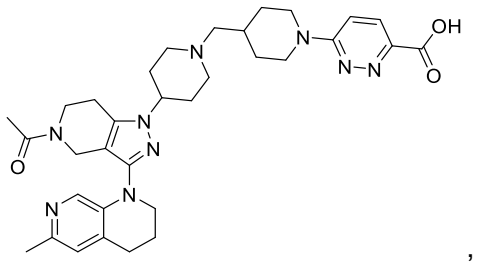
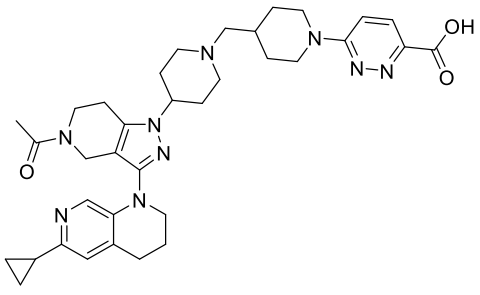
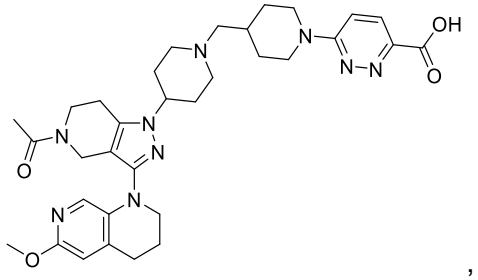
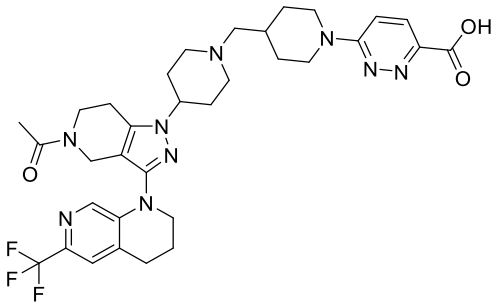
,

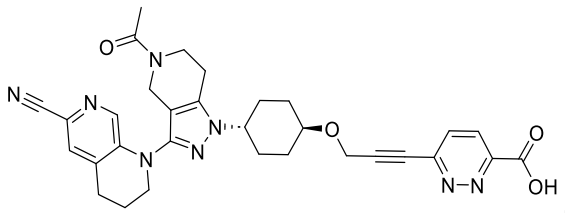
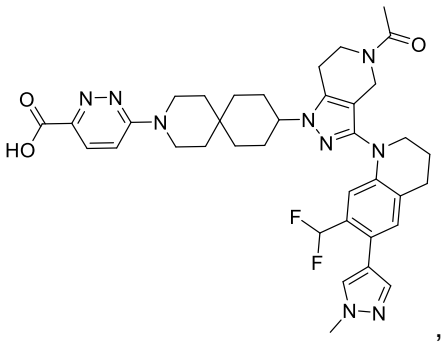
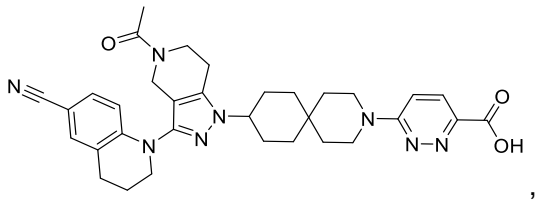
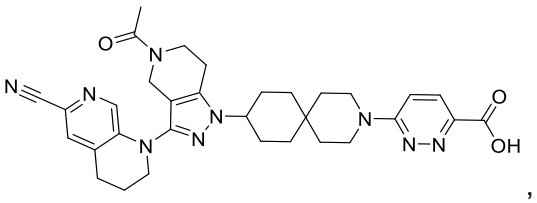
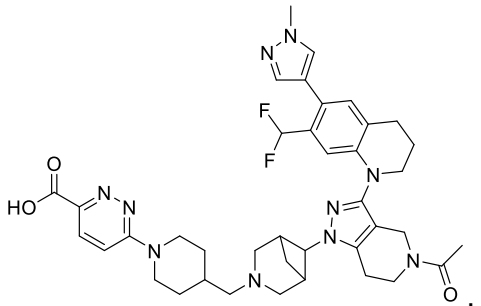
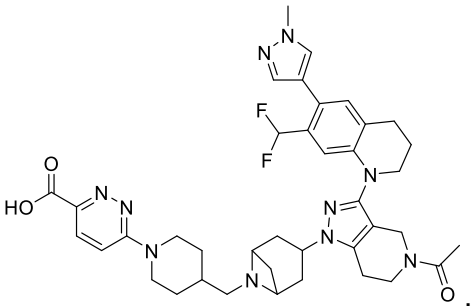
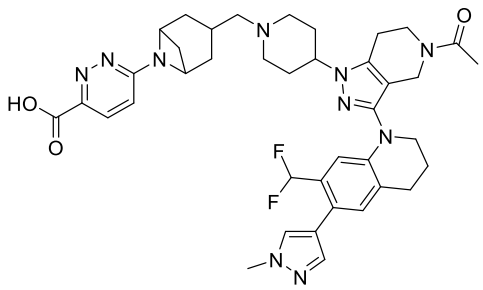
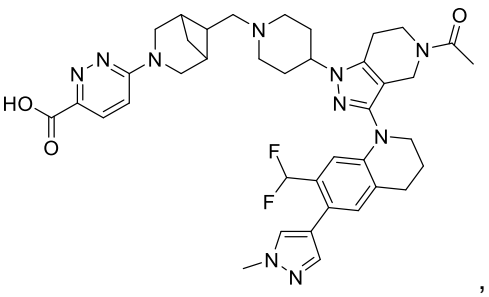
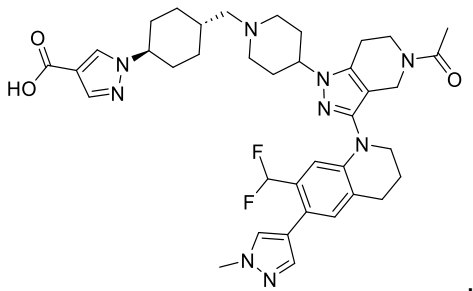
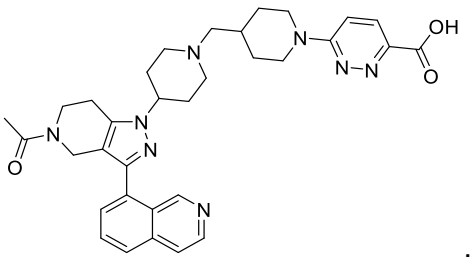
,

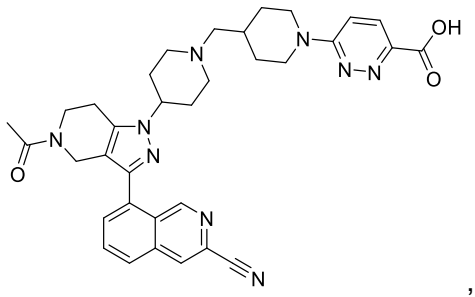

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

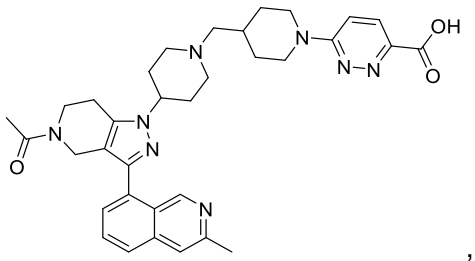

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

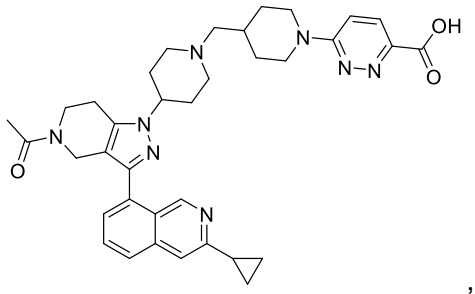

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

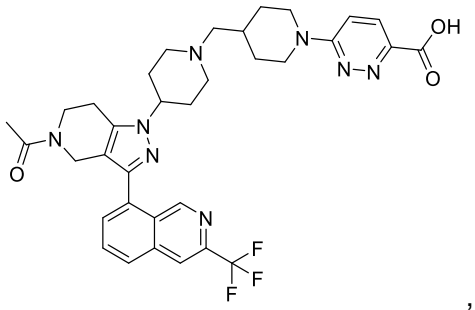

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

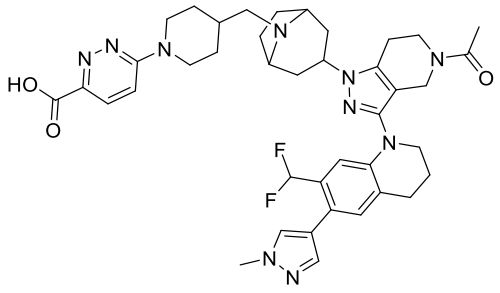

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

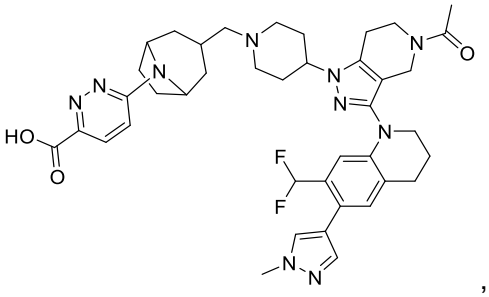

,

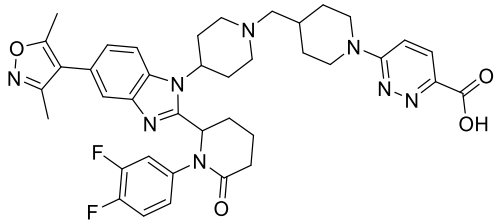

,

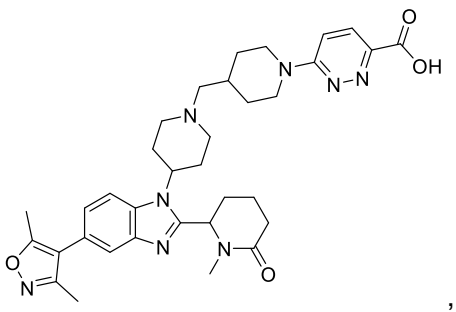

,

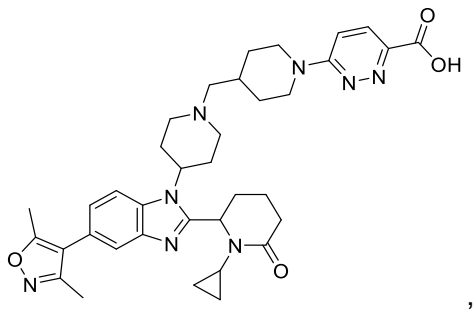

,

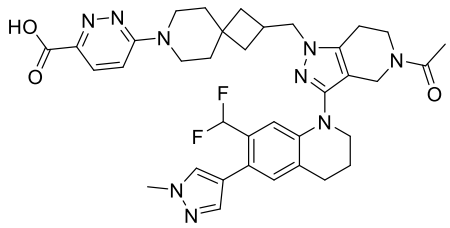

,

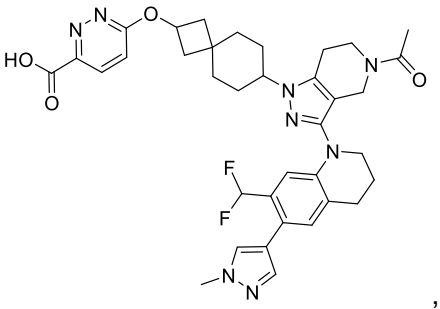
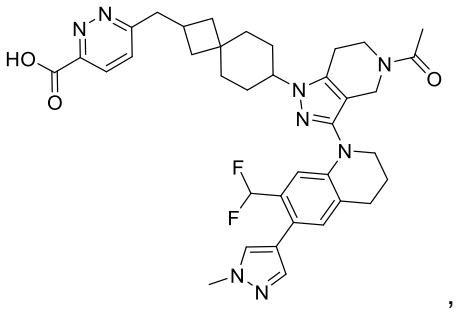
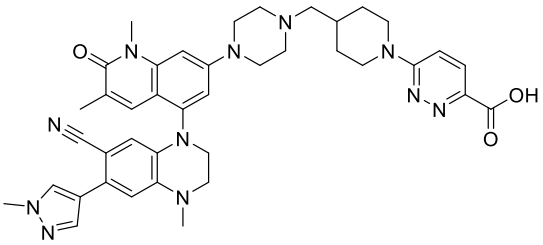
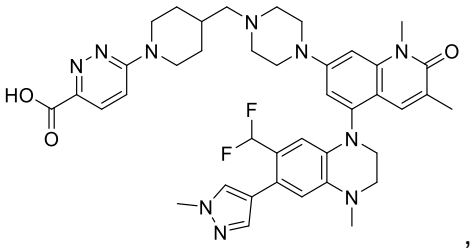
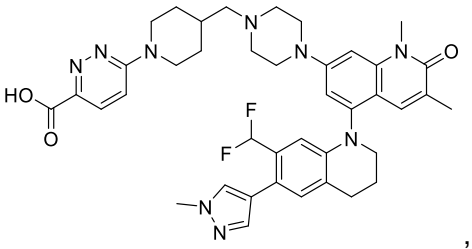
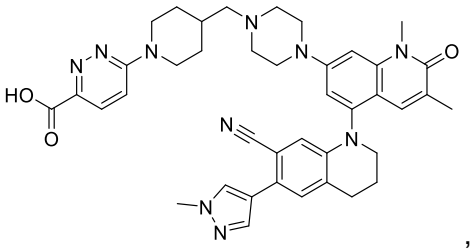
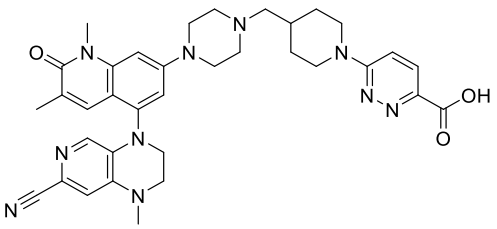
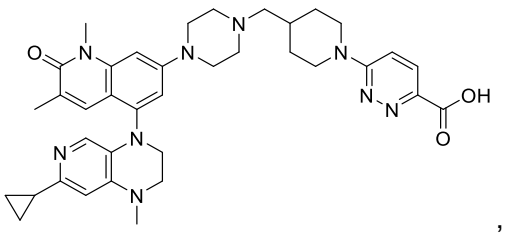
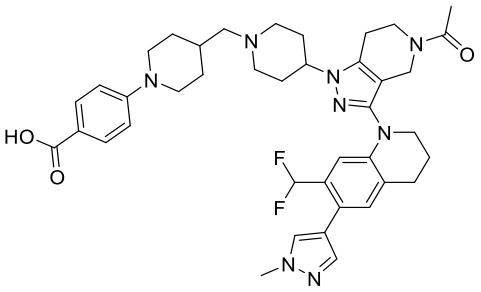
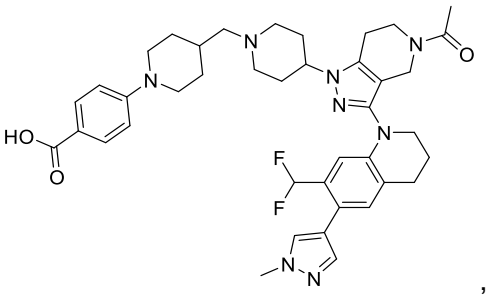
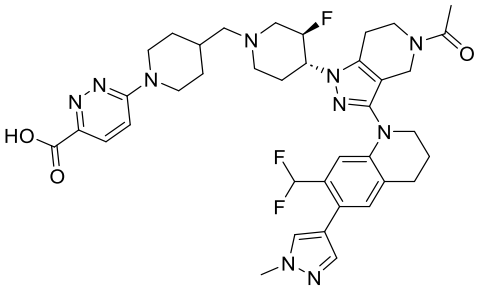
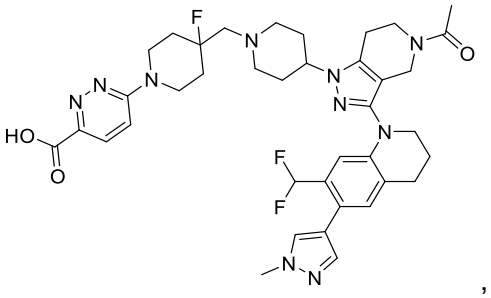

,

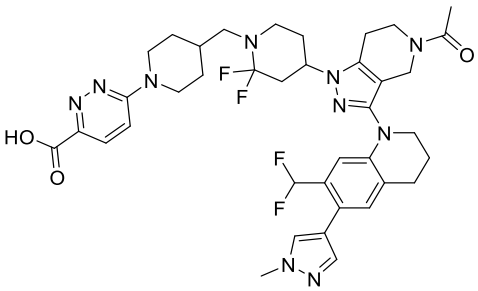
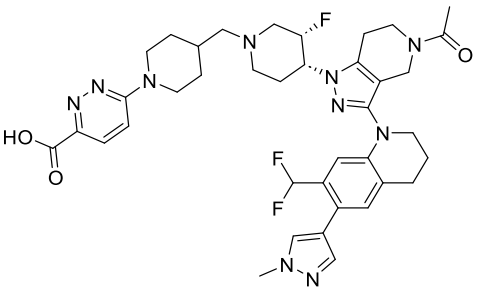
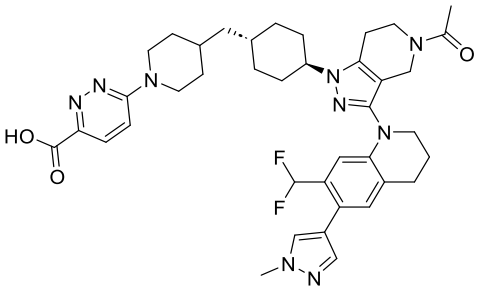
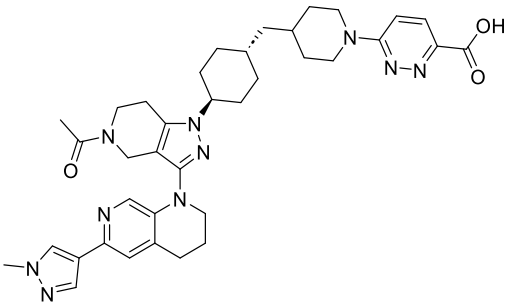
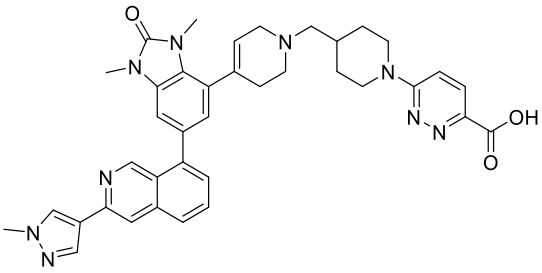
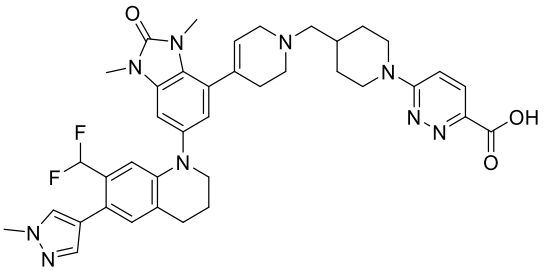
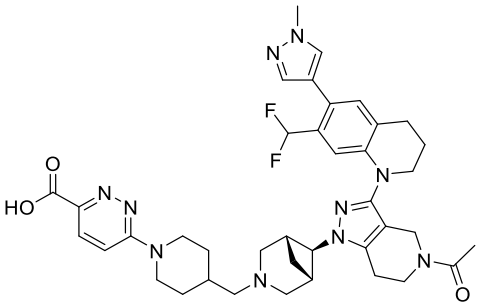
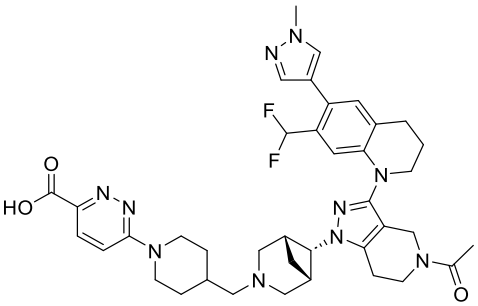
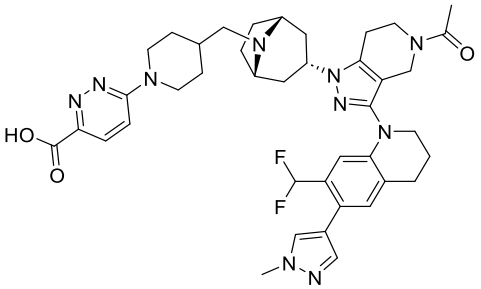
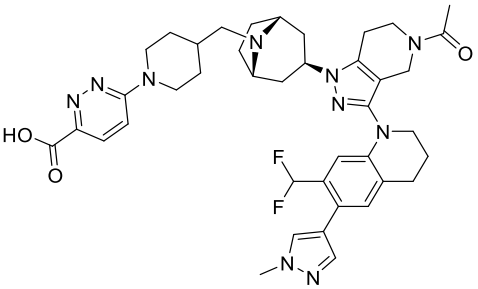
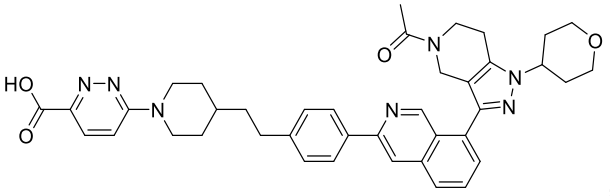

,

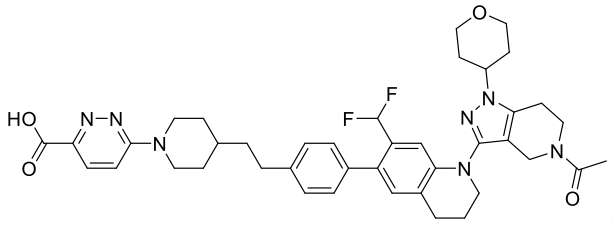
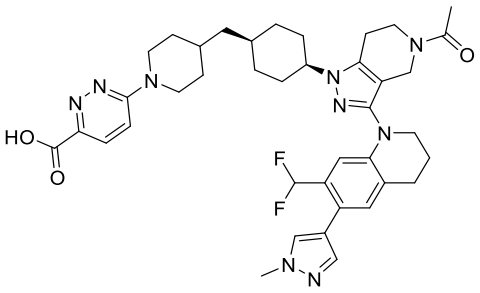
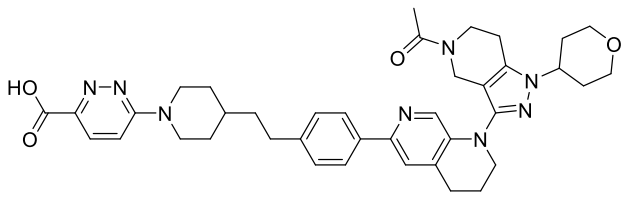
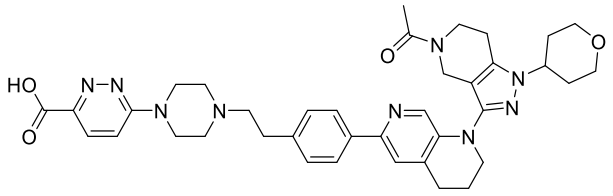
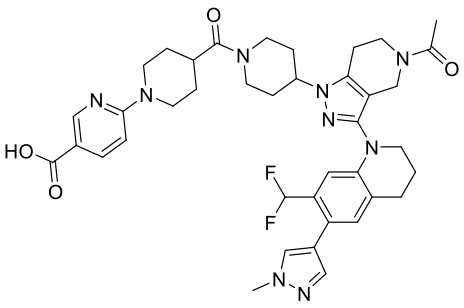
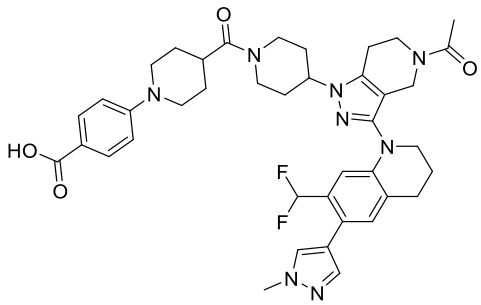
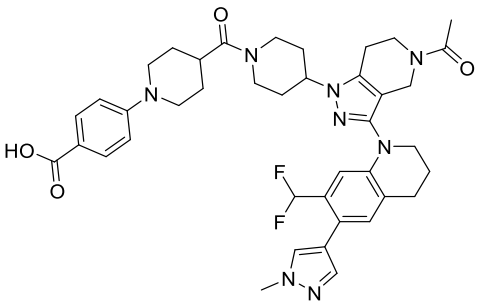
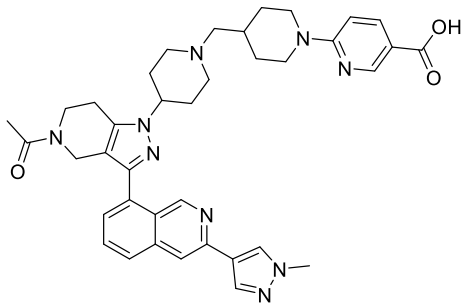
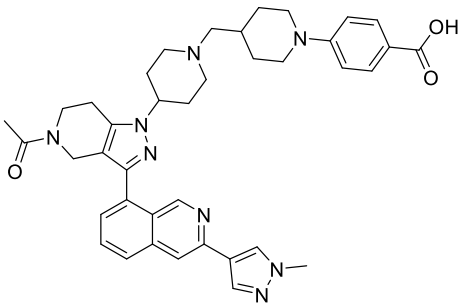

,

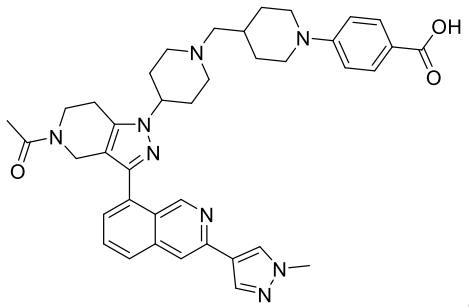
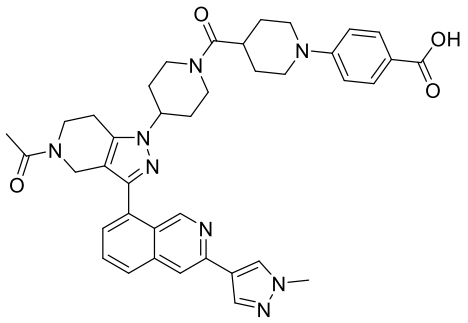
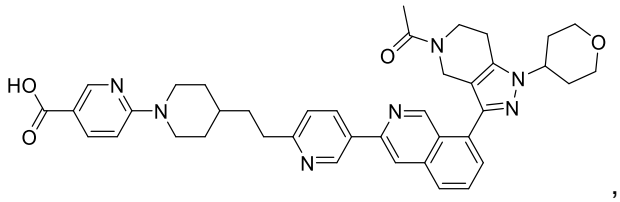
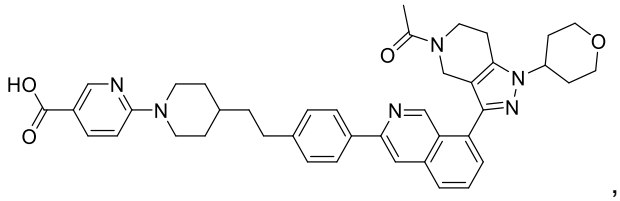
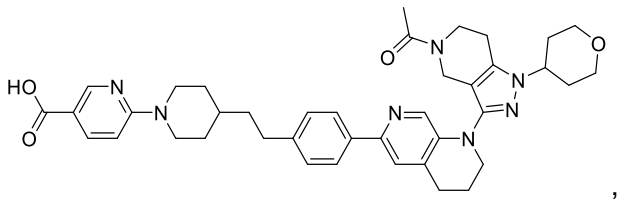
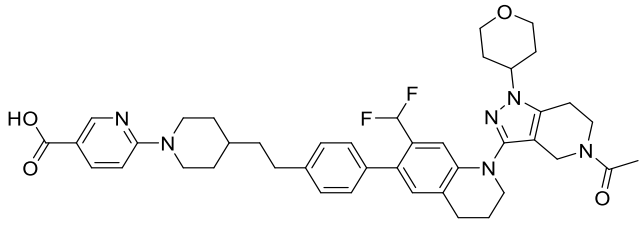
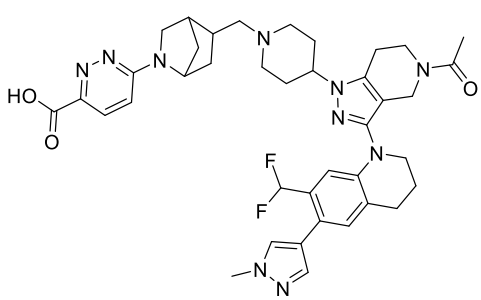
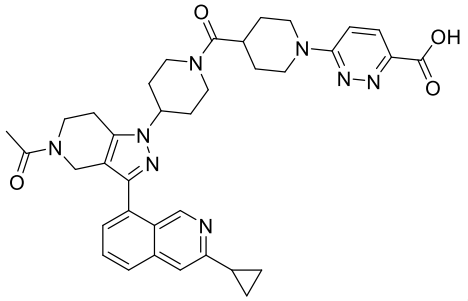

,

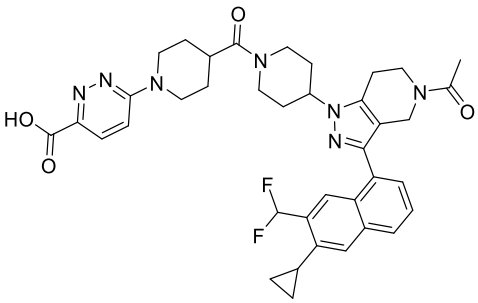
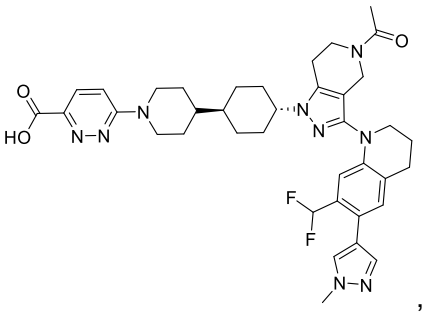
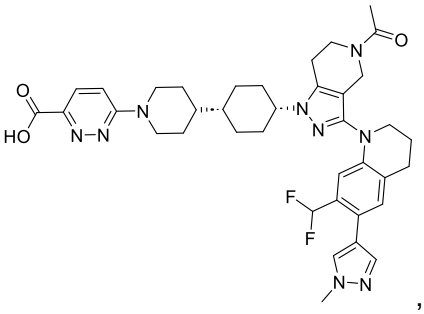
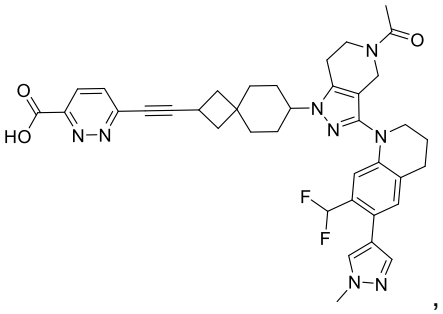
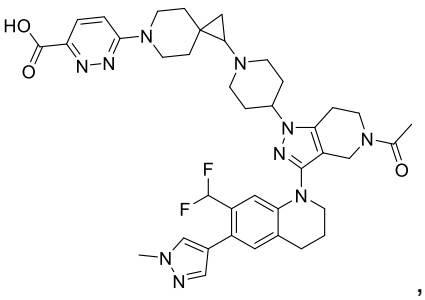
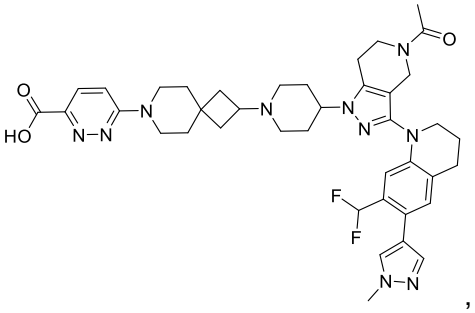
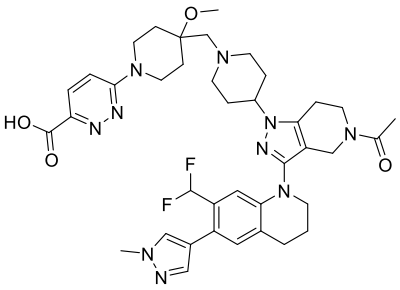
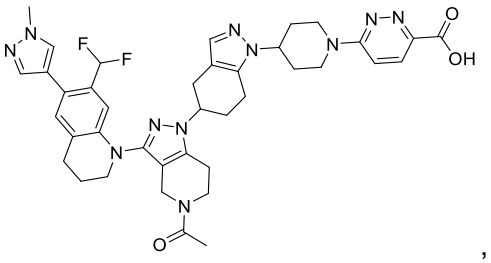
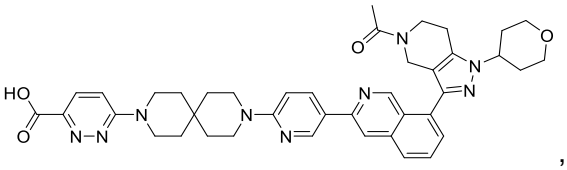
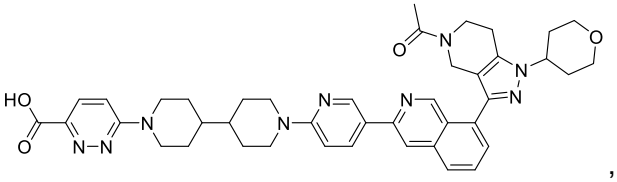

,

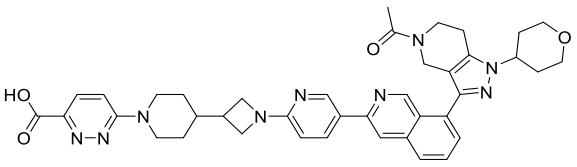
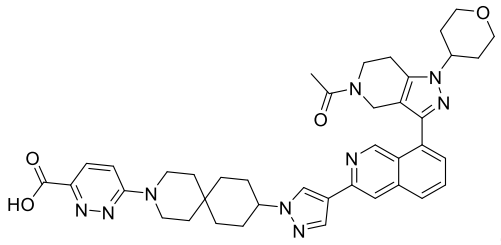
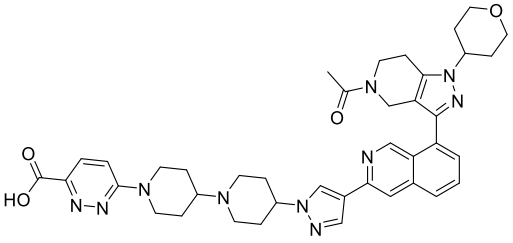
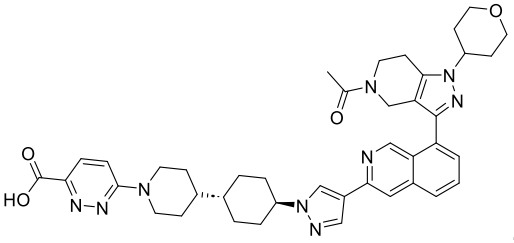
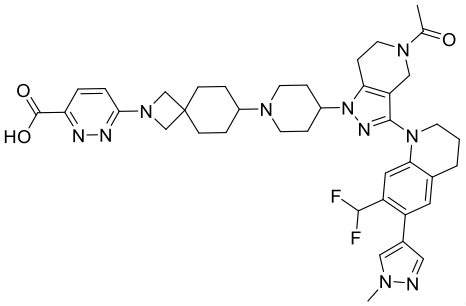
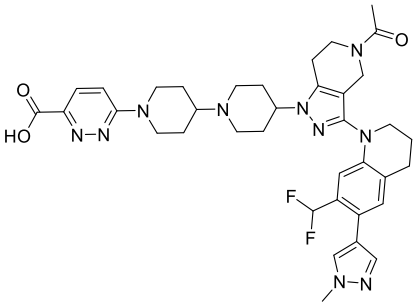
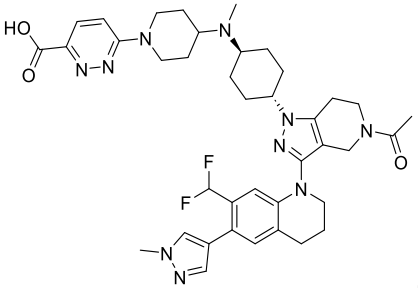
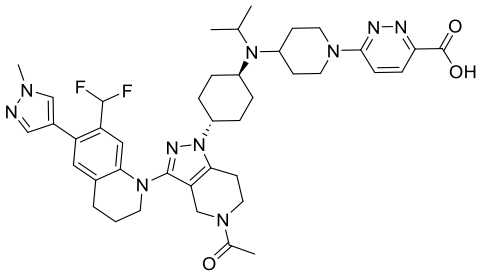
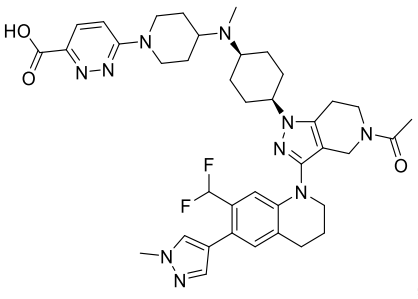
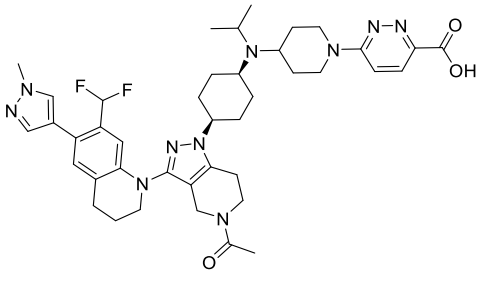

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

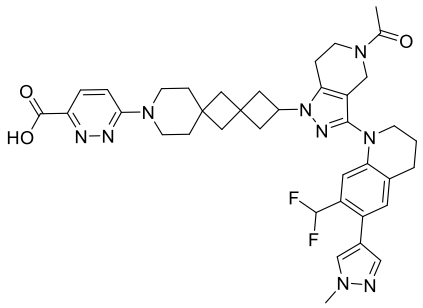
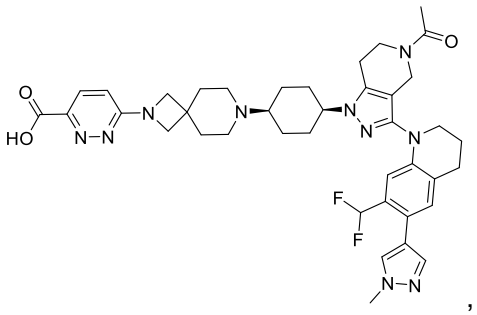
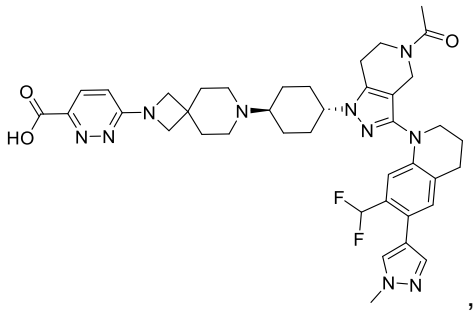
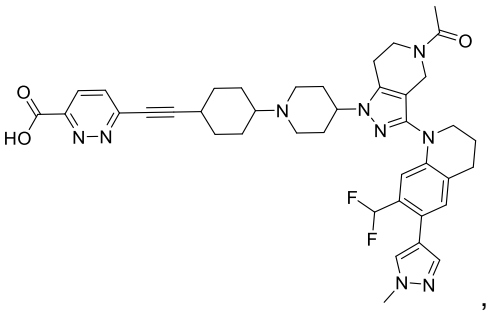
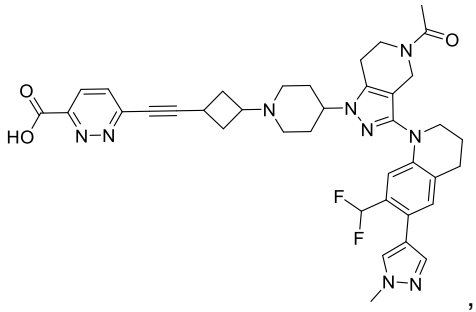
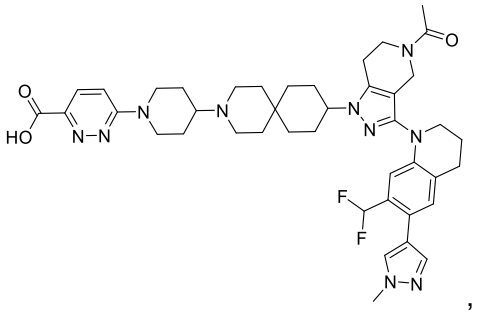
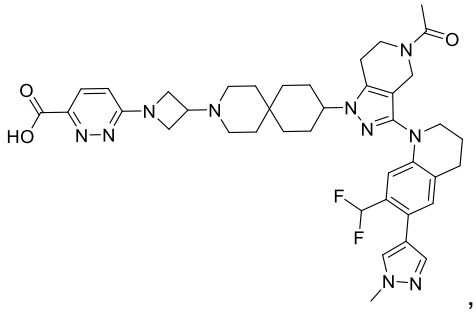
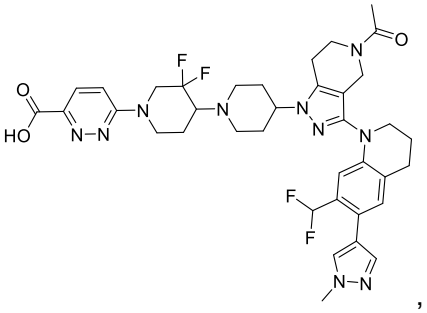
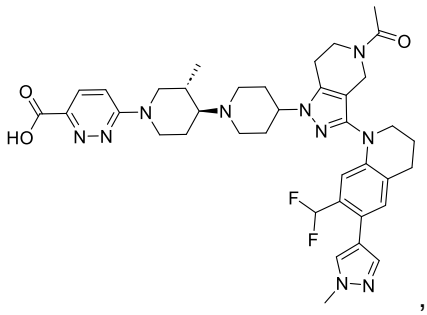
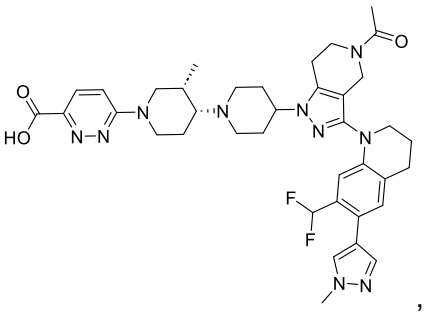

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

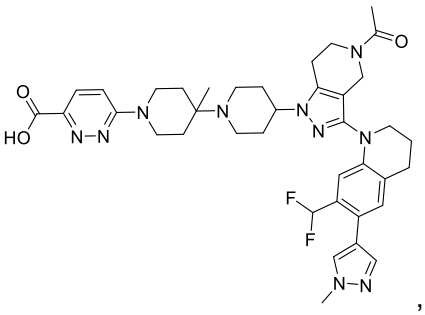
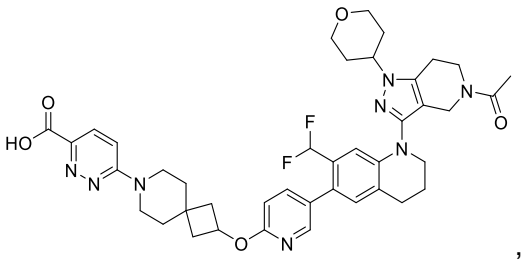
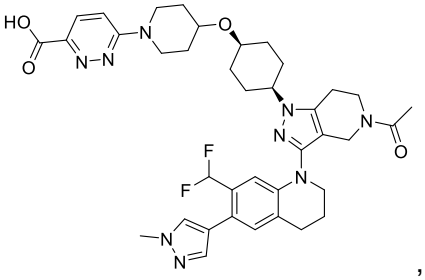
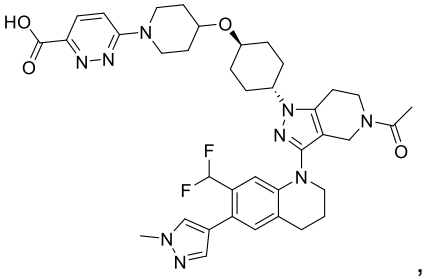
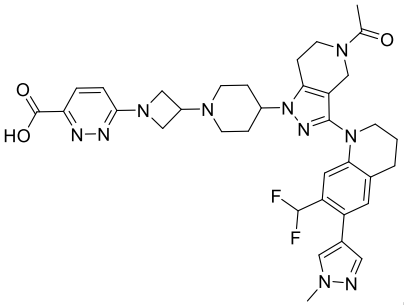
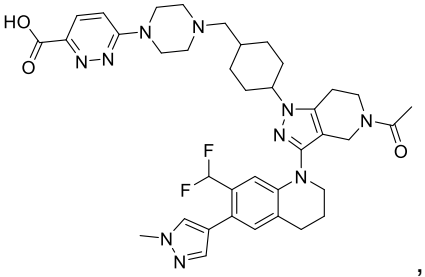
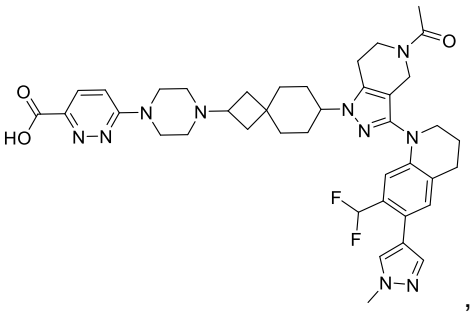
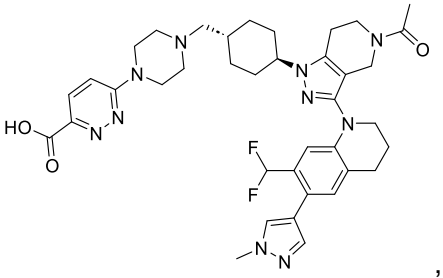
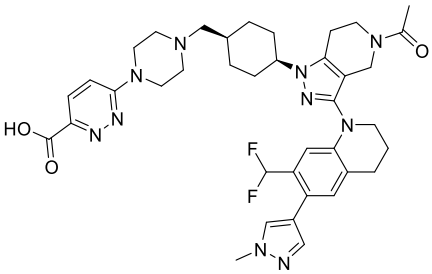
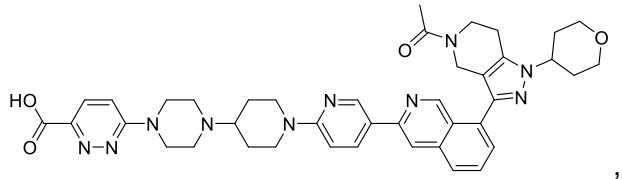
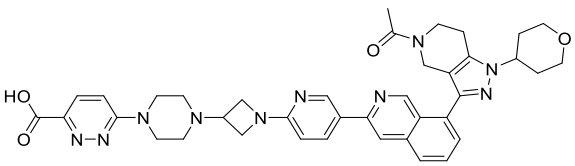

,

,

,

,

,

,

,

,

,

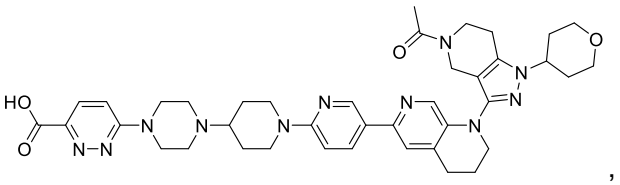
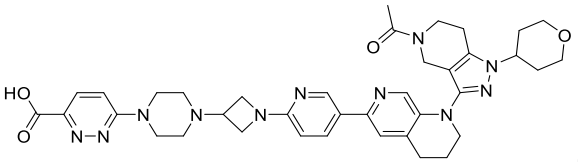
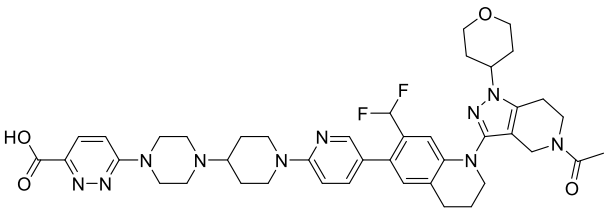
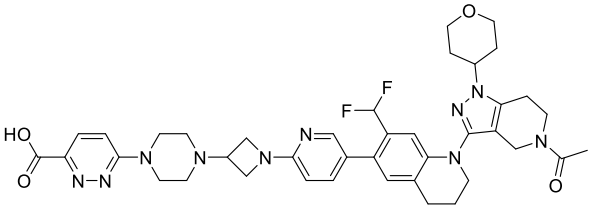
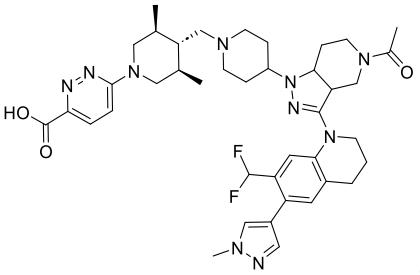
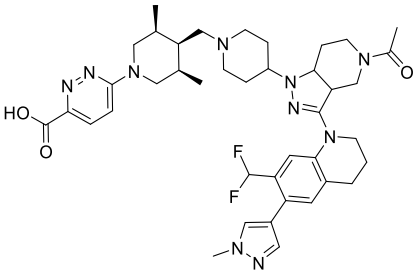
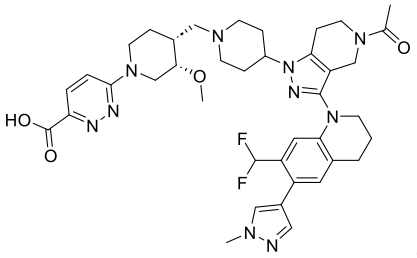
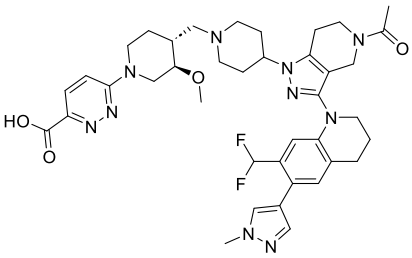
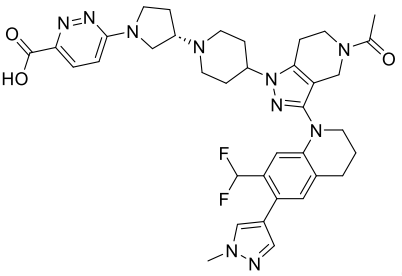
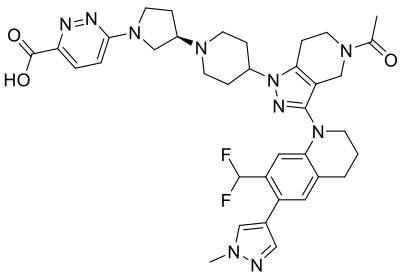
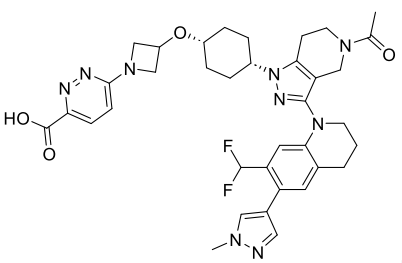

,

,

,

,

,

,

,

,

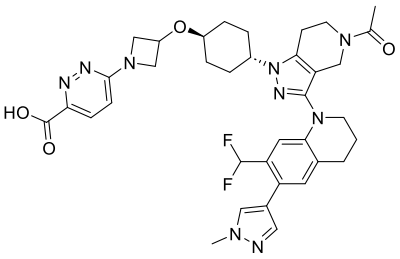
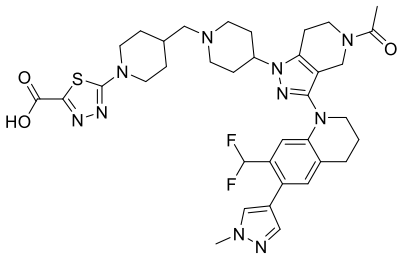
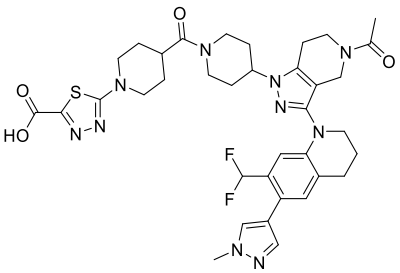
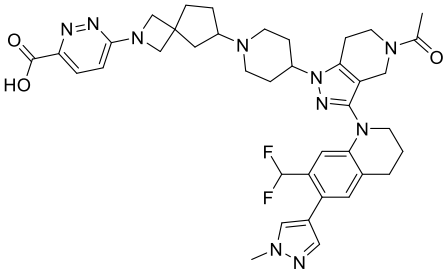
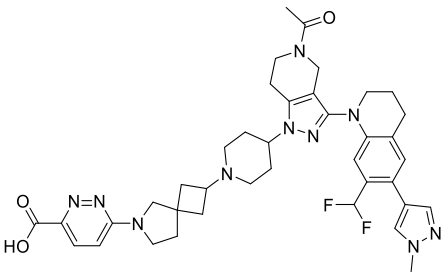
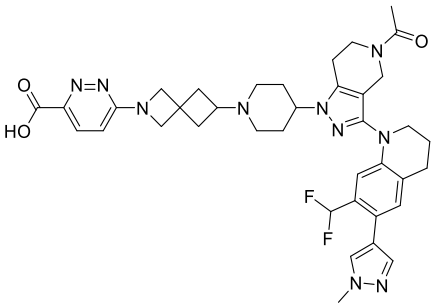
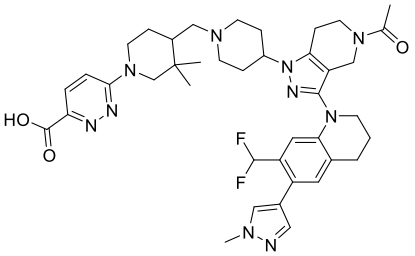
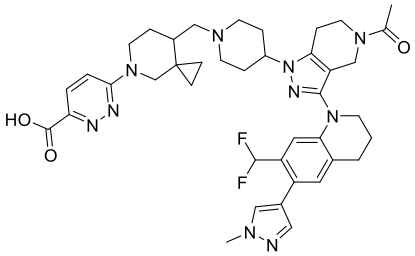
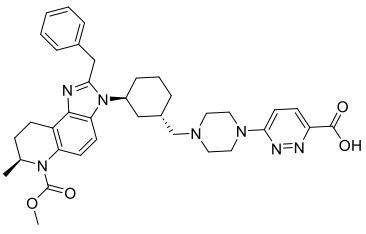
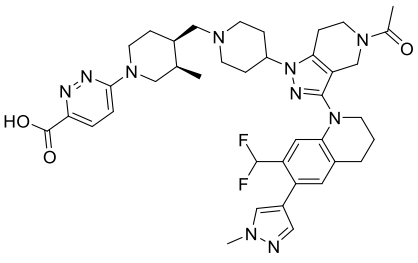
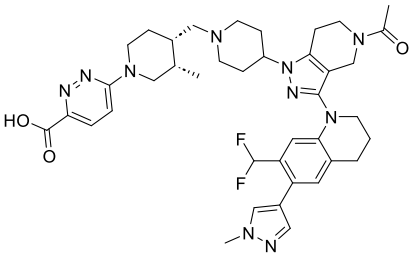
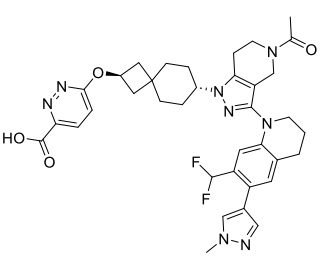

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

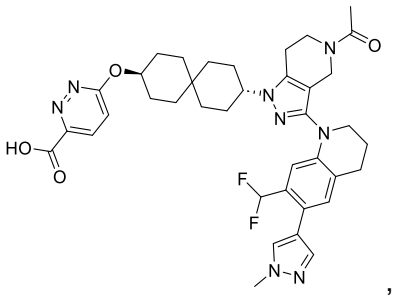
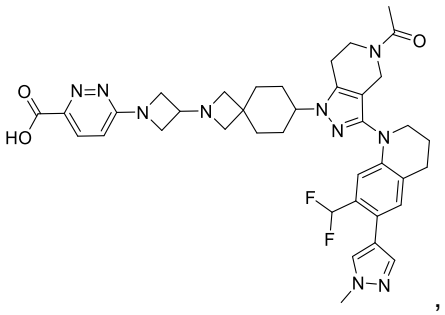
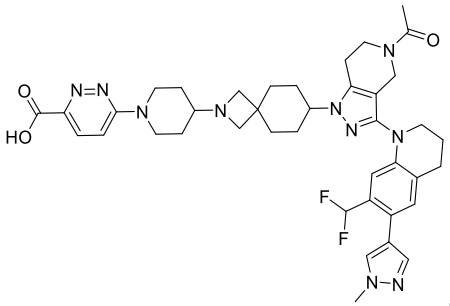
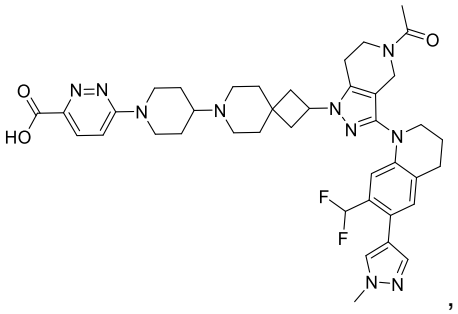
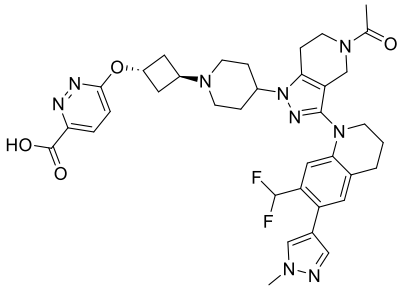
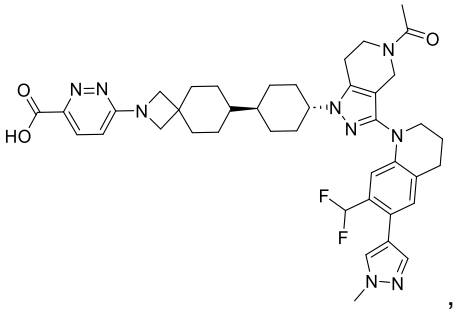
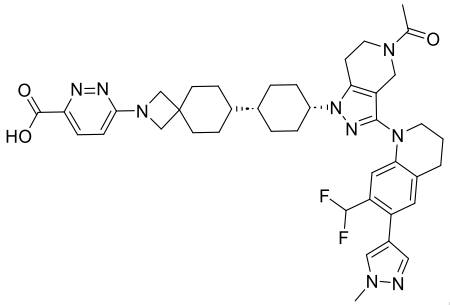
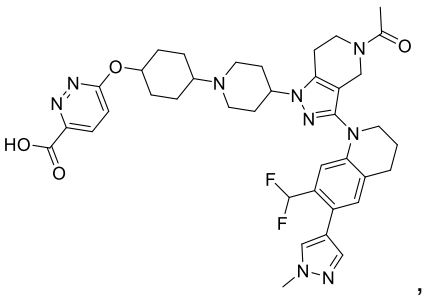
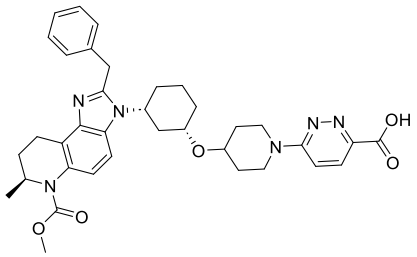
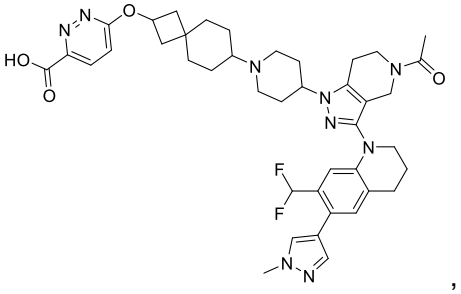

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

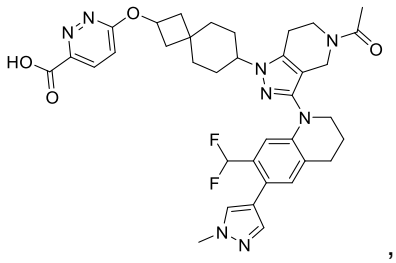
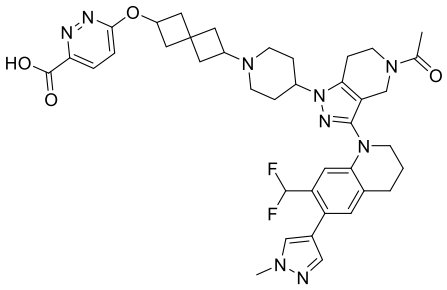
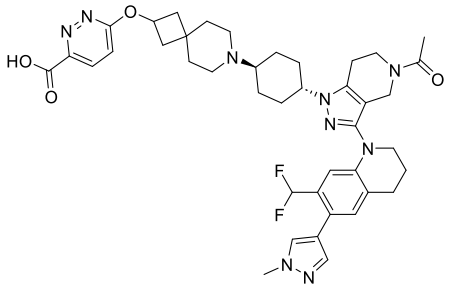
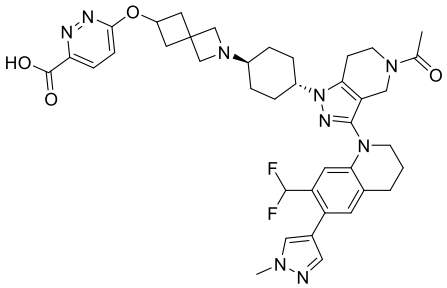
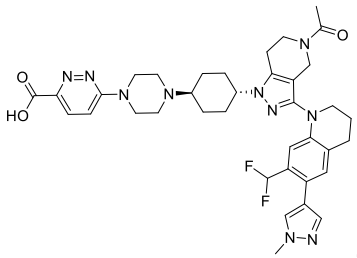
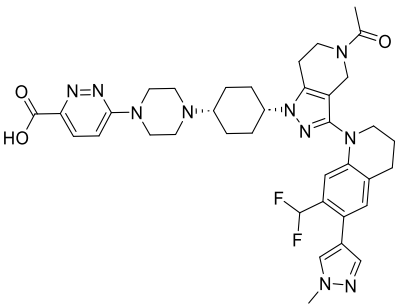
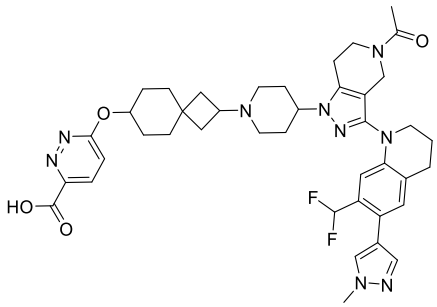
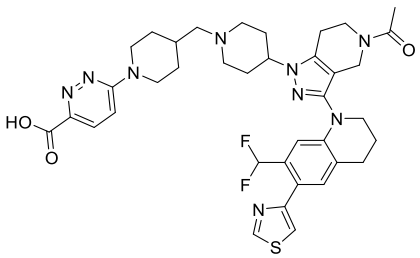
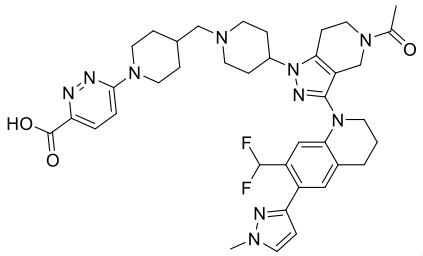
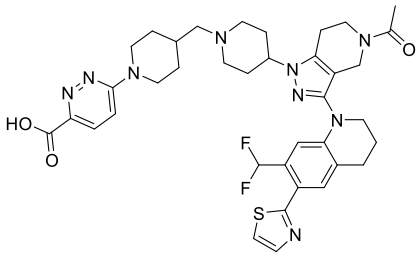

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

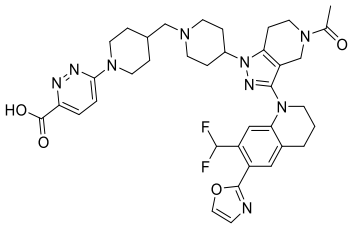
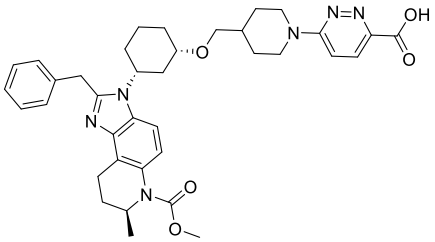
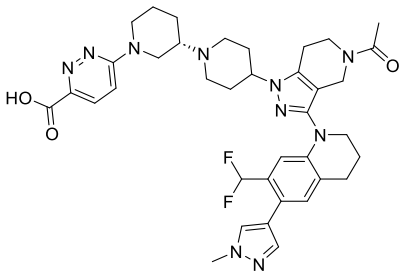
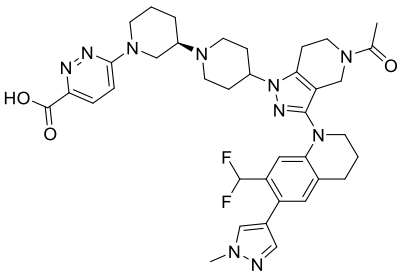
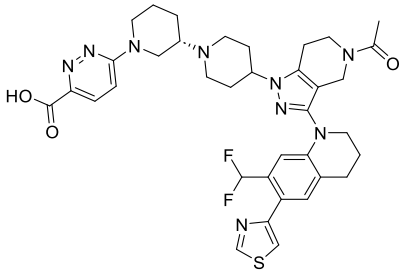
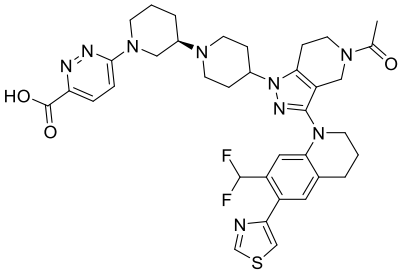
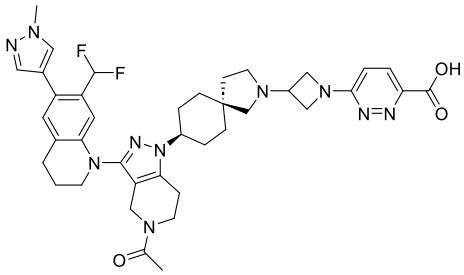
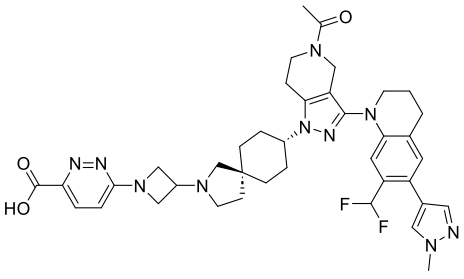
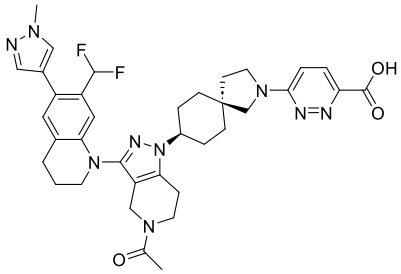
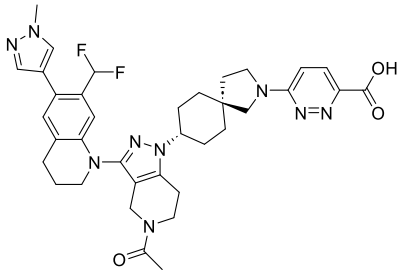
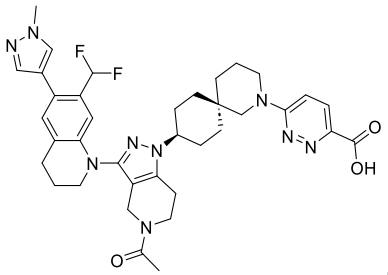
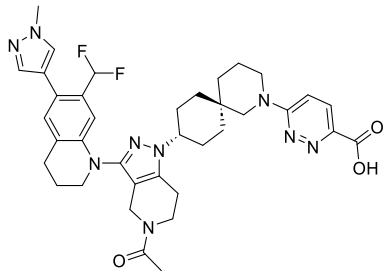

,

,
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

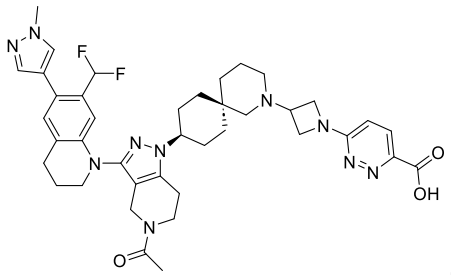
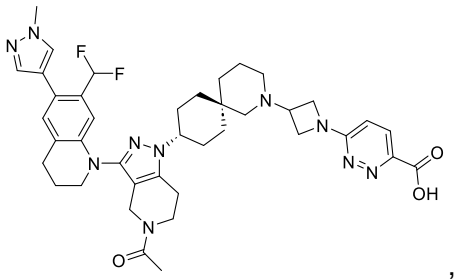
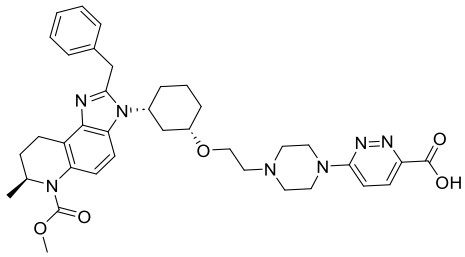
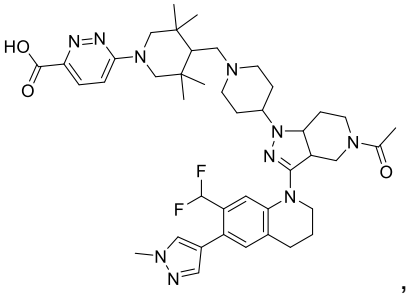
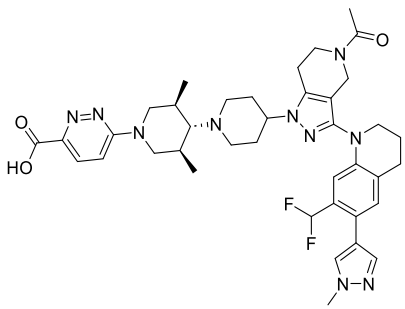
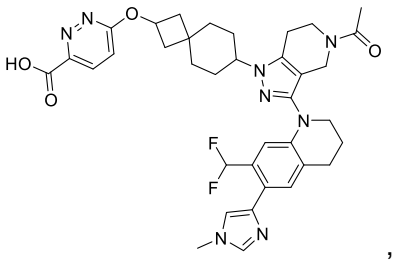
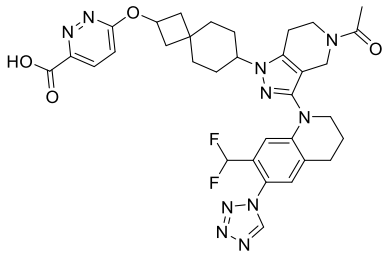
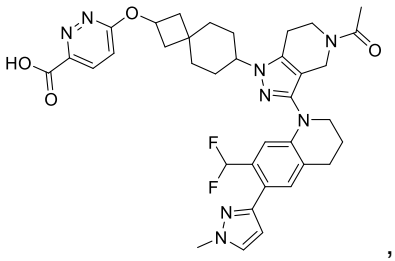
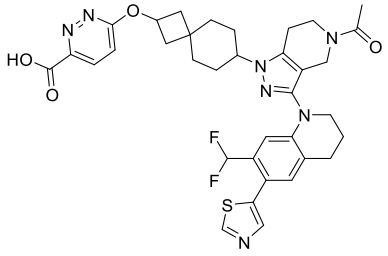
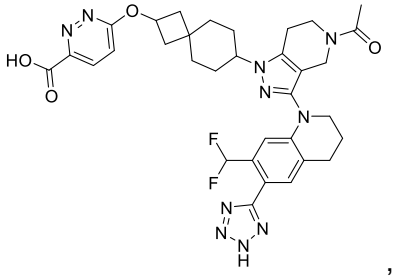

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

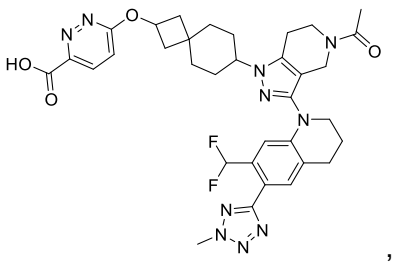
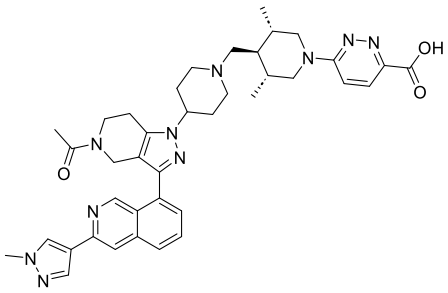
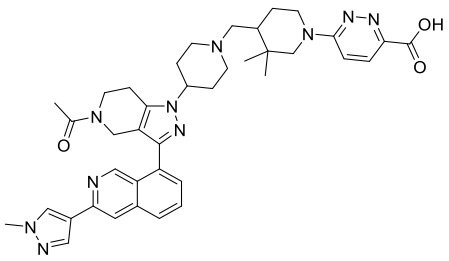
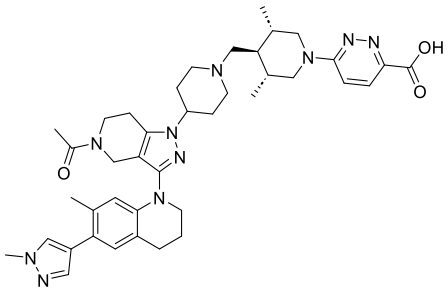
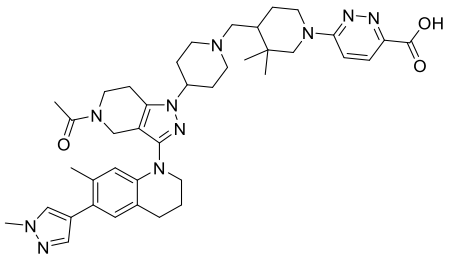
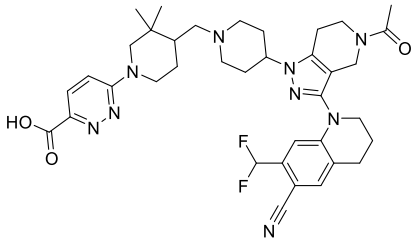
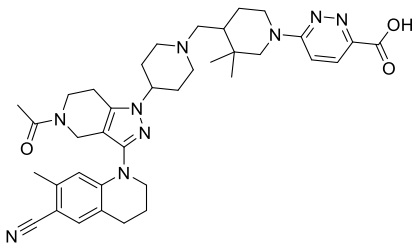
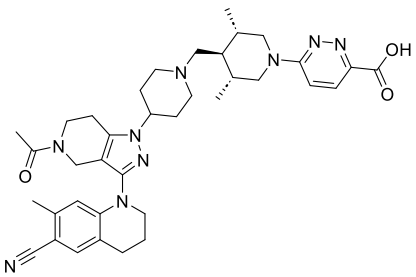
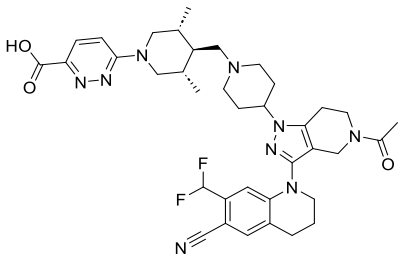
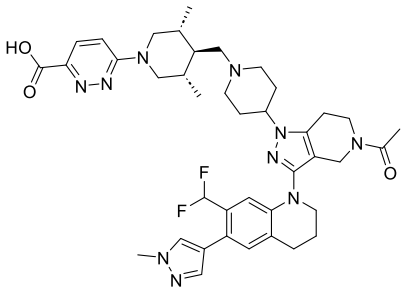

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

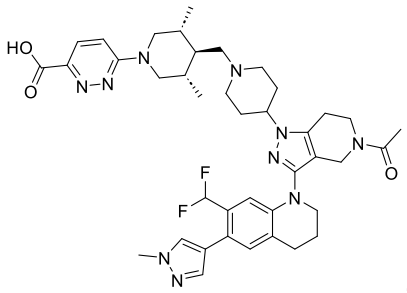
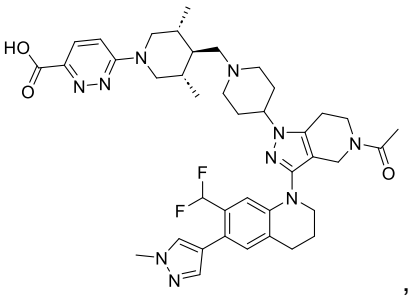
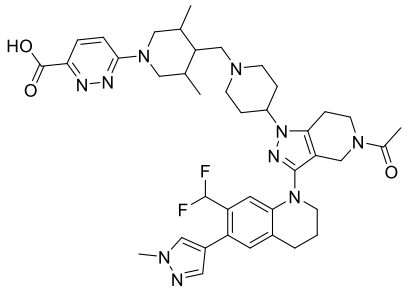
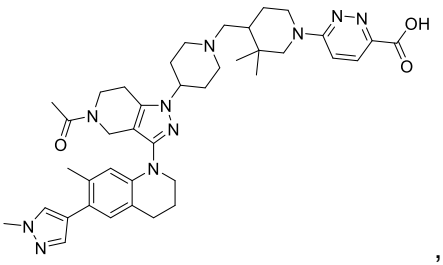
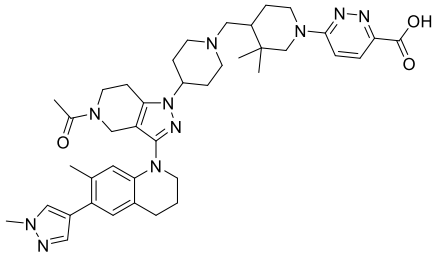
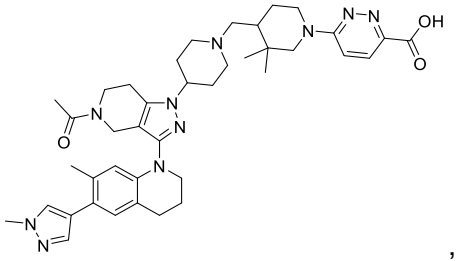
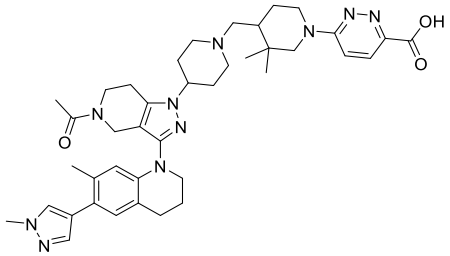
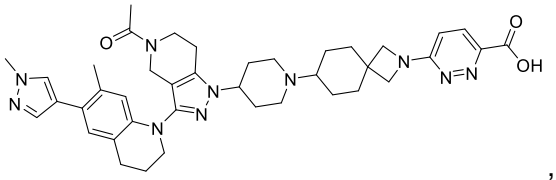
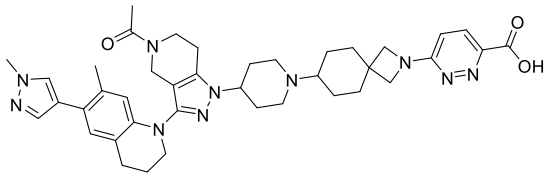
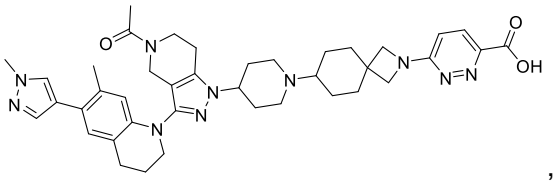
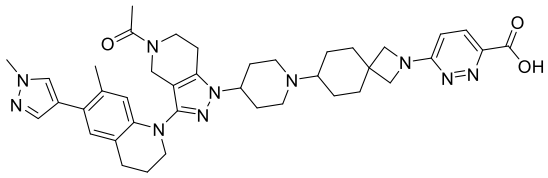
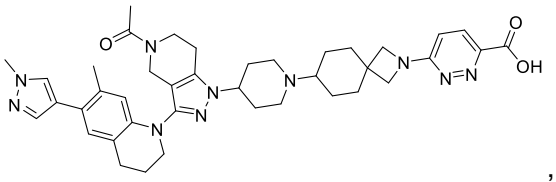

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

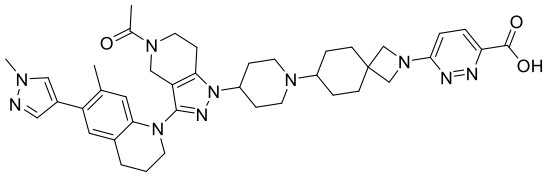
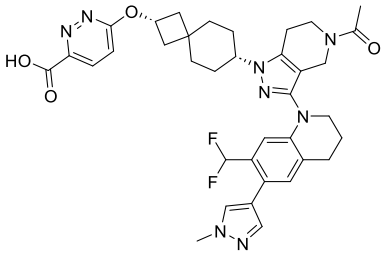
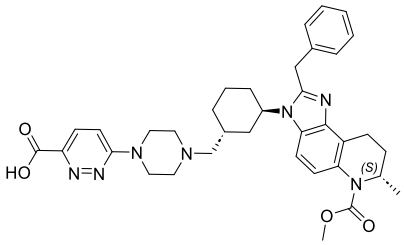
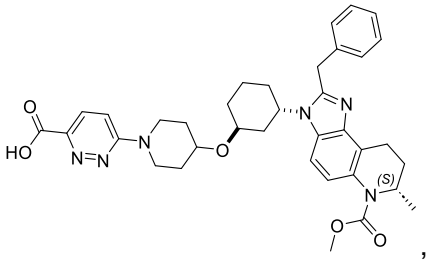
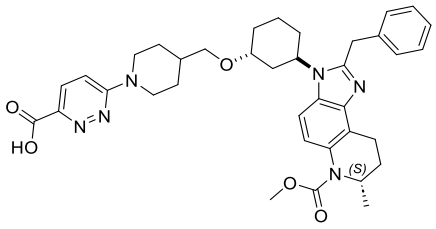
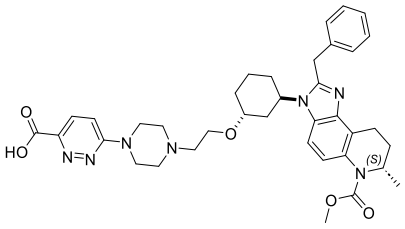

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

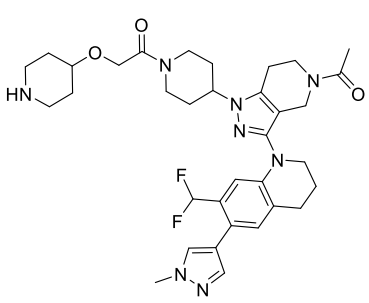
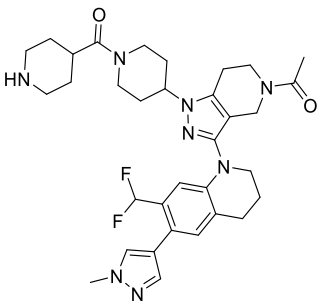
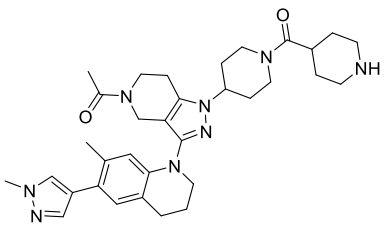

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

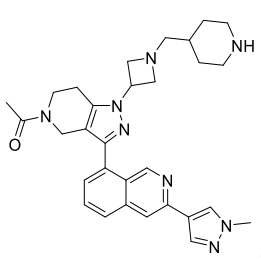
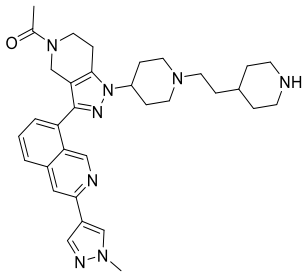
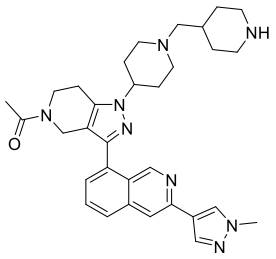
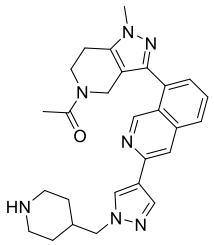
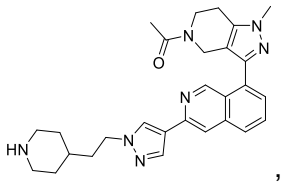
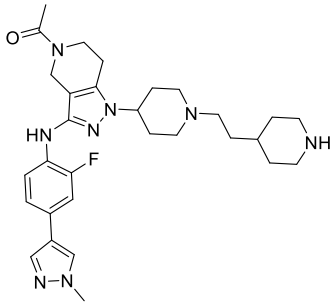
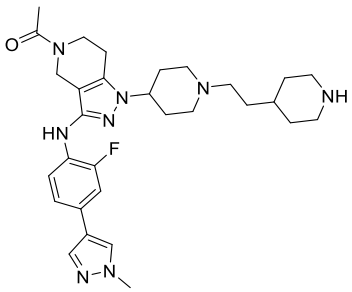
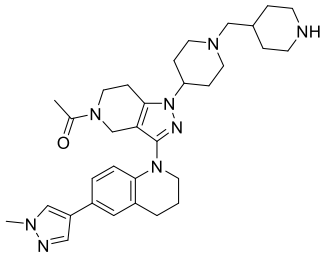
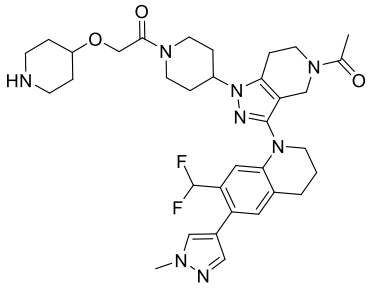
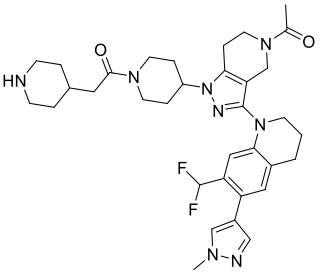
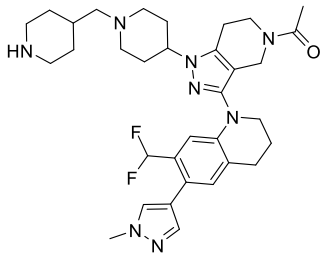
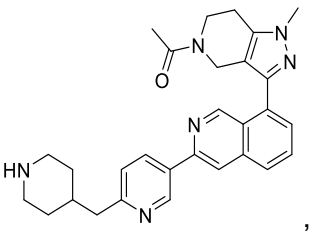
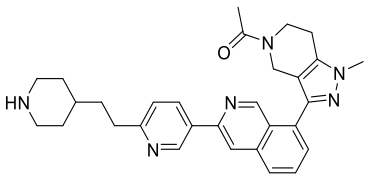
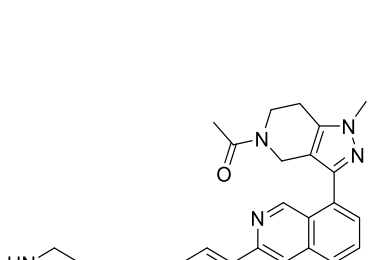

,

,

,

,

, o

.

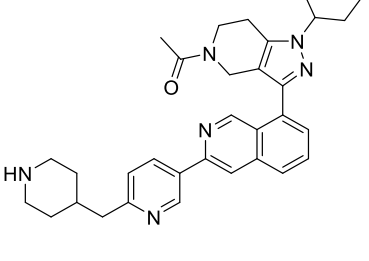
[00305] Forma de realización 122. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, preparado mediante un acoplamiento de amida del compuesto de acuerdo con la forma de realización 39e y el compuesto de acuerdo con la forma de realización 121.

[00306] Forma de realización 123. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, preparado mediante un acoplamiento de amida del compuesto de acuerdo con la forma de realización 39f y el compuesto de acuerdo con la forma de realización 121.

[00307] Forma de realización 124. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, que tiene una de las siguientes estructuras:


,

,

,

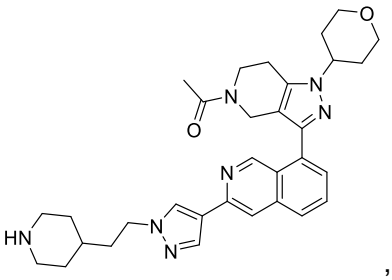
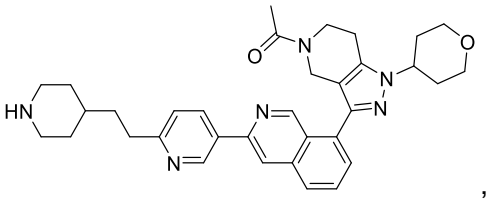
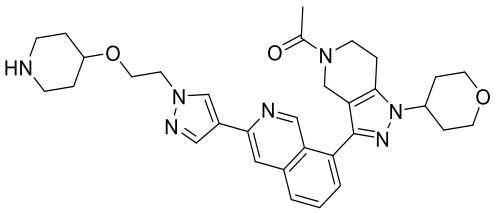
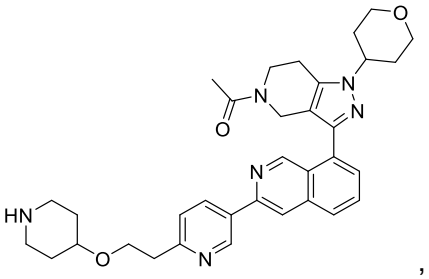
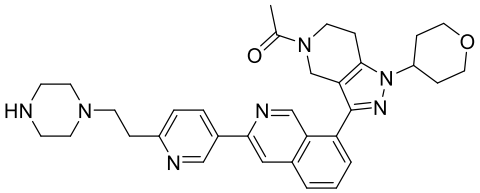
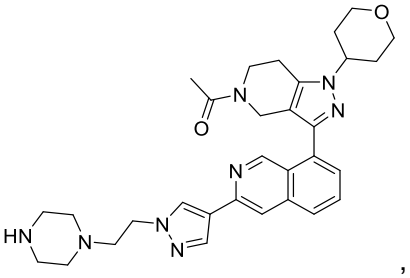
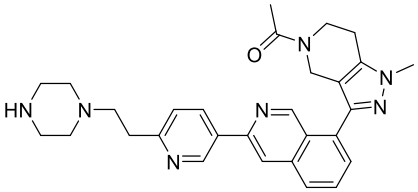
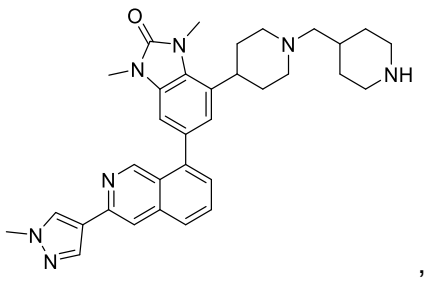
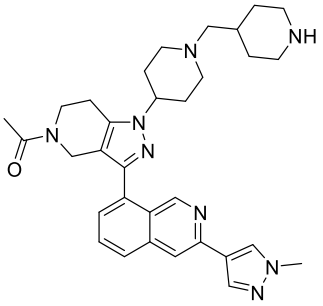
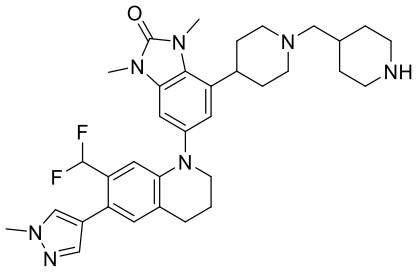
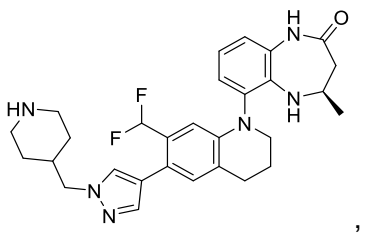
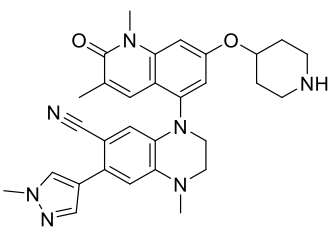
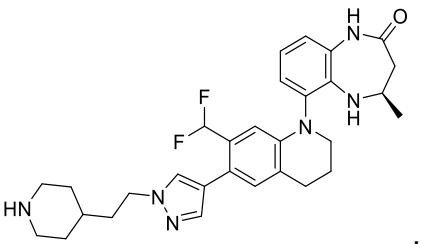

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

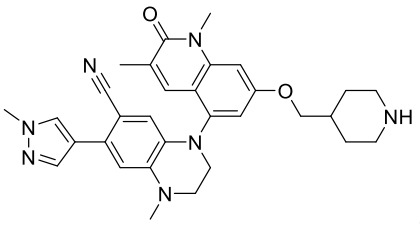
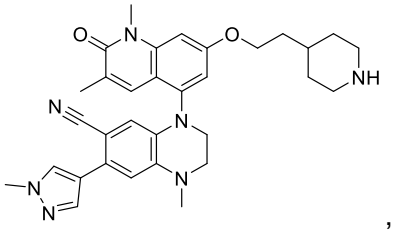
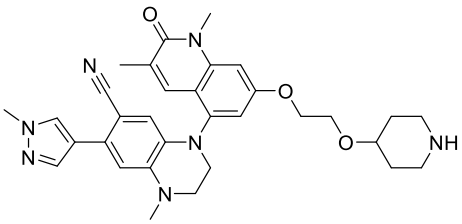
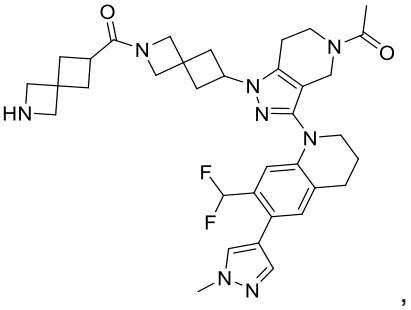
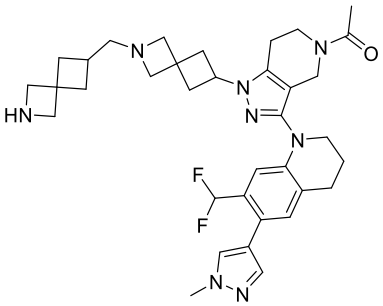
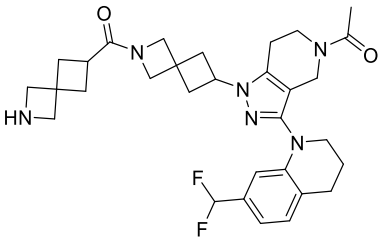
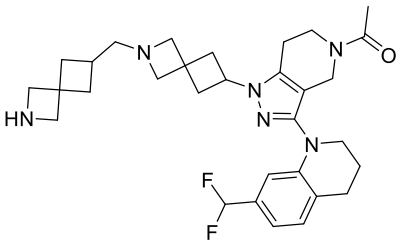
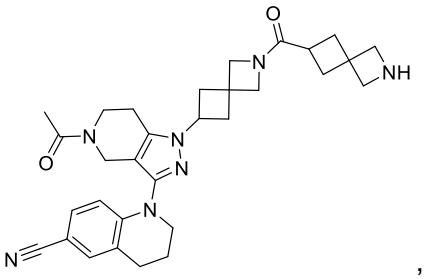
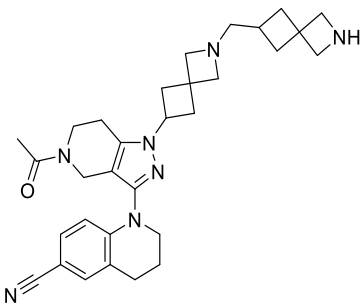
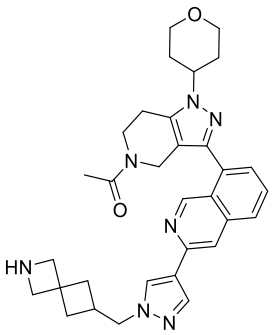
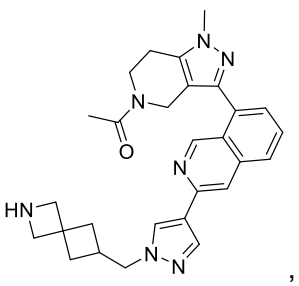
,

,

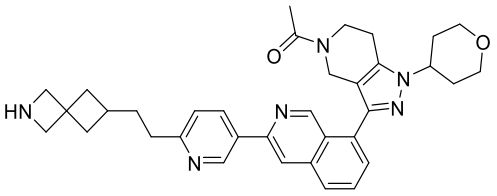
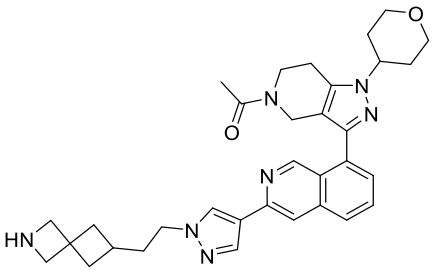
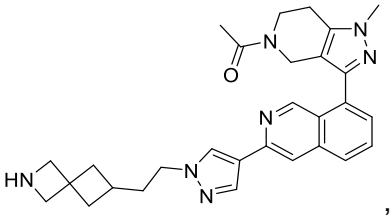
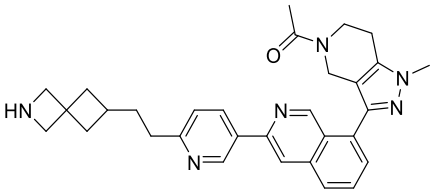
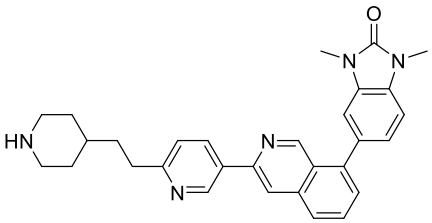
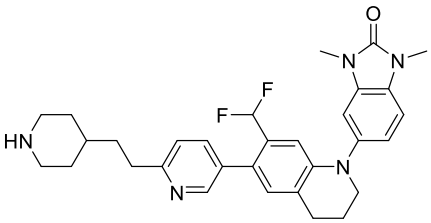
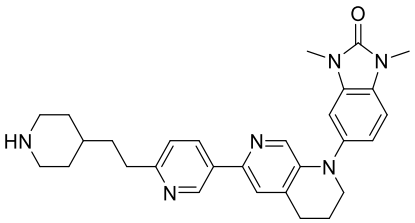
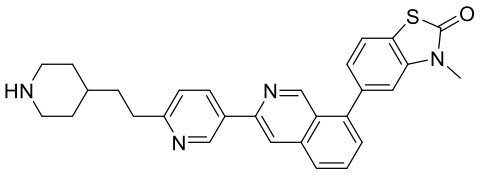
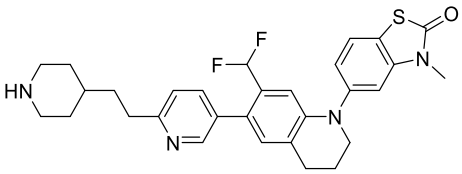
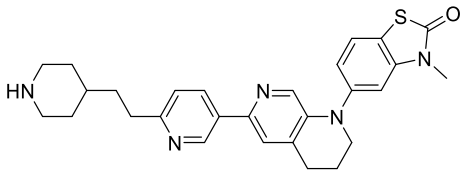
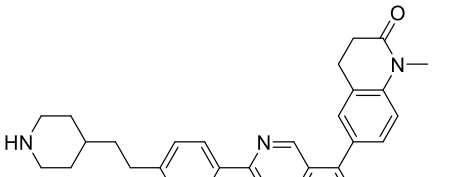
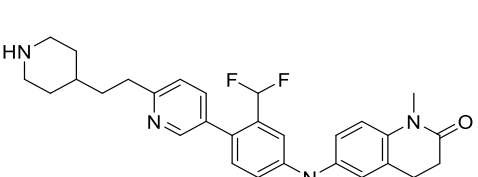
,

,

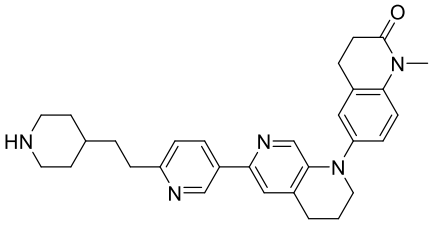
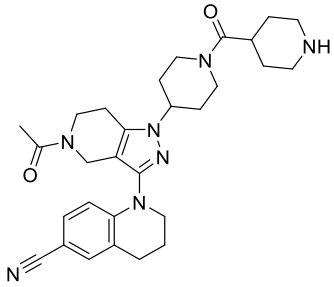
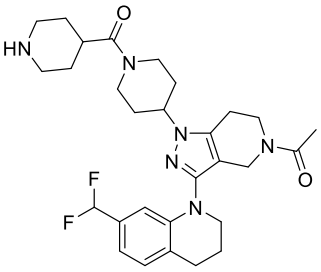
,

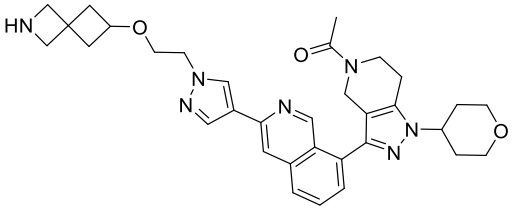
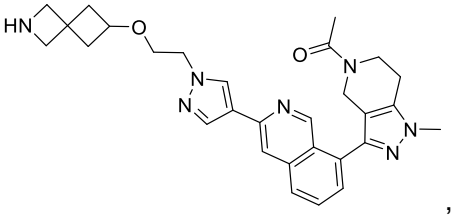
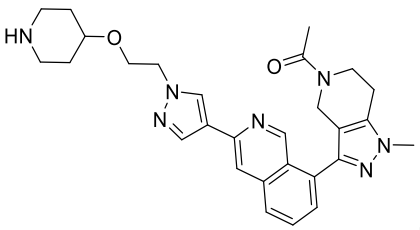
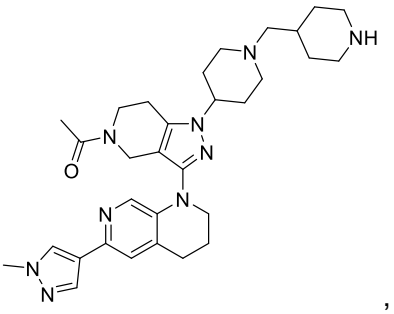
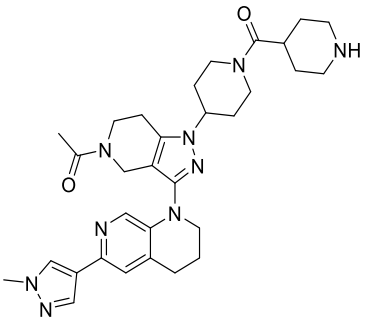
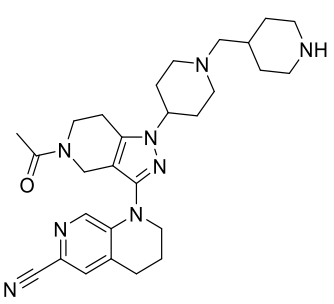
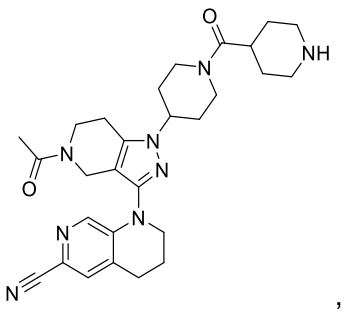
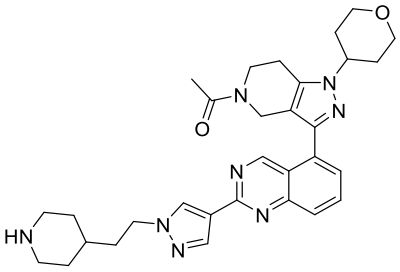
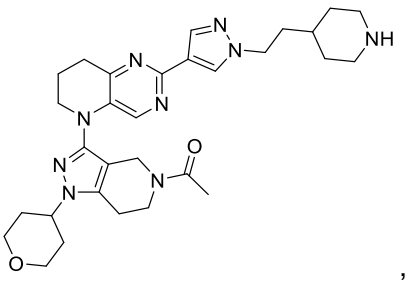
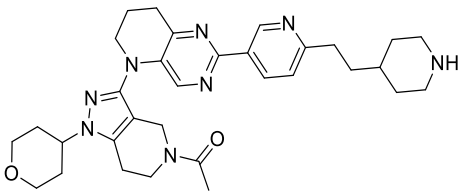
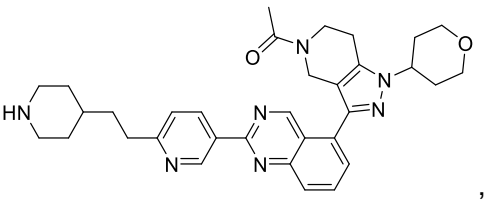
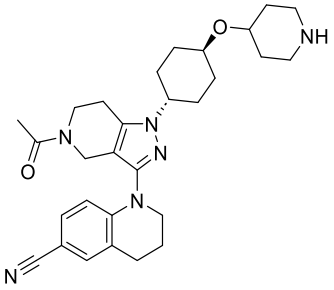
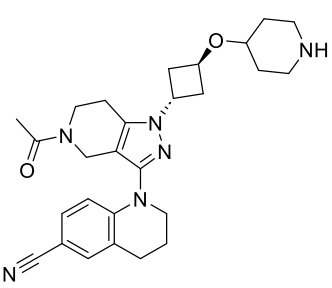
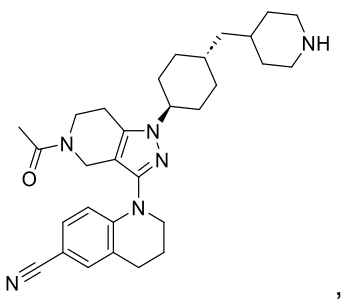

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

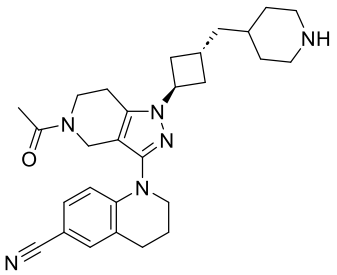
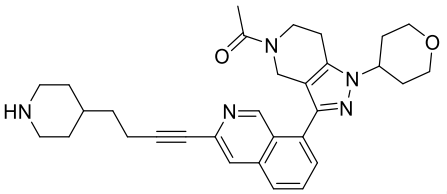
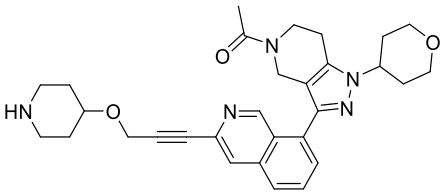
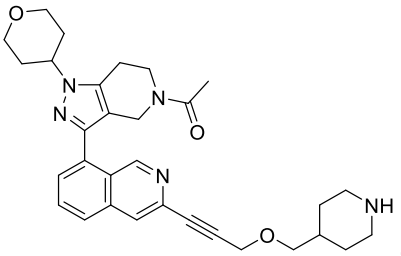
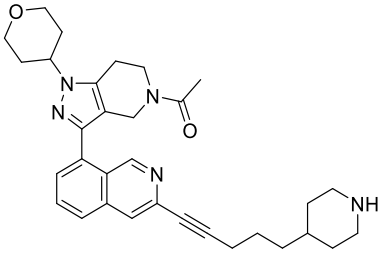
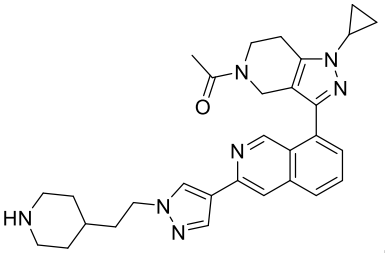
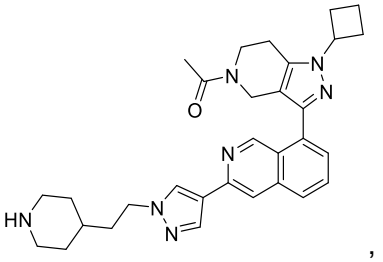
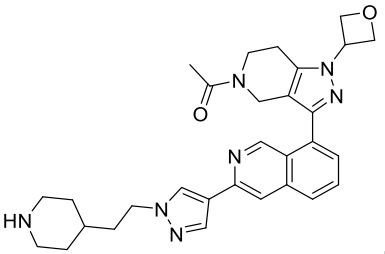
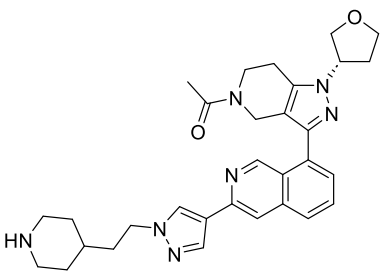
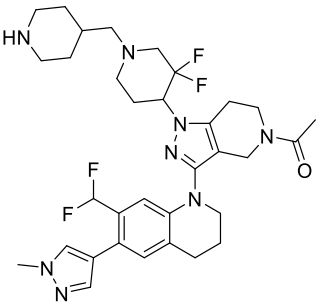
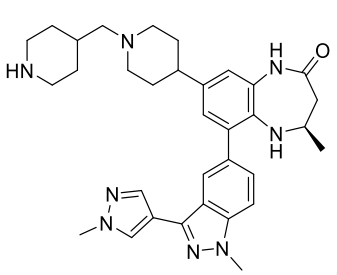
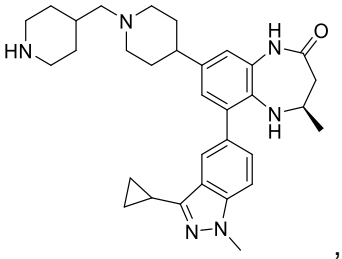
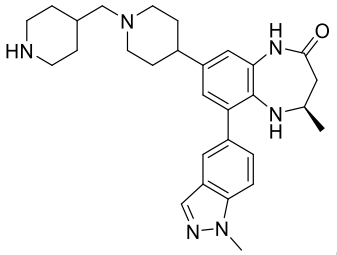

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

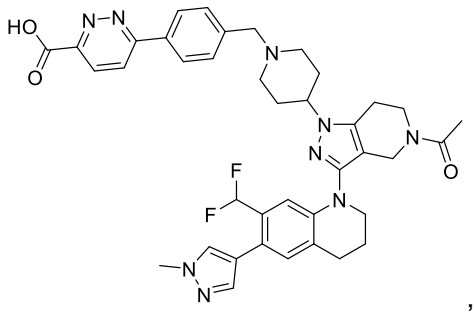
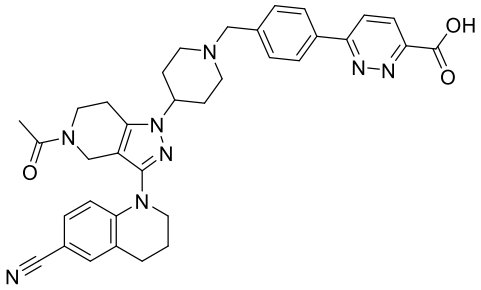
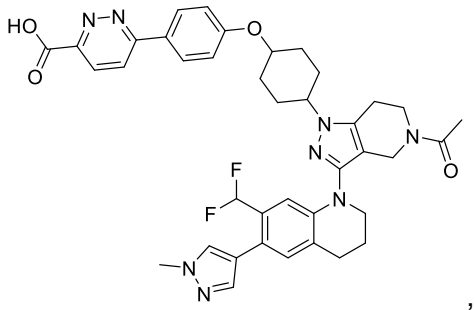
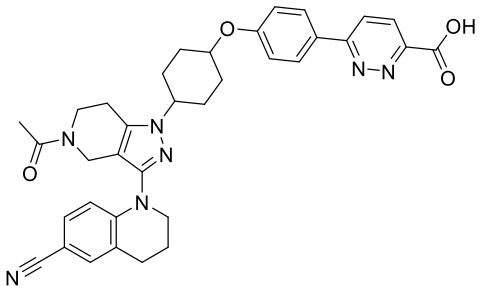
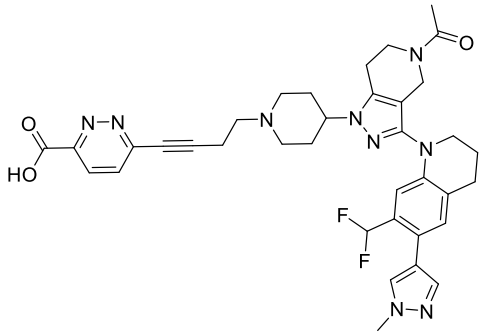
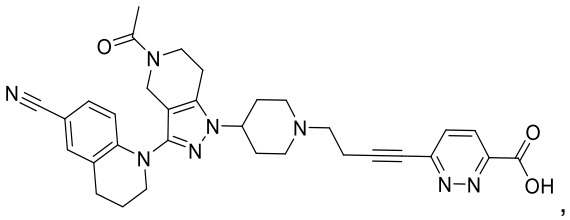
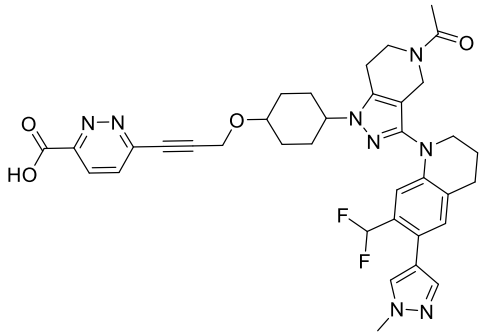
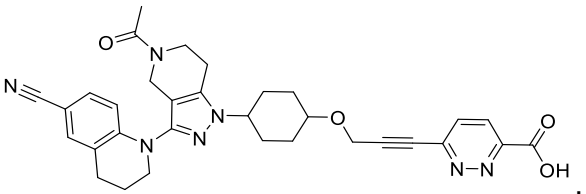
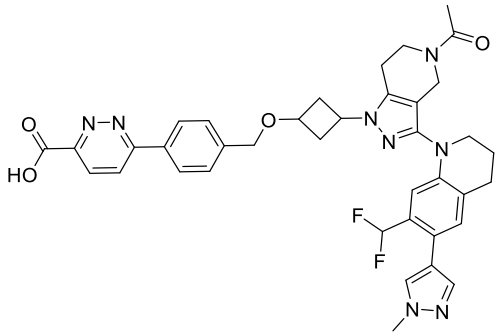
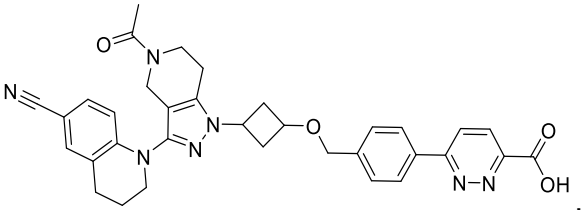

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

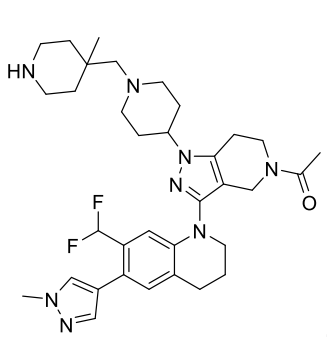
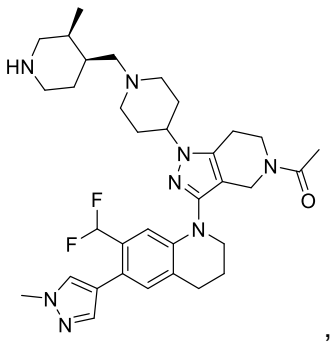
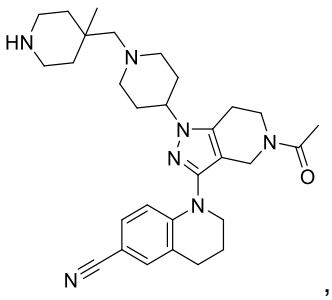
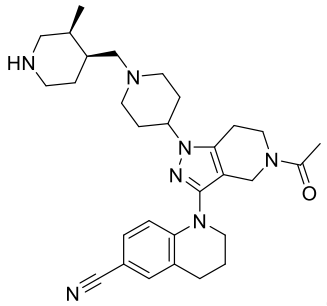
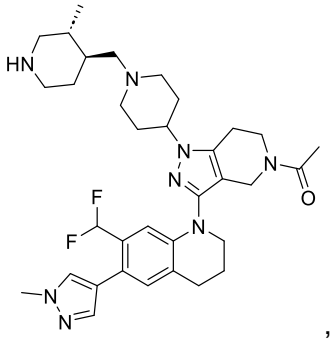
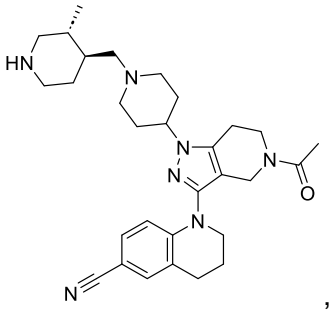
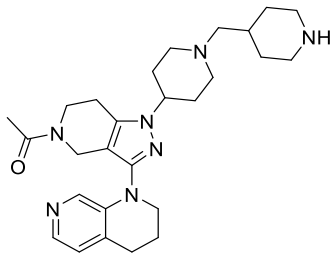
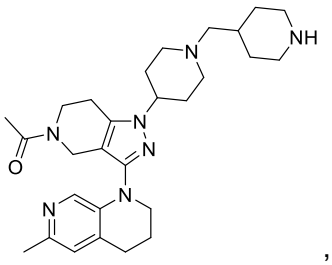
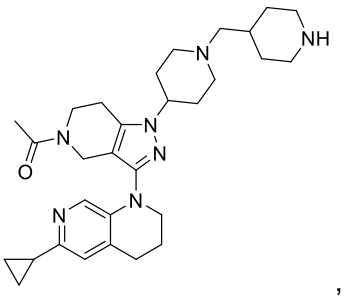
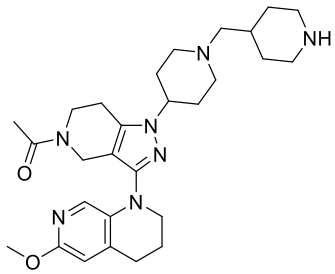
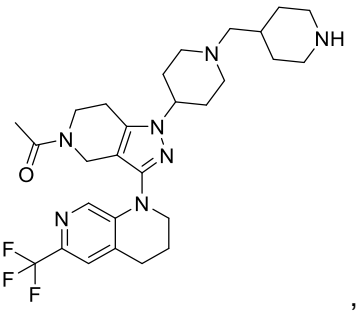
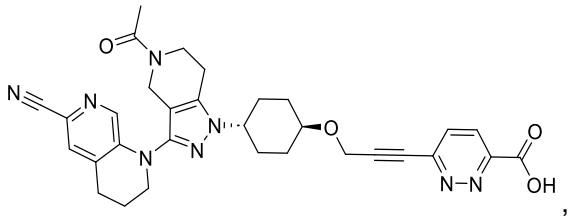
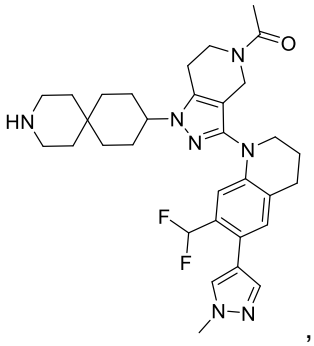
,

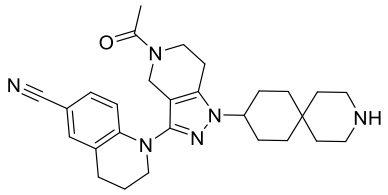
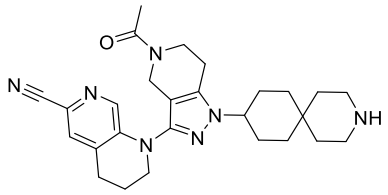
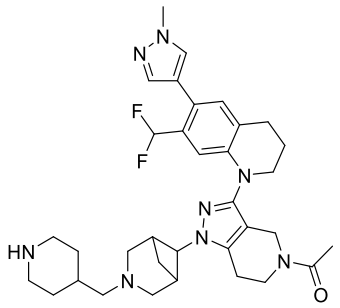
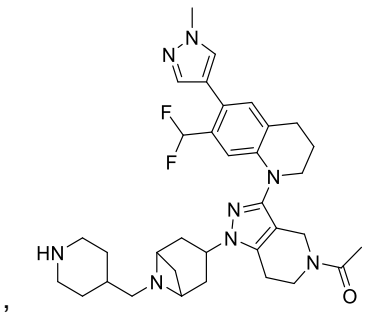
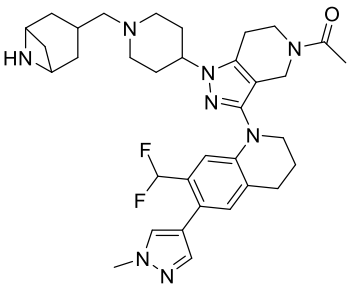
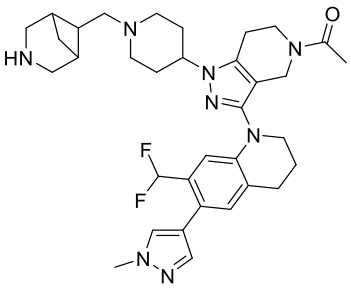
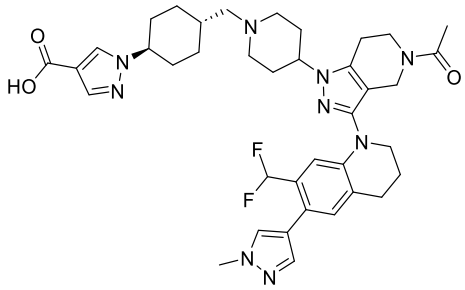
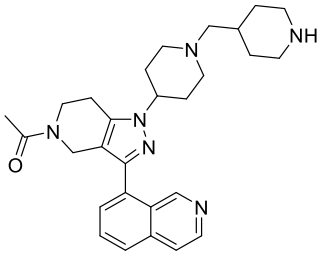
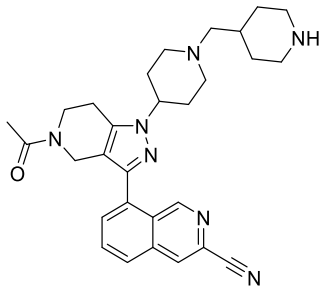
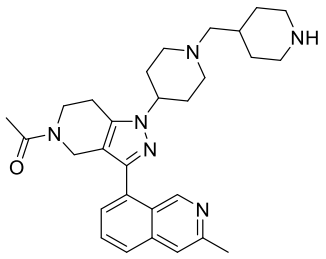
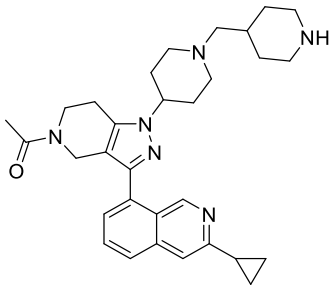
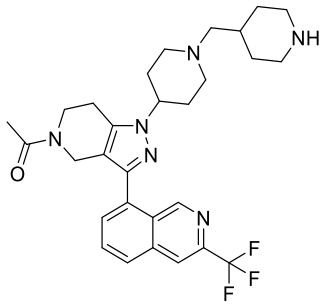
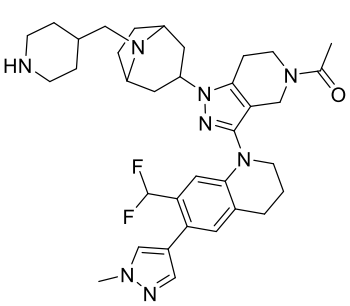
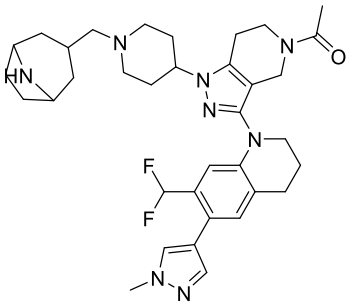
,

,

,

,

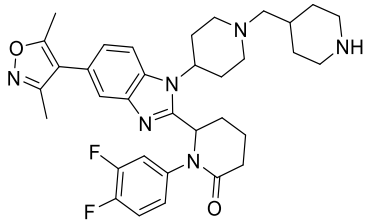
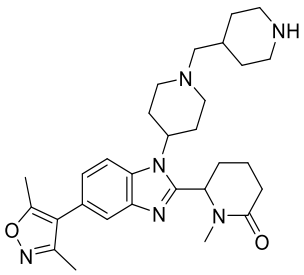
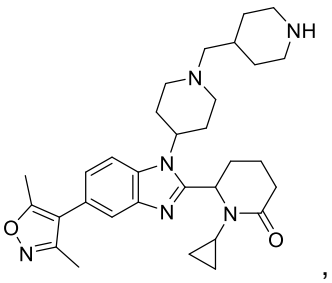
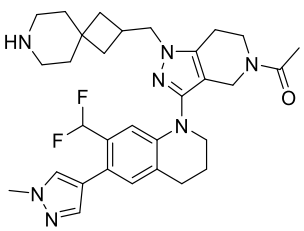
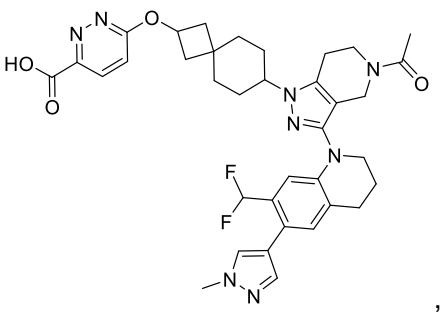
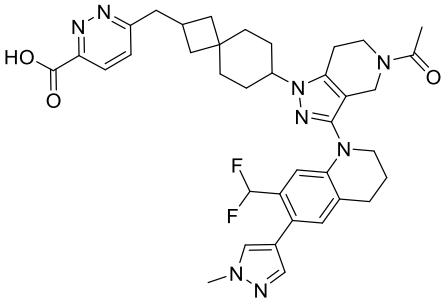
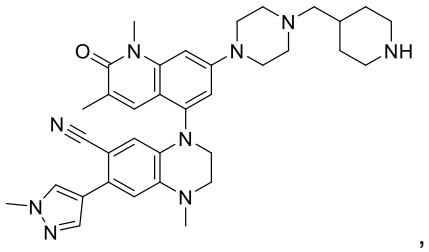
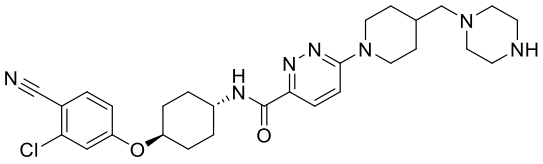
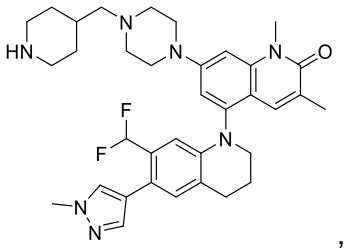
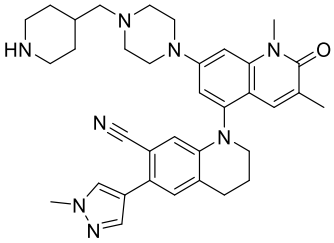
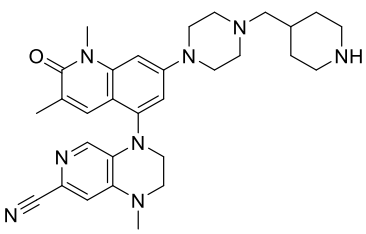
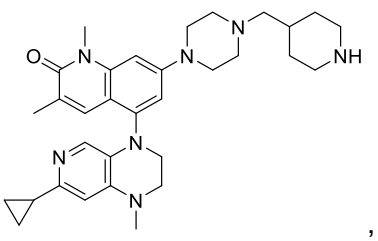

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

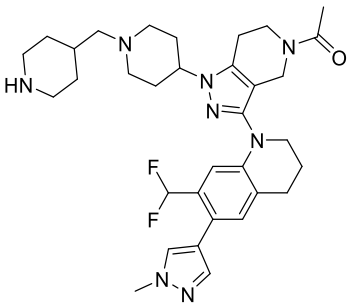
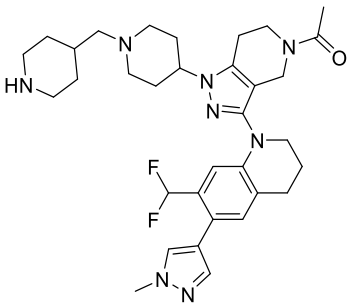
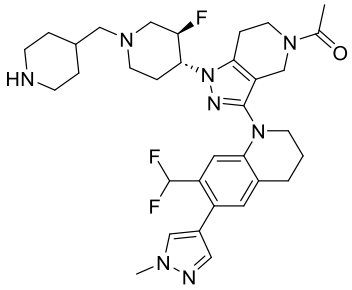
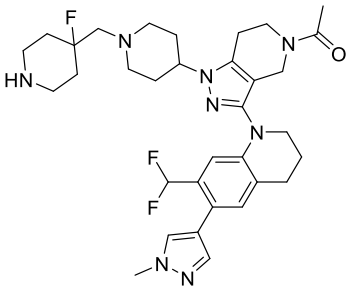
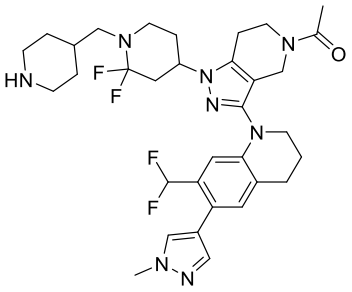
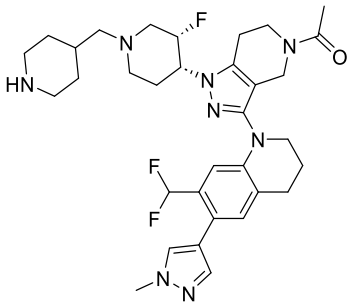
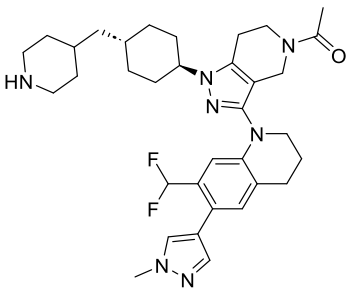
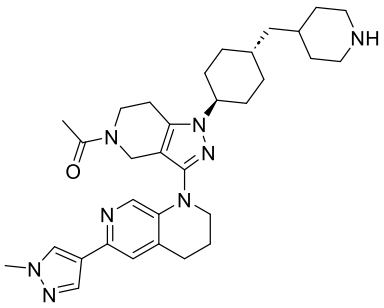
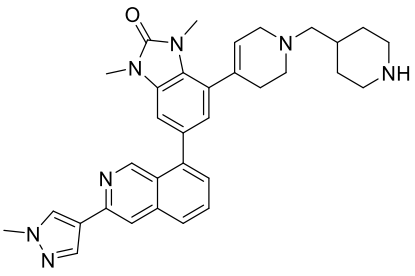
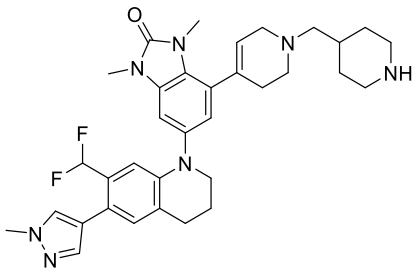
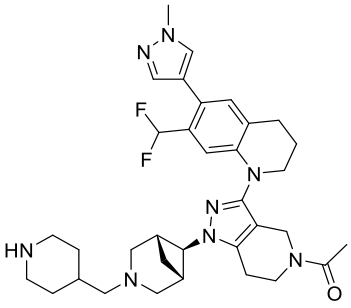
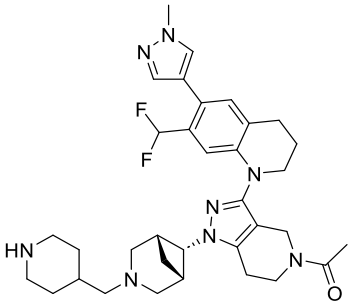
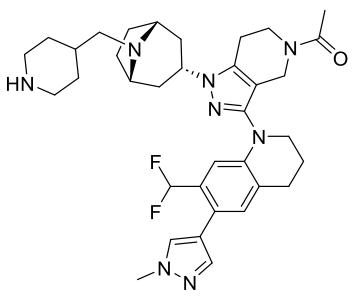

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

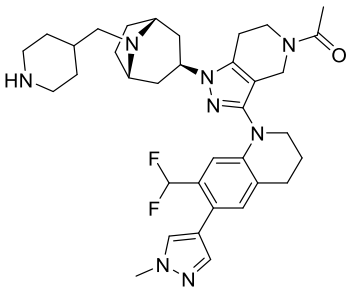
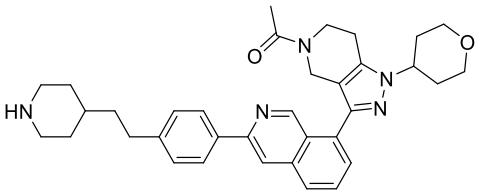
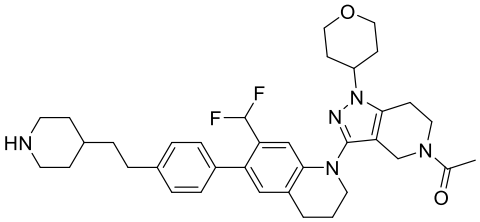
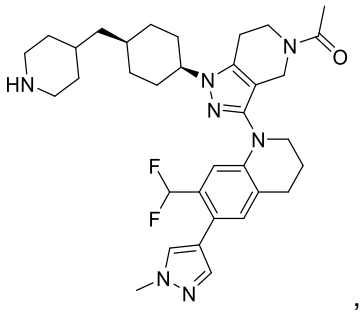
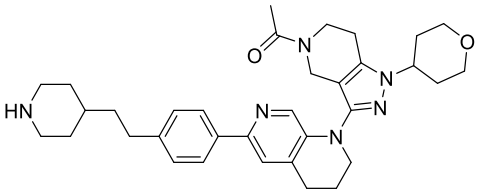
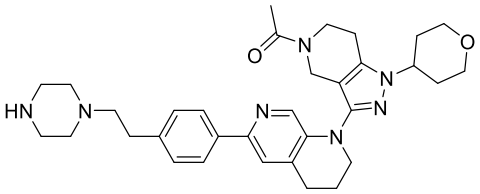
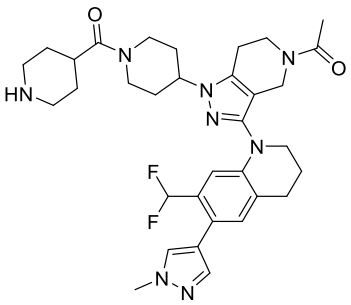
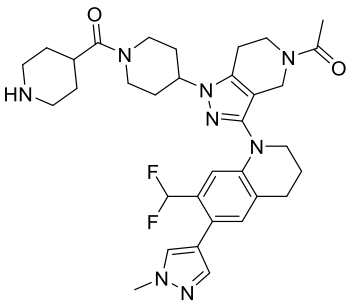
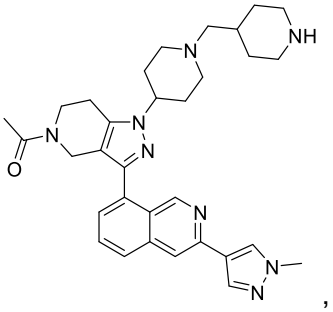
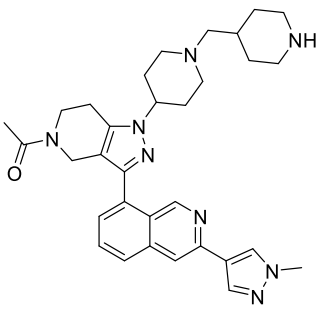
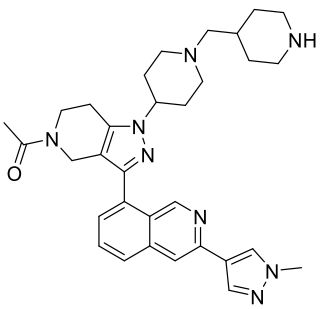
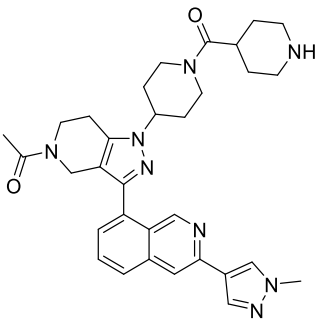
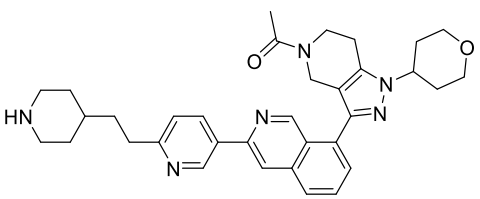
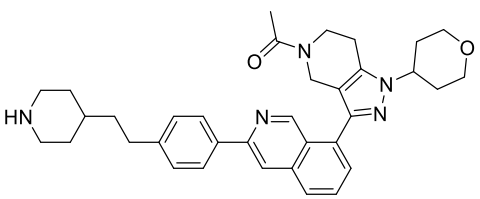

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

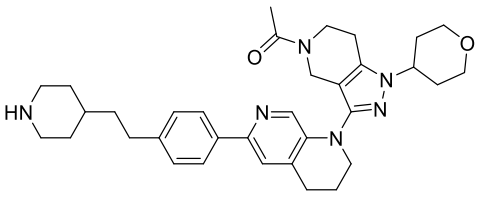
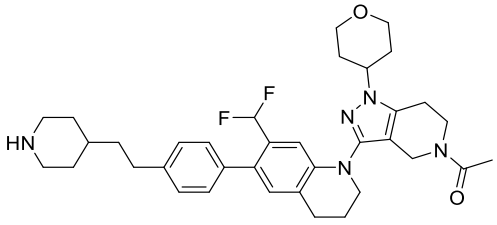
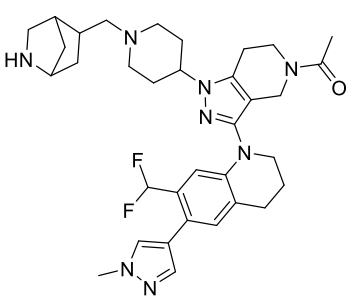
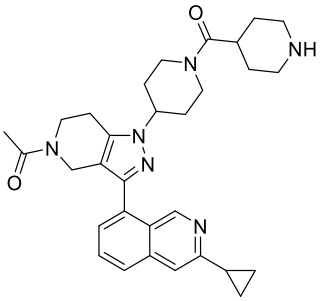
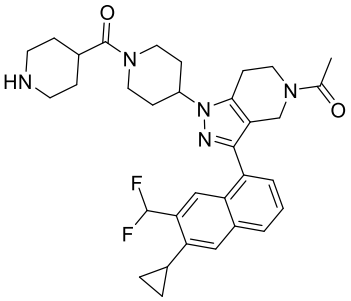
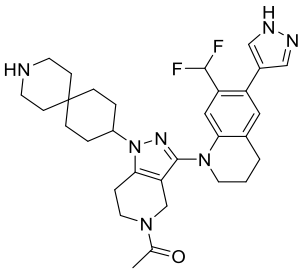
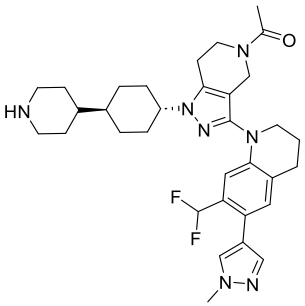
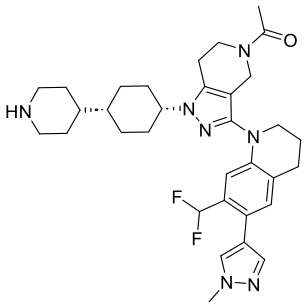
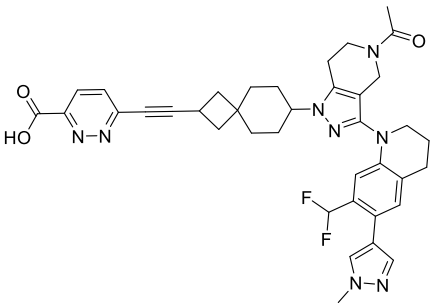
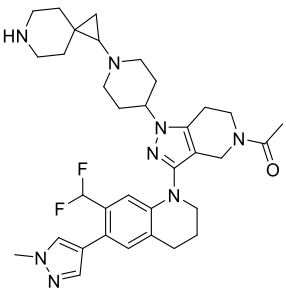
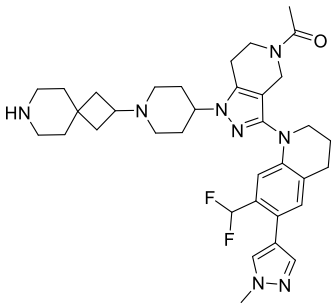
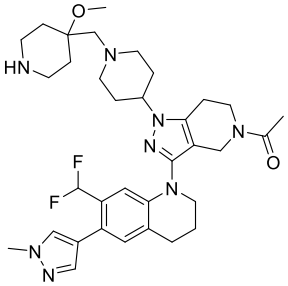
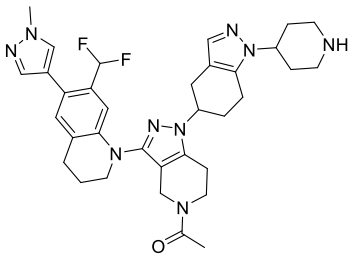
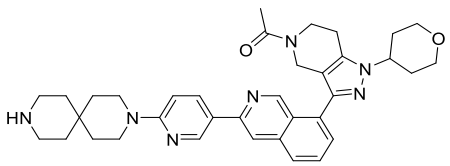
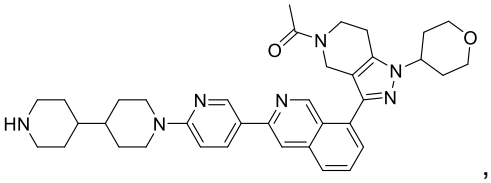
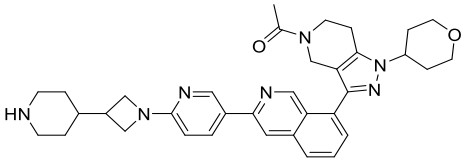

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

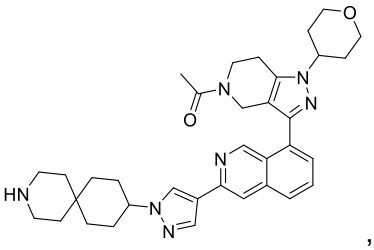
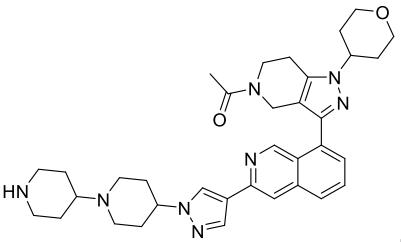
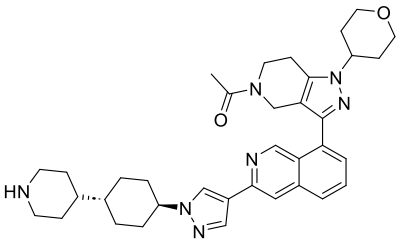
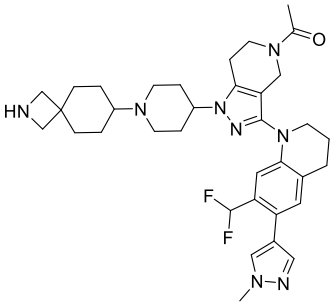
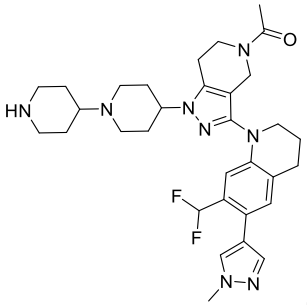
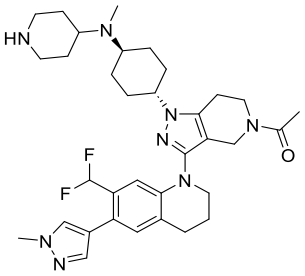
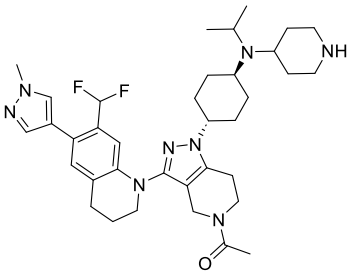
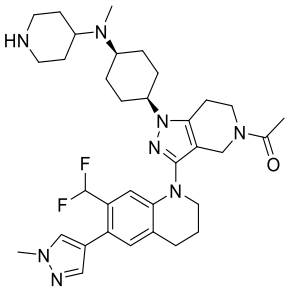
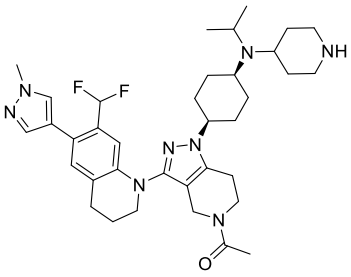
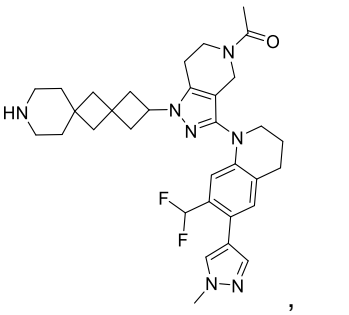
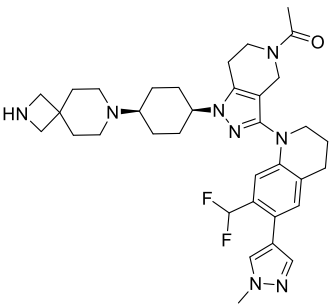
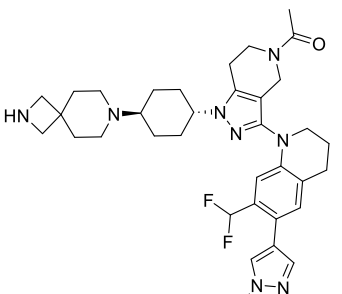
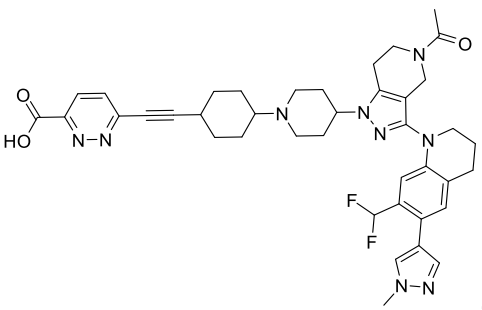
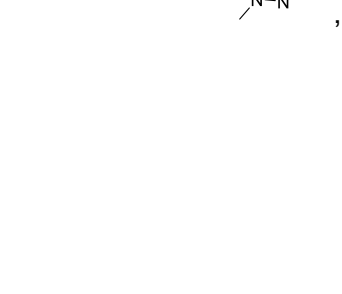
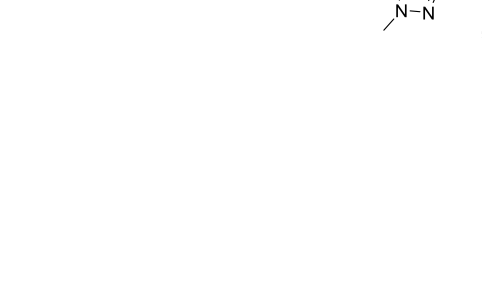

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

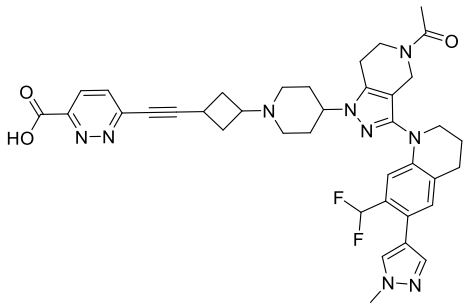
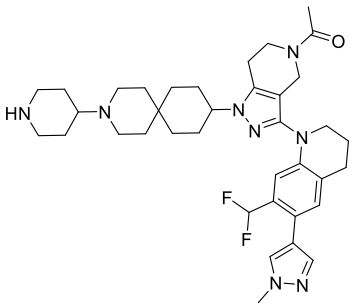
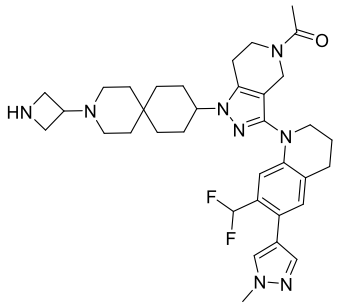
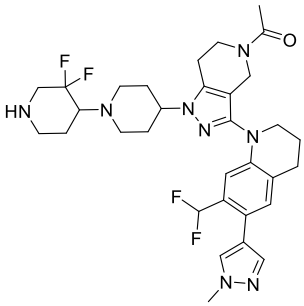
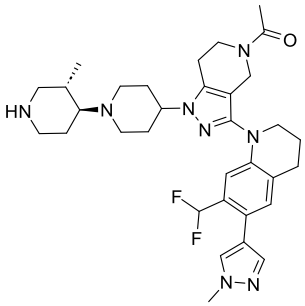
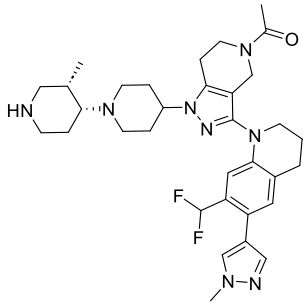
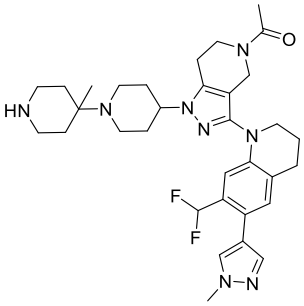
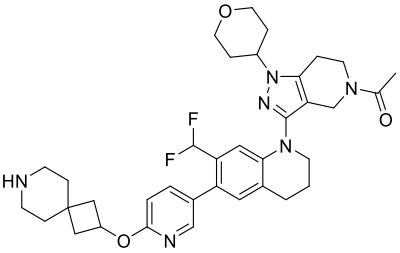
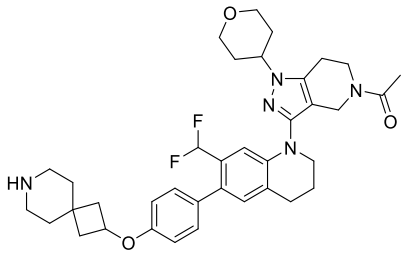
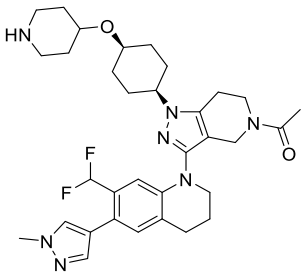
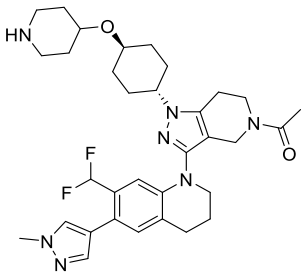
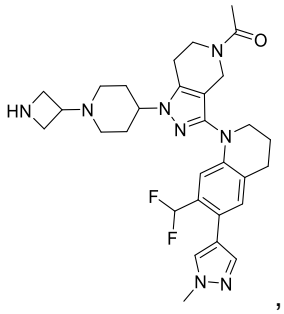
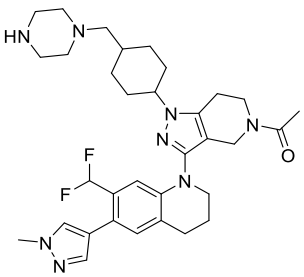
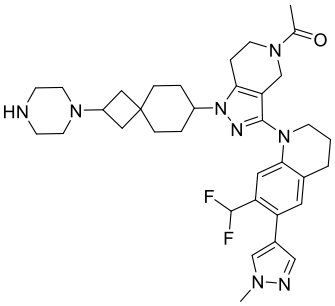

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

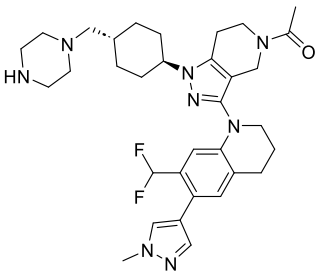
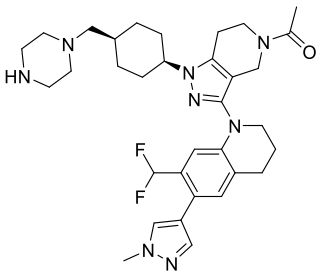
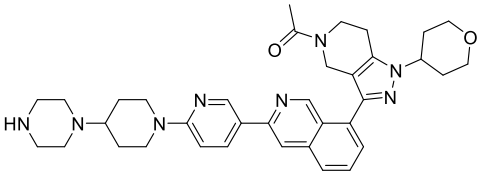
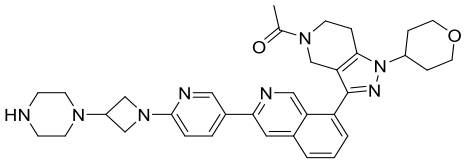
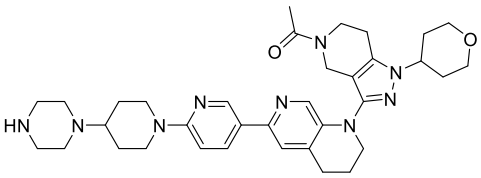
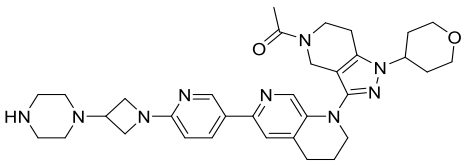
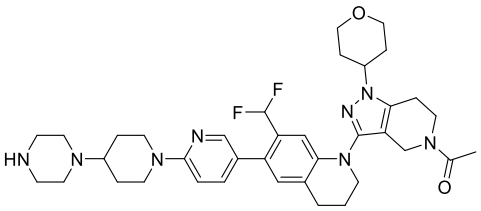
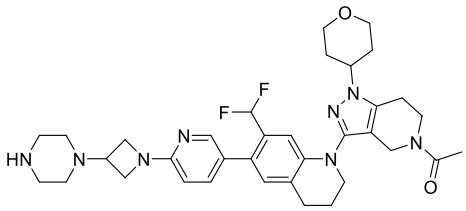
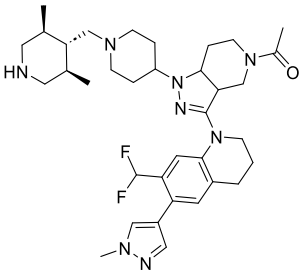
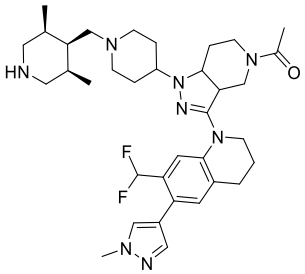
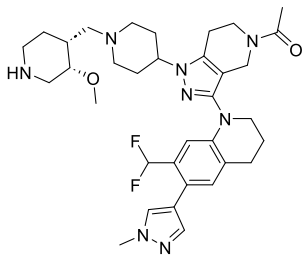
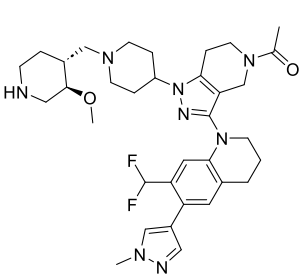
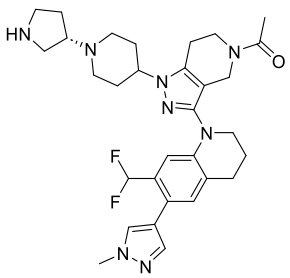
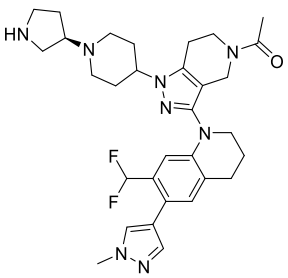
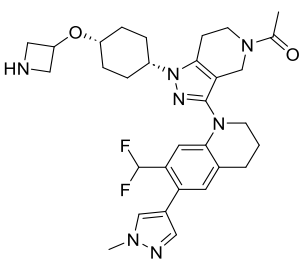
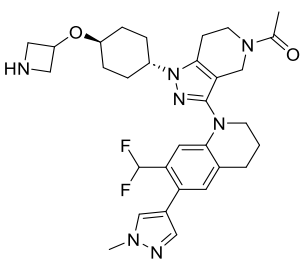
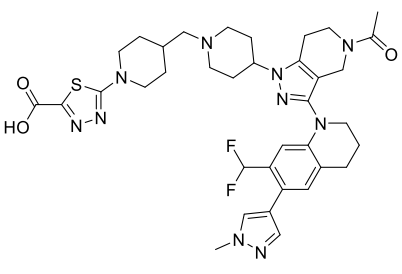

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

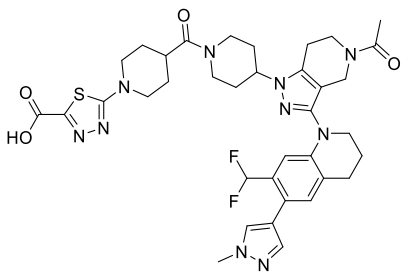
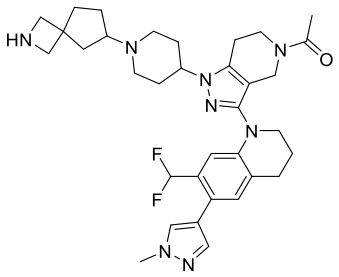
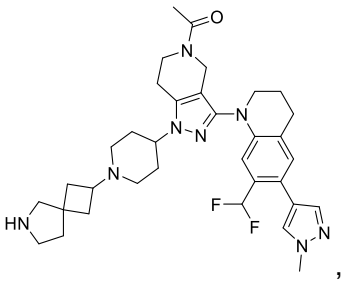
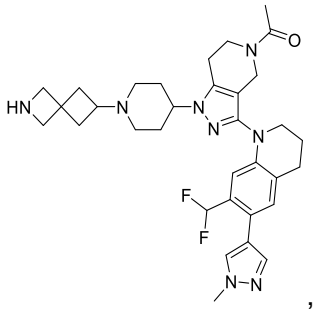
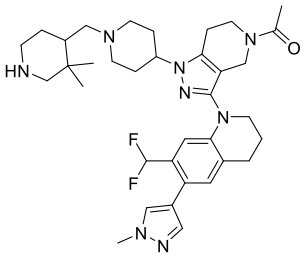
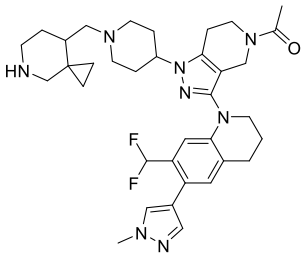
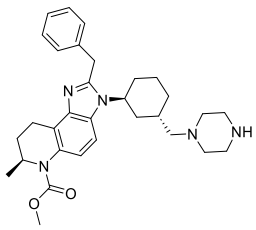
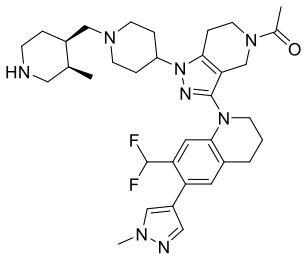
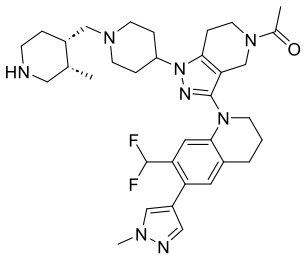
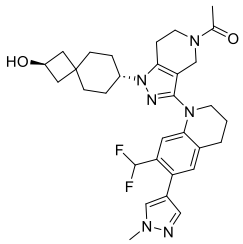
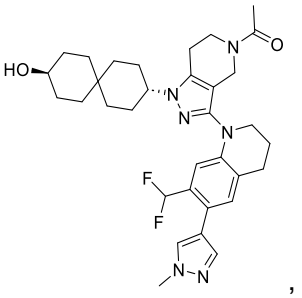
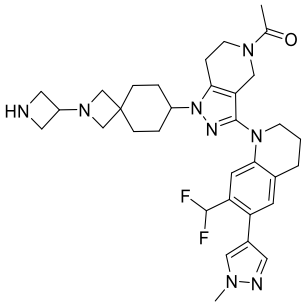
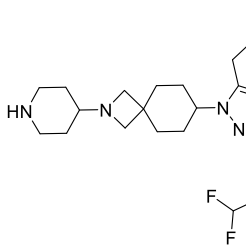
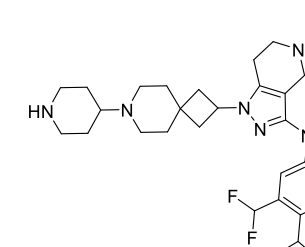
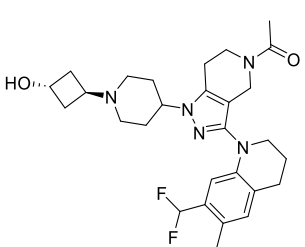
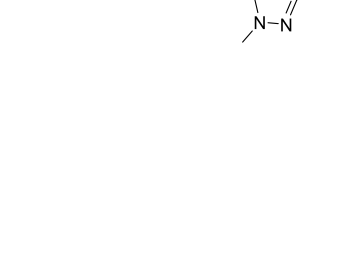
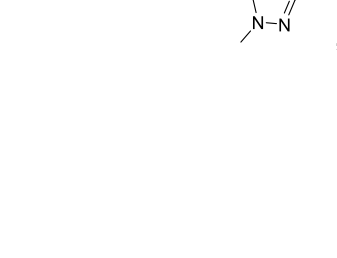
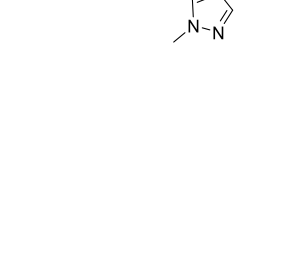

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

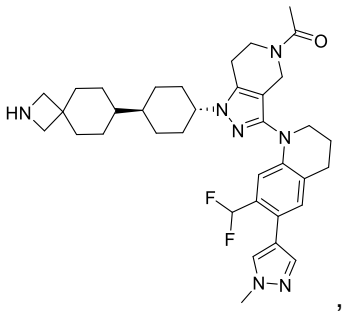
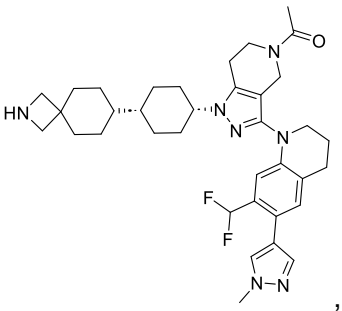
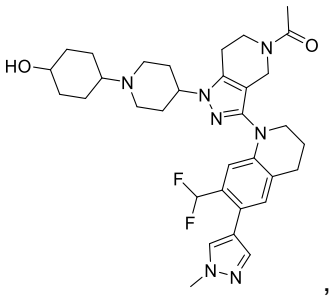
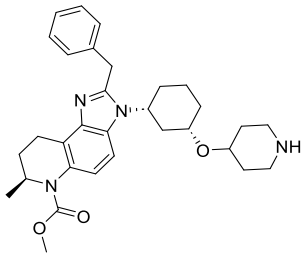
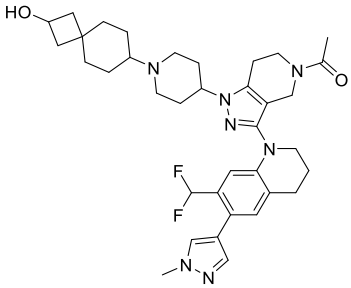
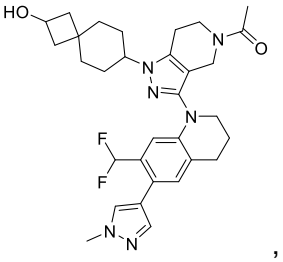
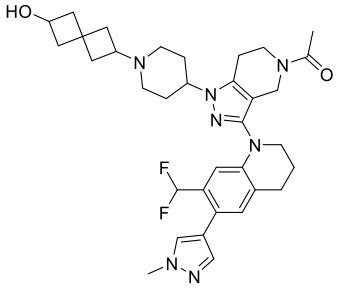
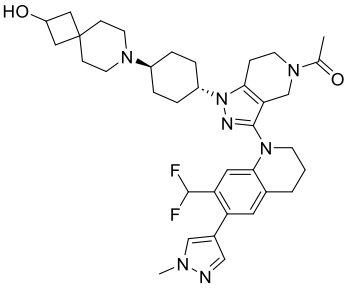
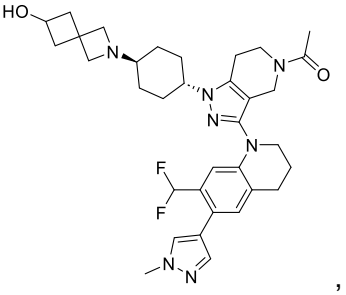
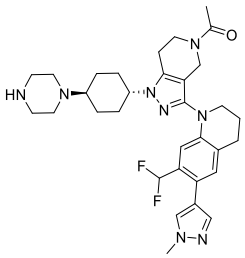
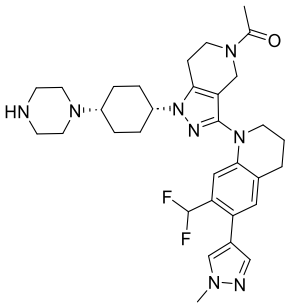
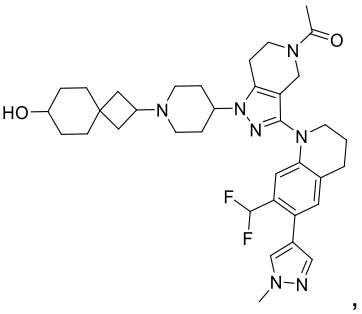
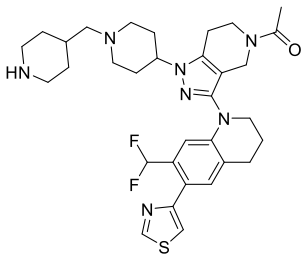
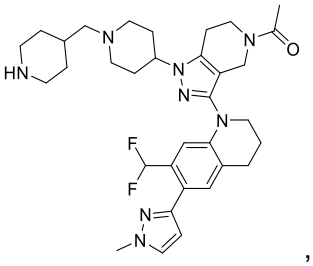
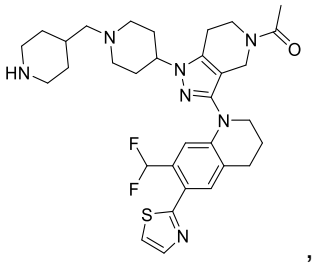

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

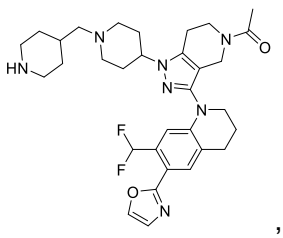
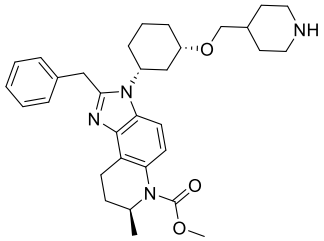
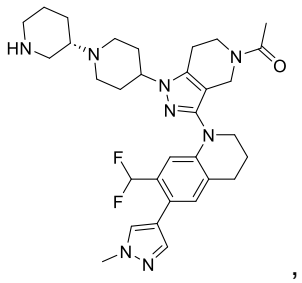
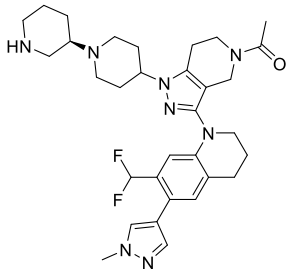
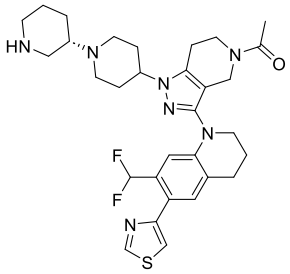
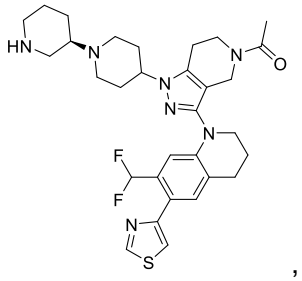
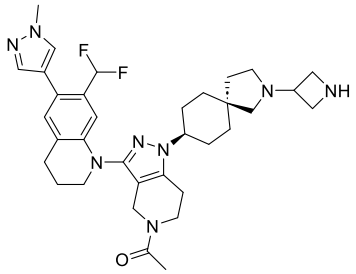
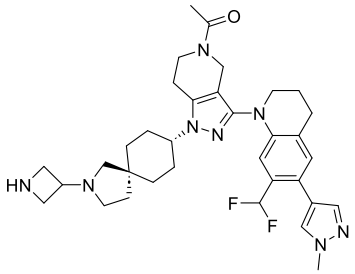
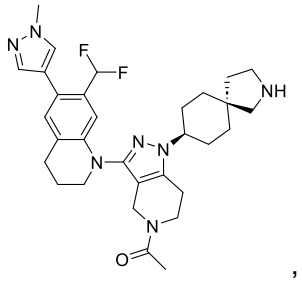
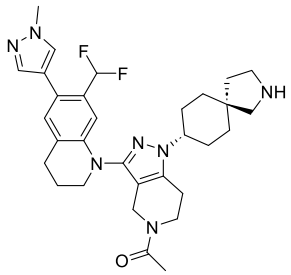
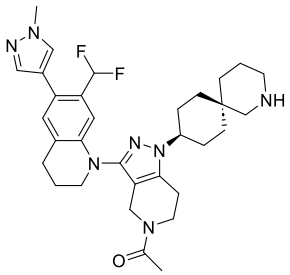
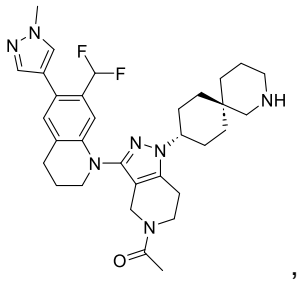
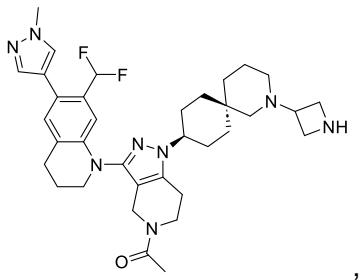
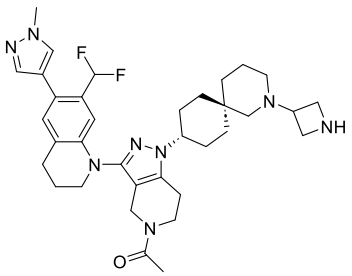
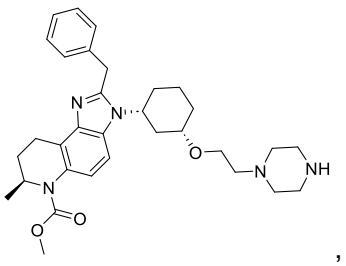

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

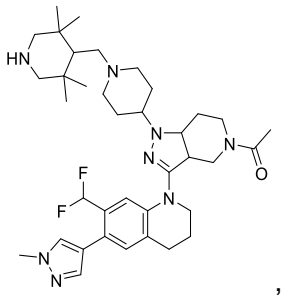
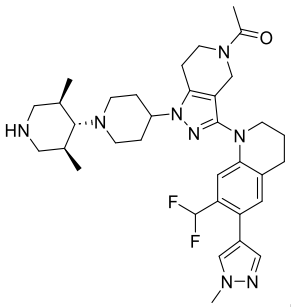
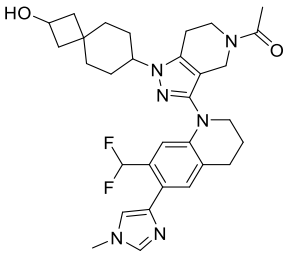
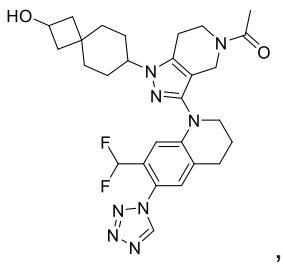
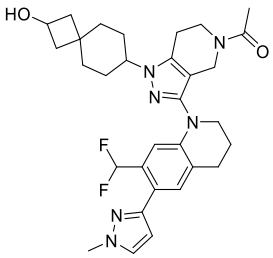
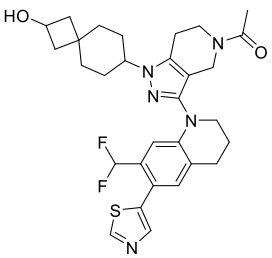
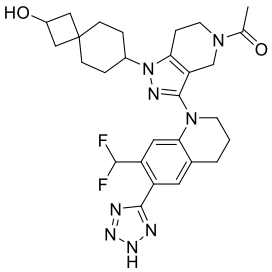
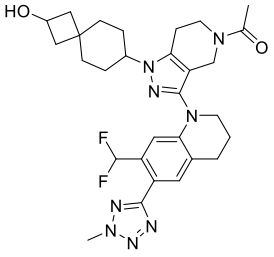
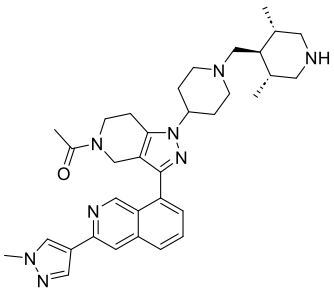
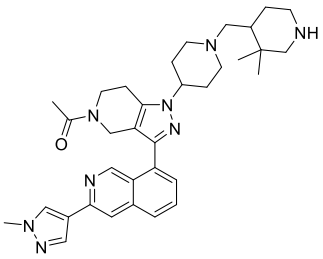
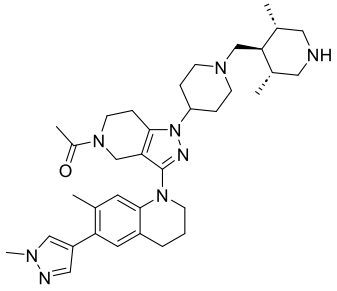
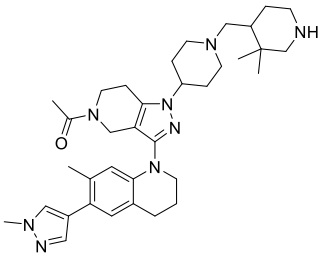
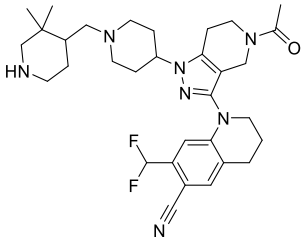
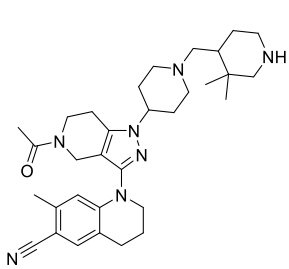
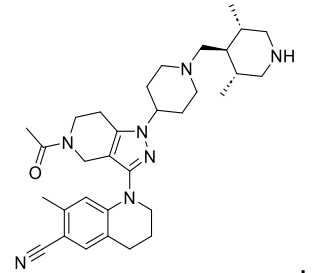

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

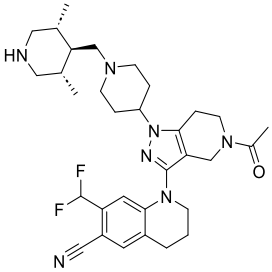

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

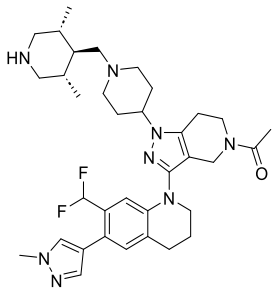
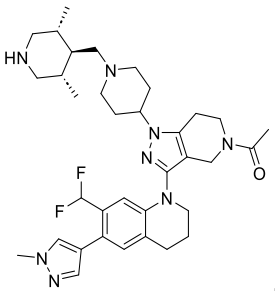
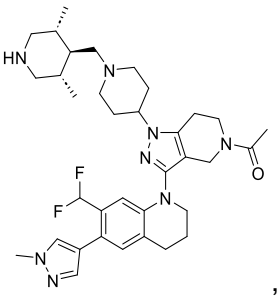
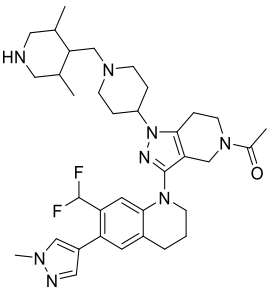
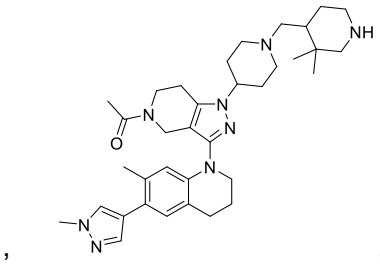
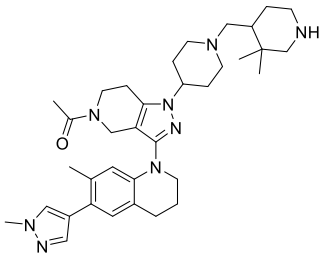
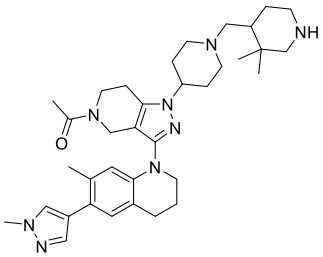
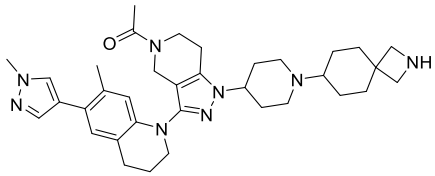
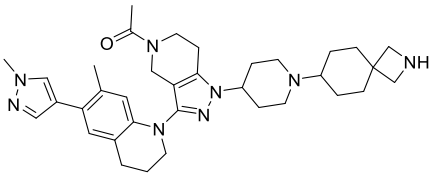
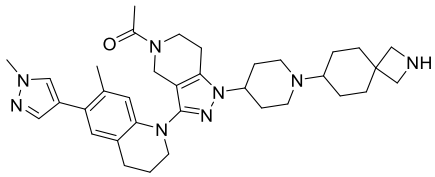
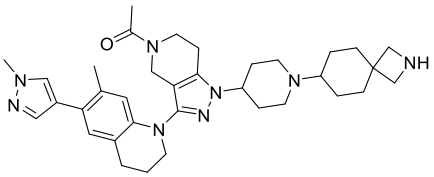
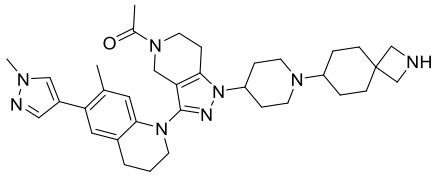
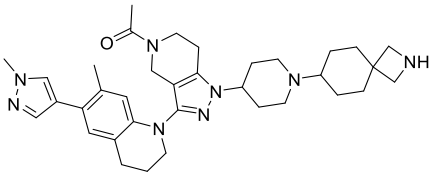
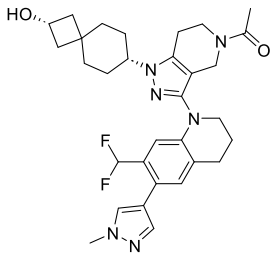
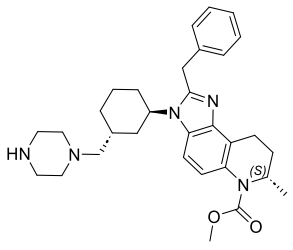
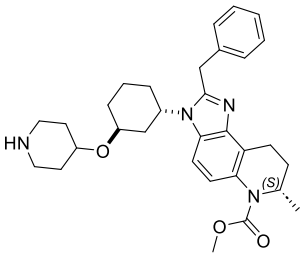
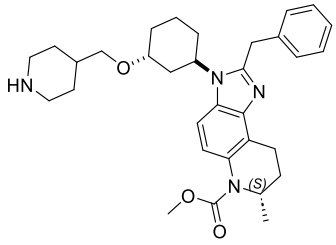
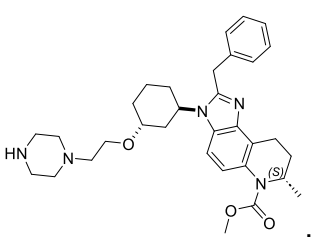

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

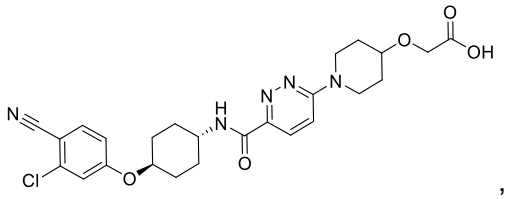
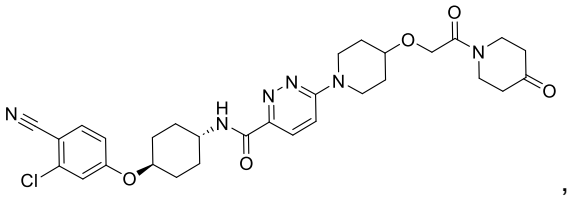
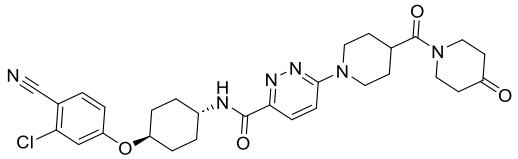
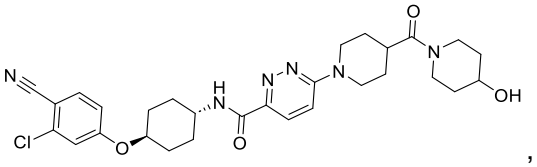
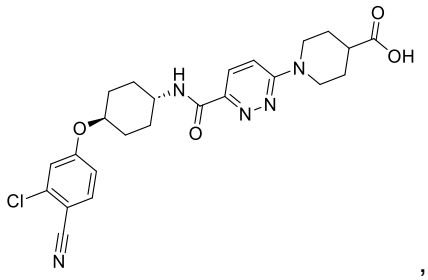
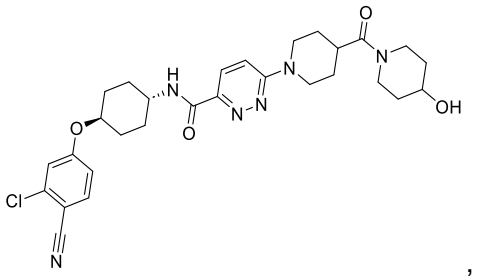
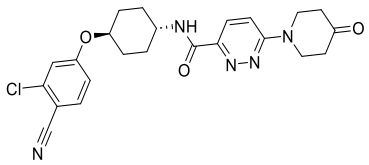
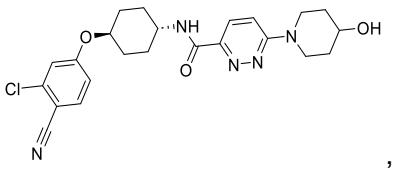
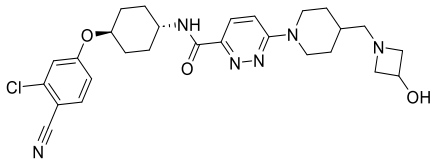
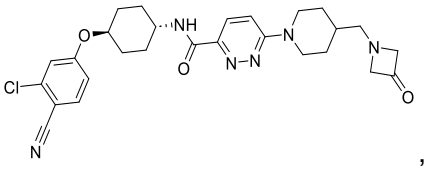
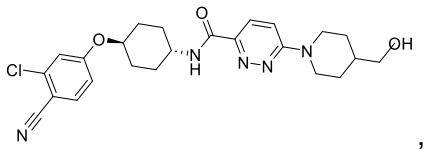
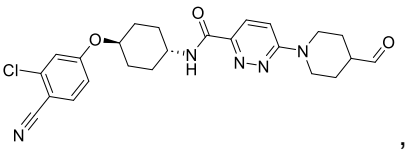
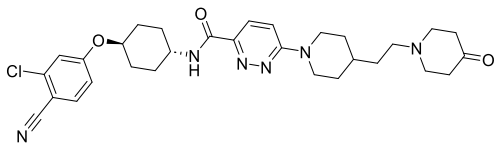
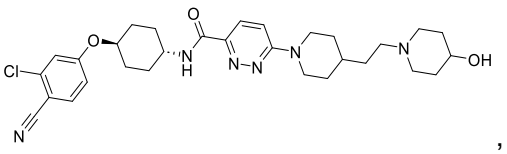
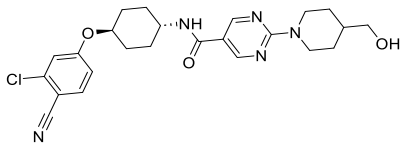
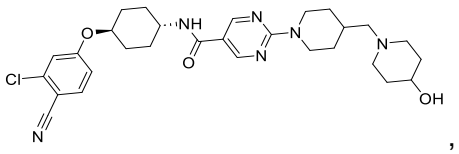
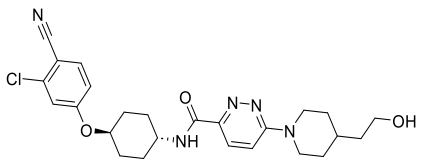
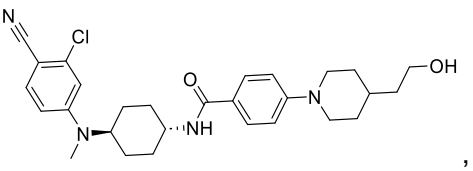
,

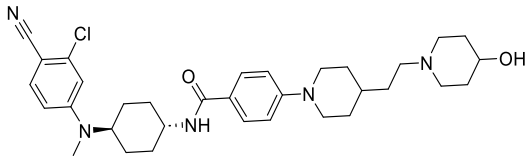
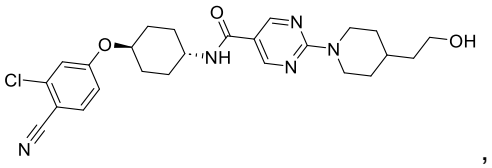
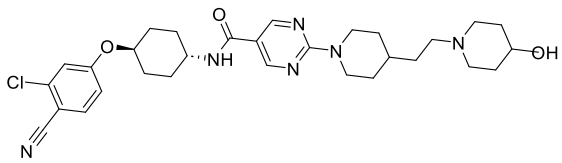
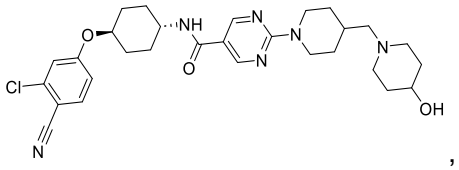
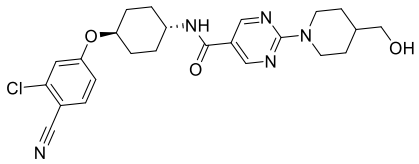
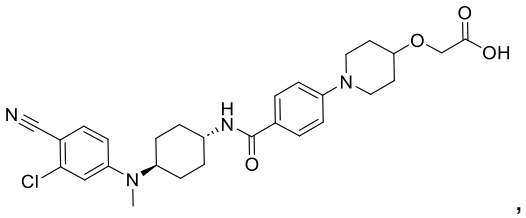
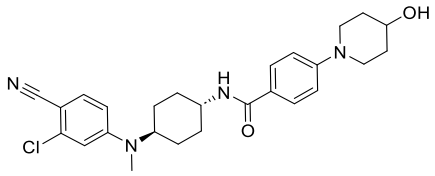
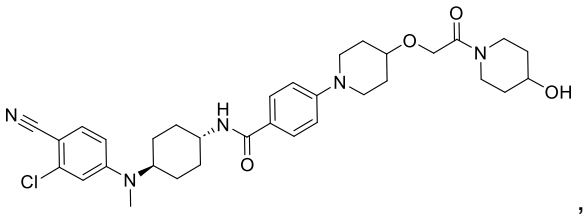
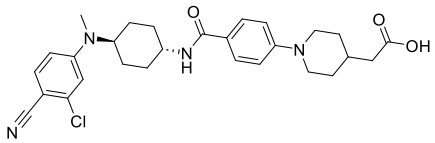
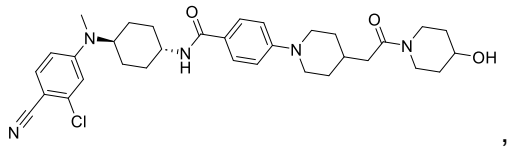
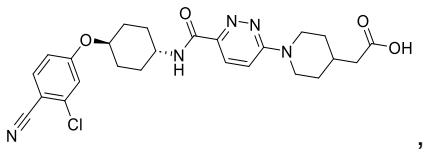
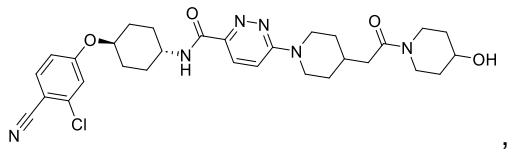
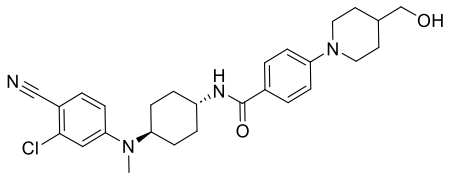
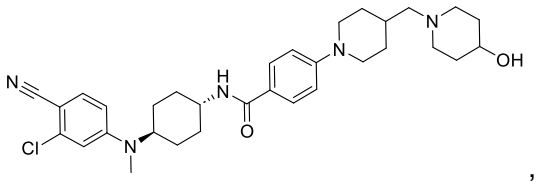
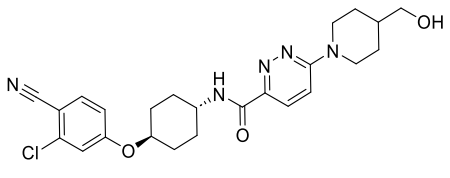
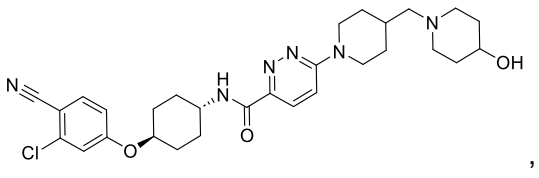
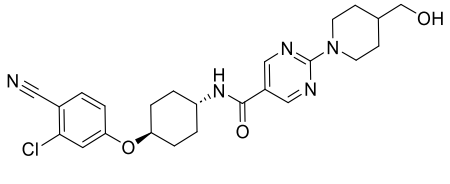
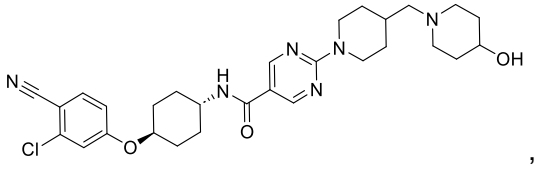
,

,

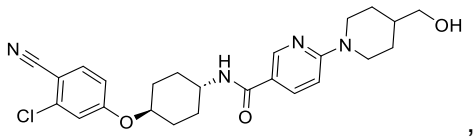
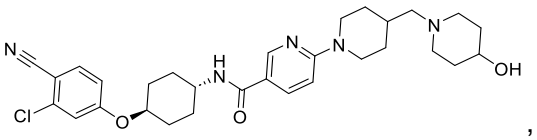
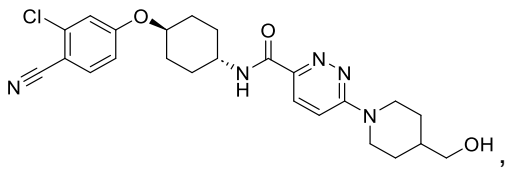
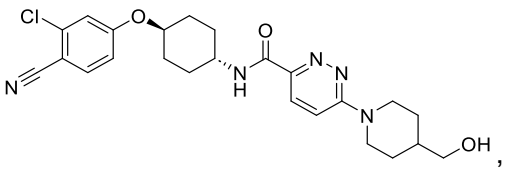
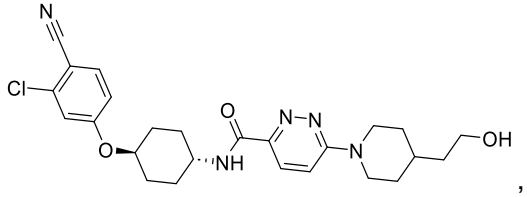
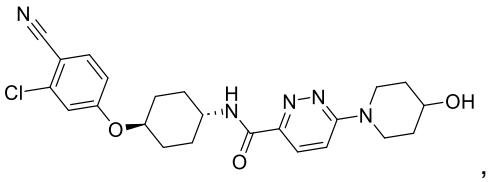
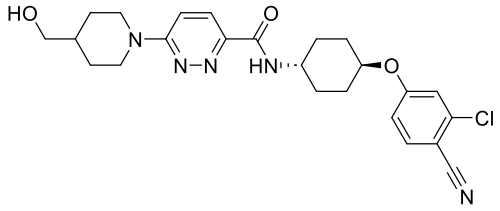
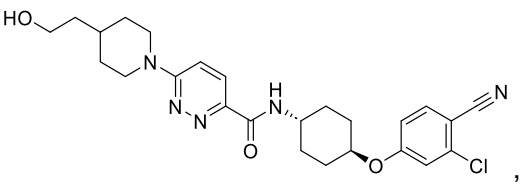
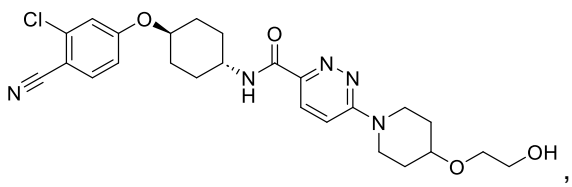
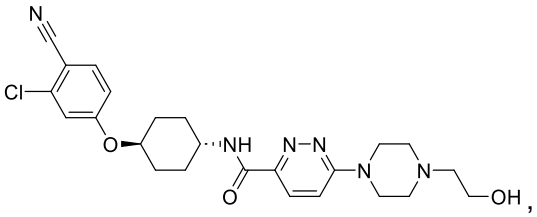
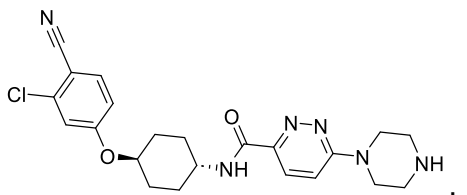
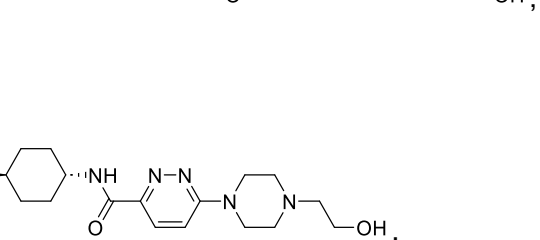

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, o

.

[00308] Forma de realización 125. Un compuesto, o una sal o solvato

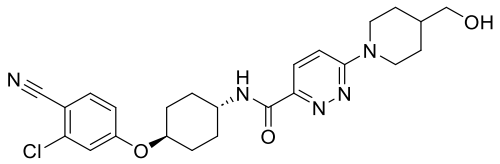
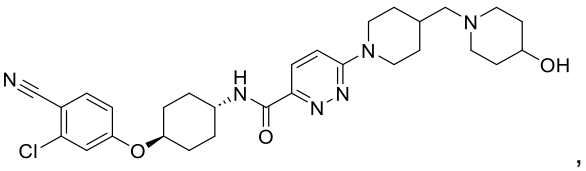
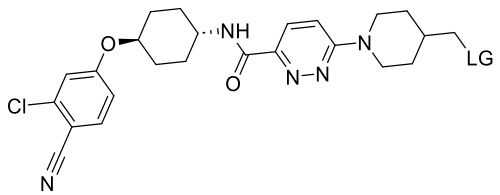
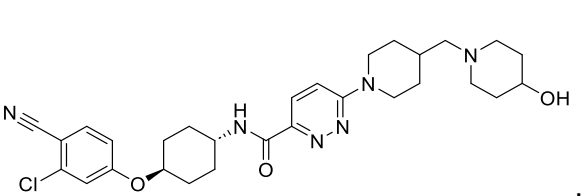
farmacéuticamente aceptable de este, que tiene una de las siguientes estructuras:

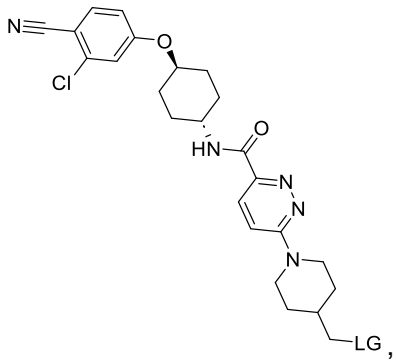
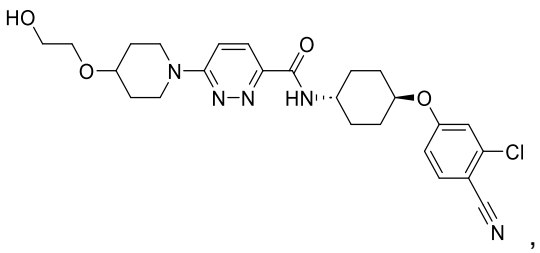
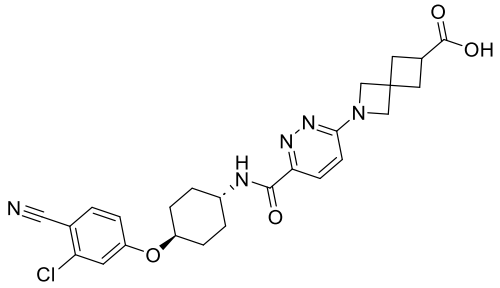
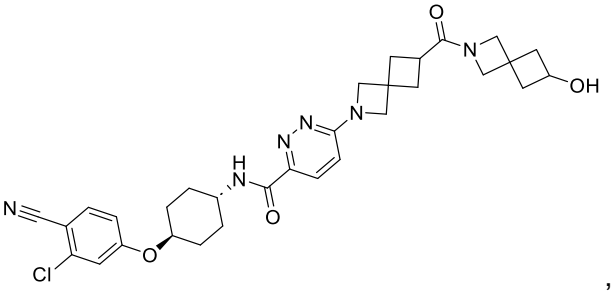
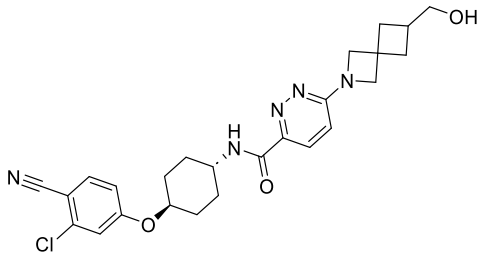
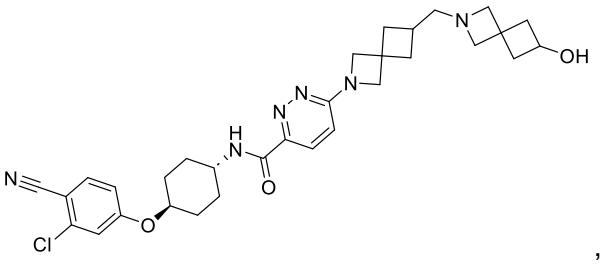
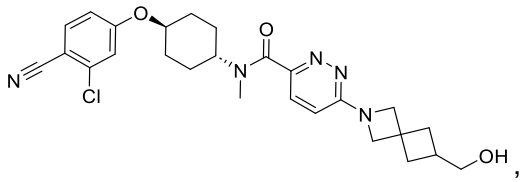
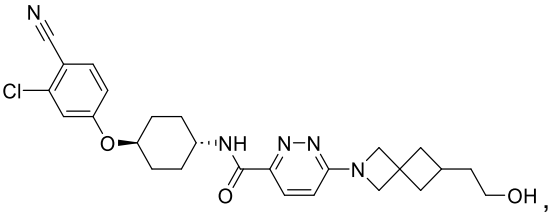
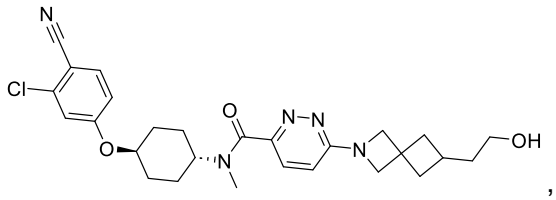
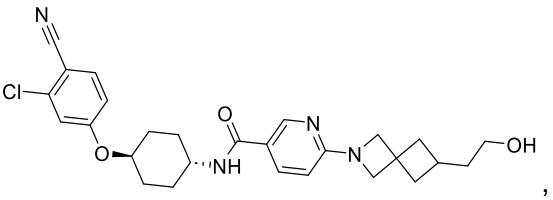
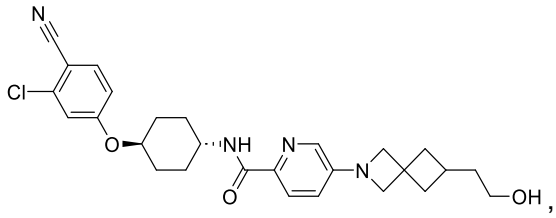
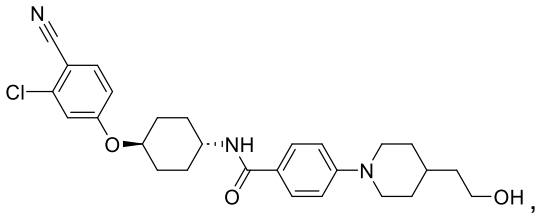

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

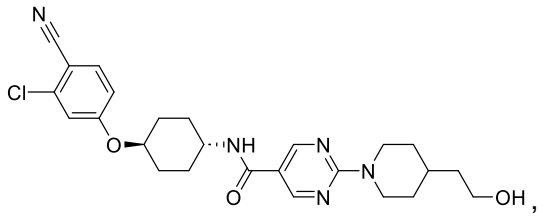
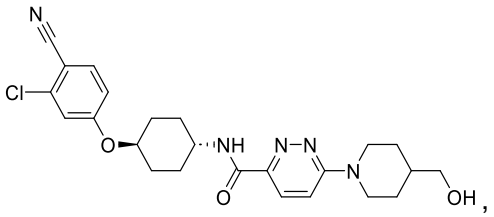
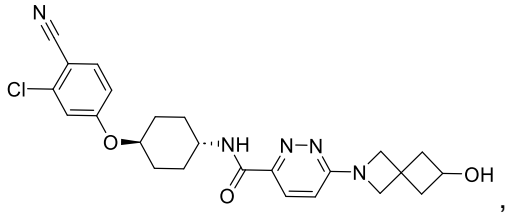
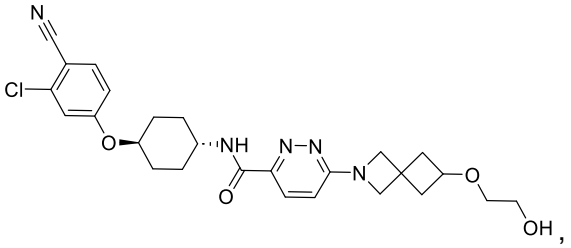
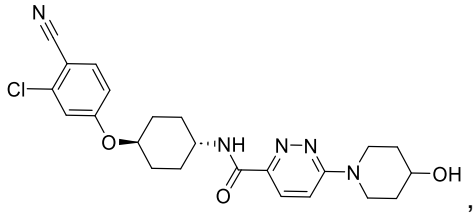
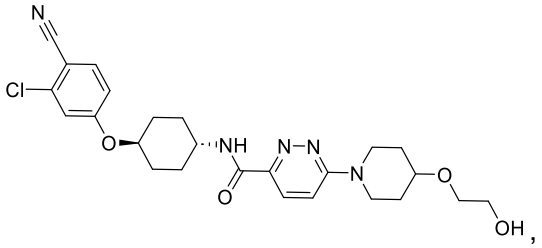
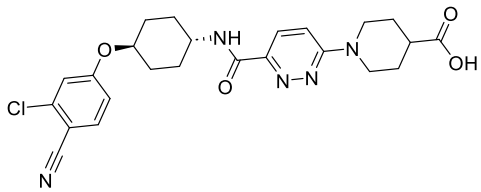
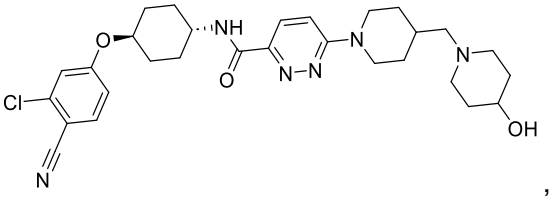
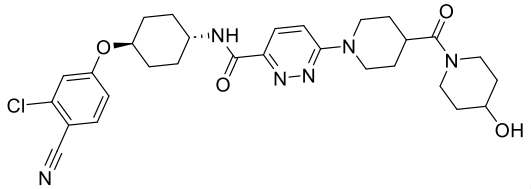
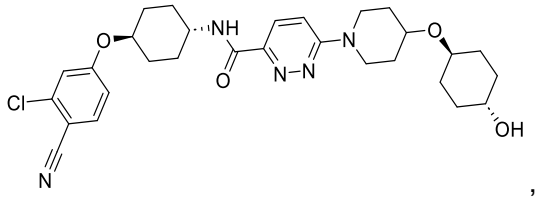
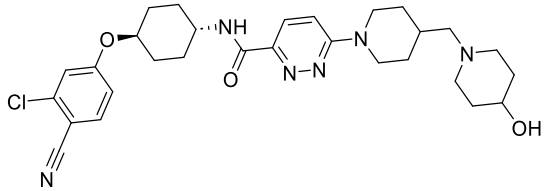
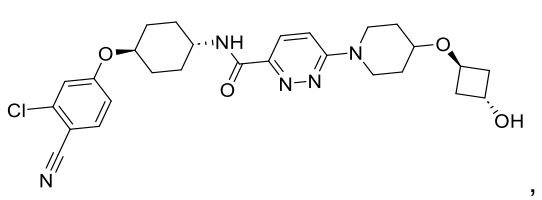
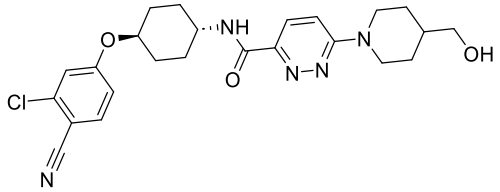
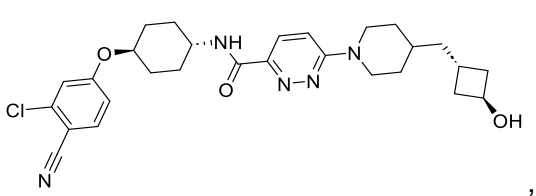

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

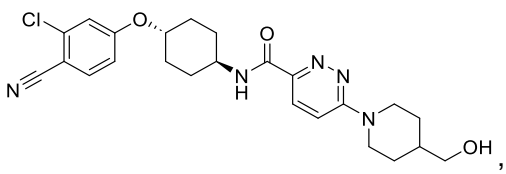
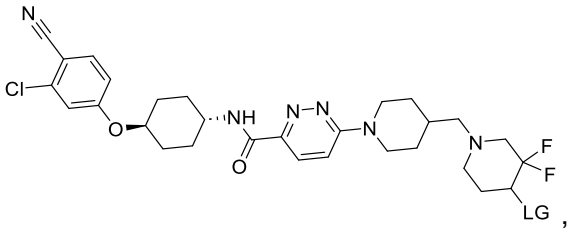
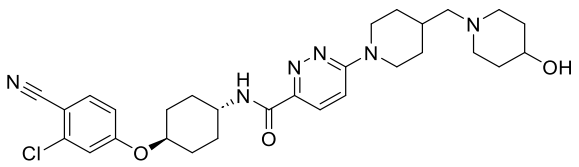
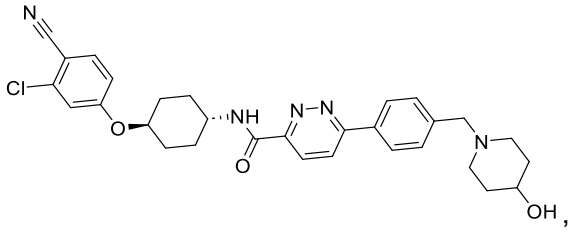
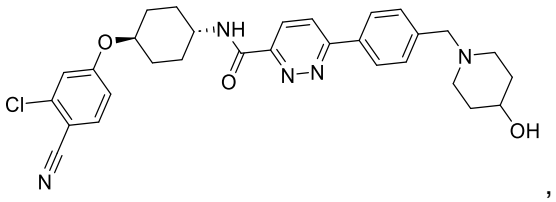
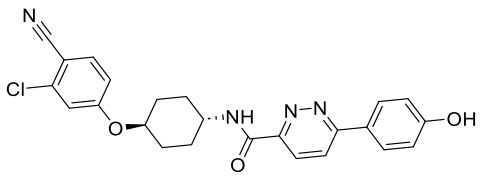
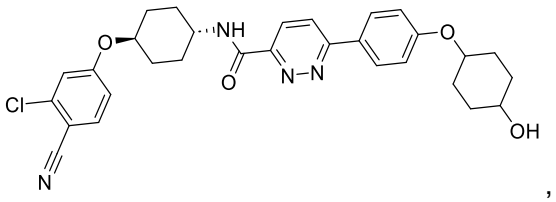
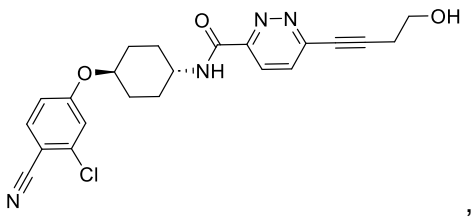
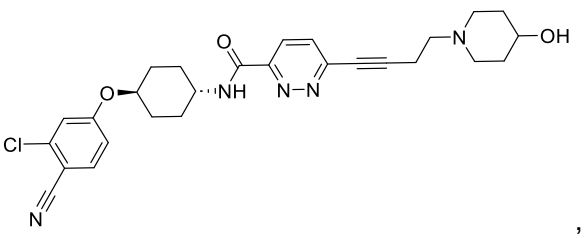
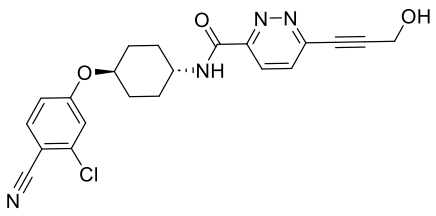
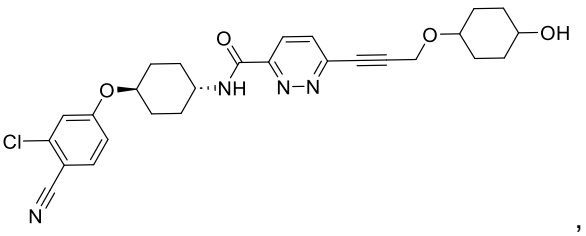
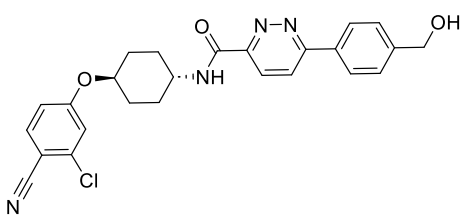
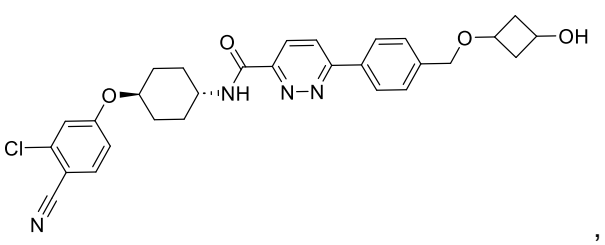

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

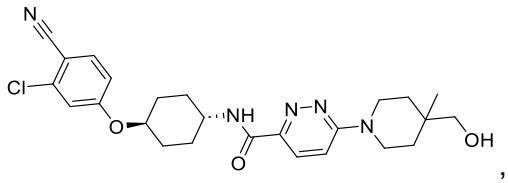
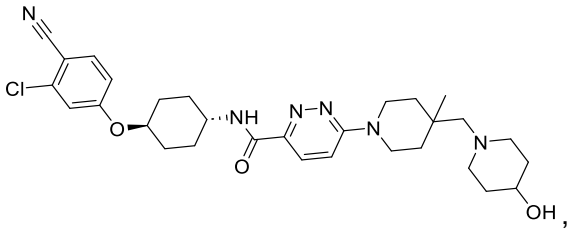
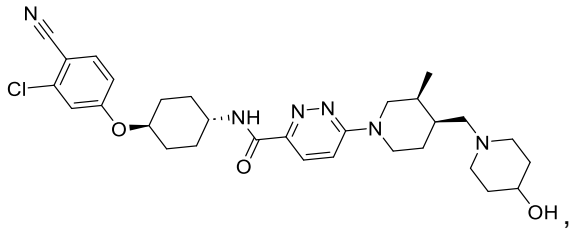
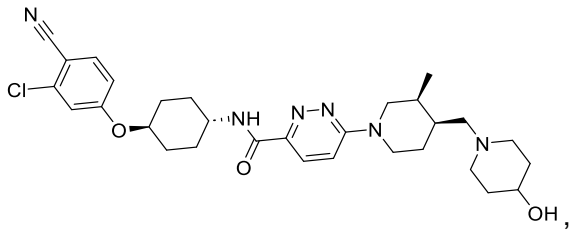
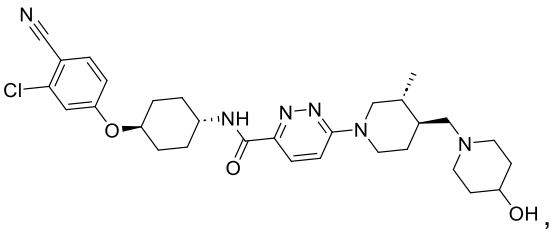
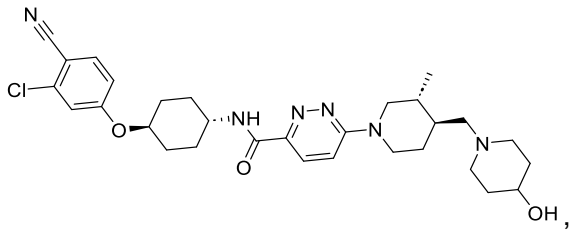
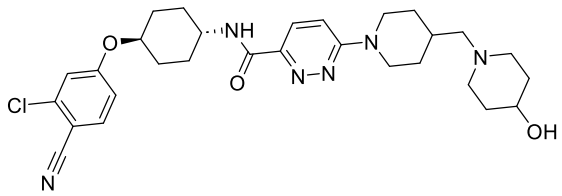
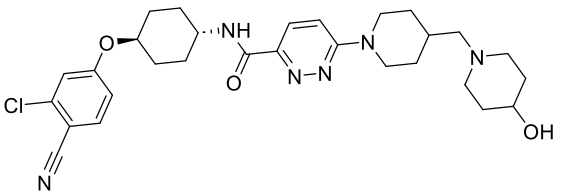
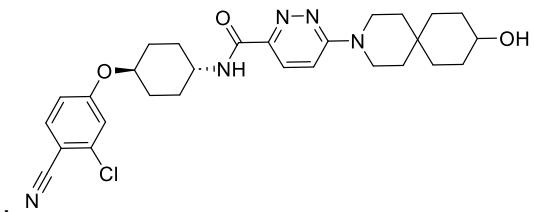
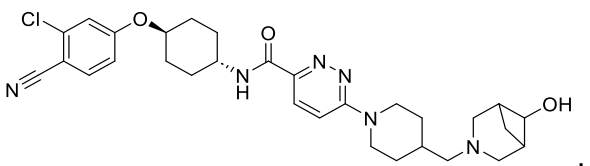
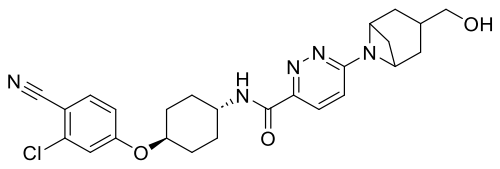
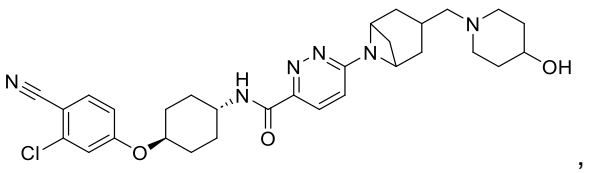
,

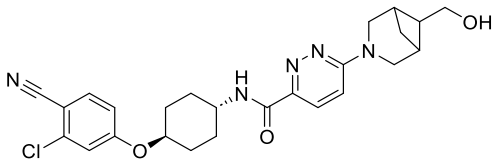
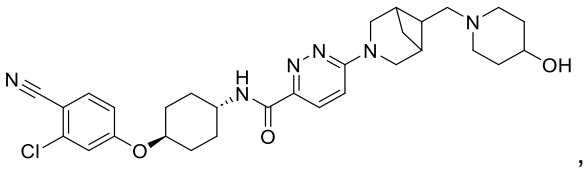
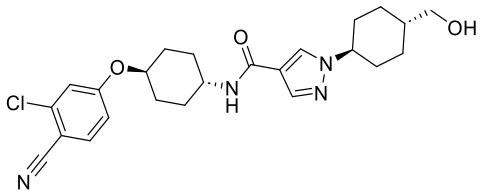
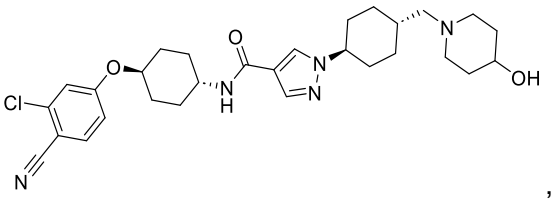
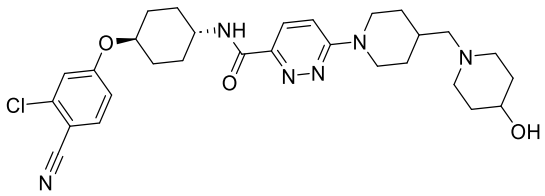
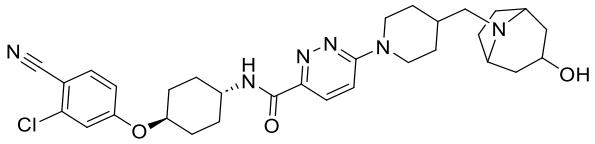
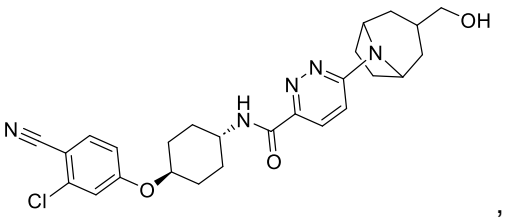
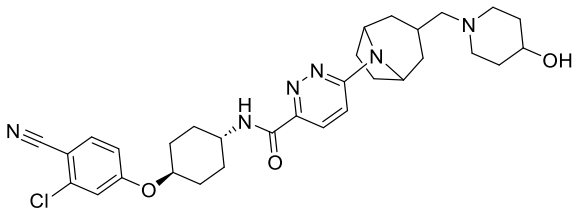
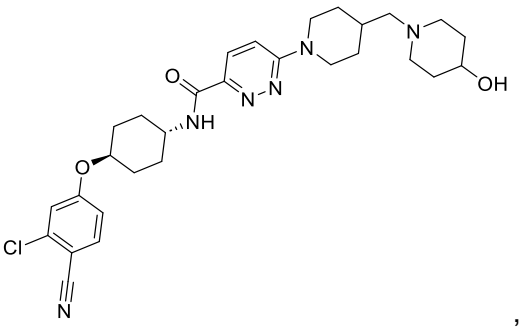
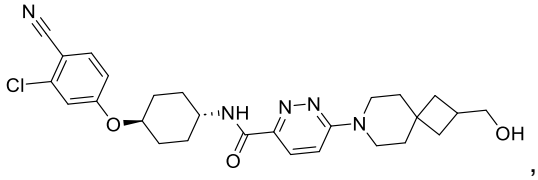
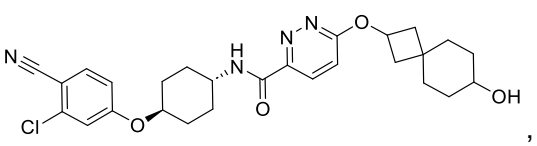
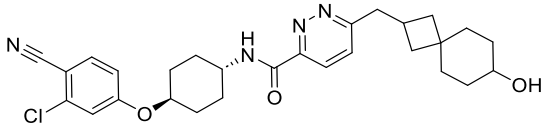
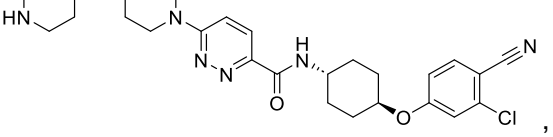
,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

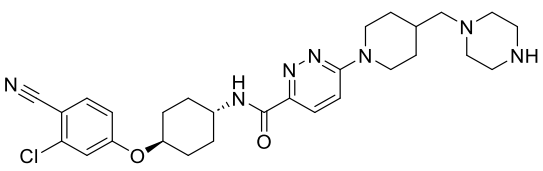
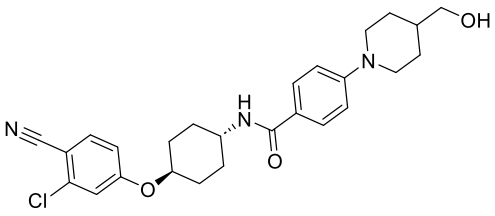
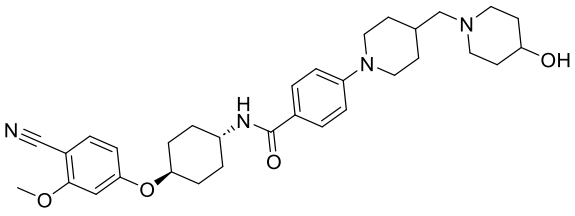
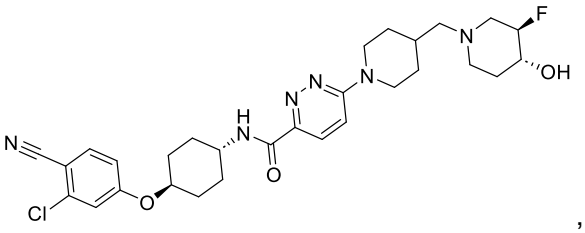
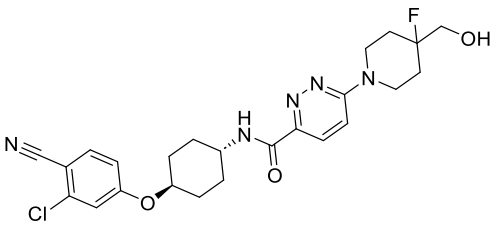
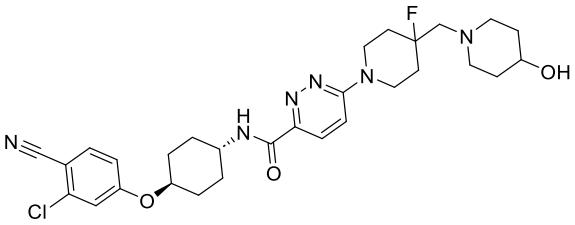
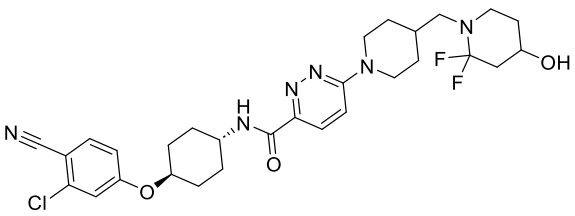
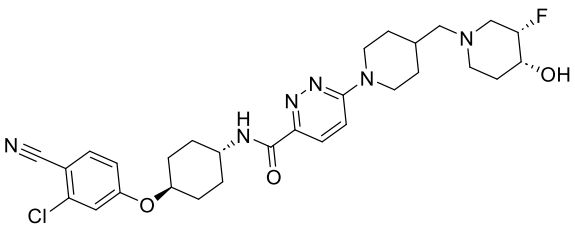
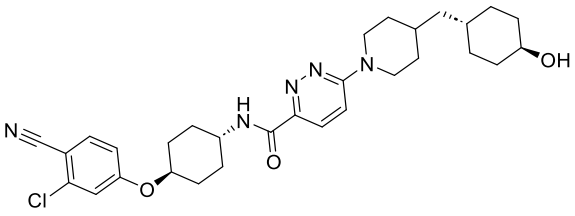

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

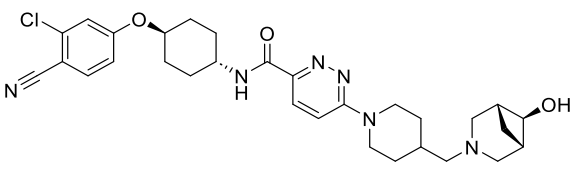
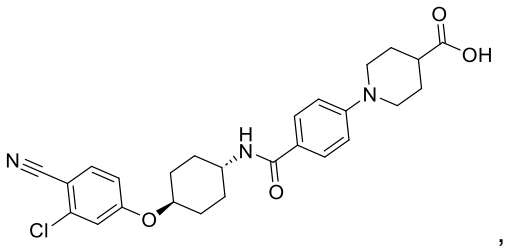
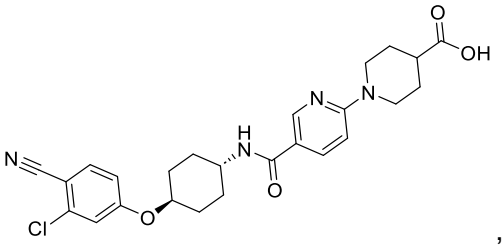
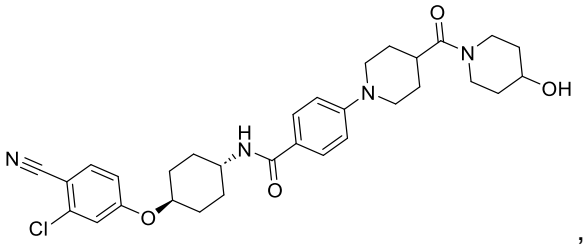
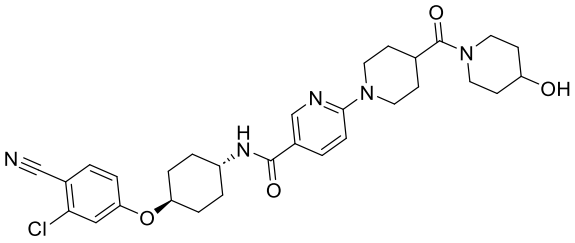
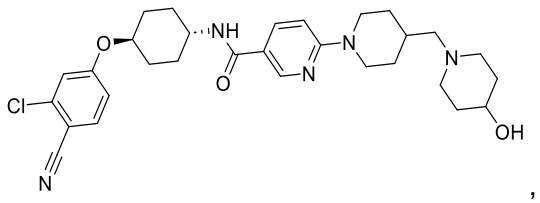
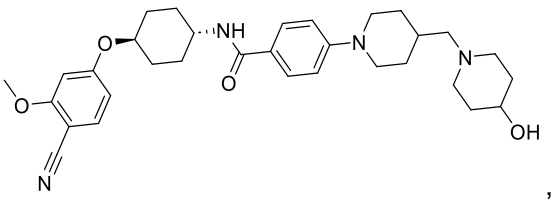
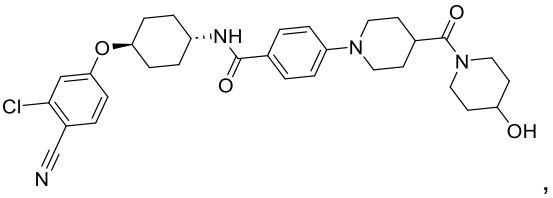
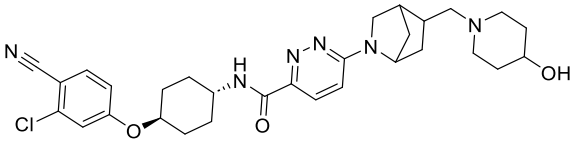
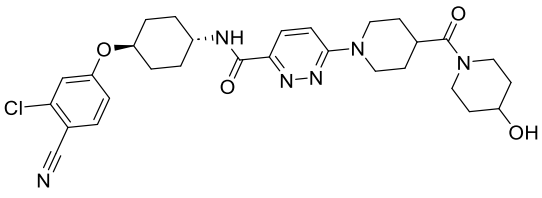
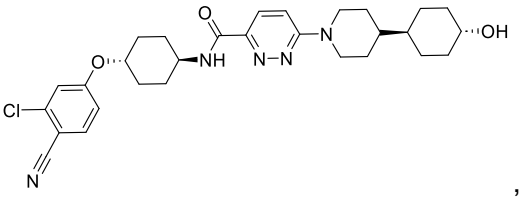
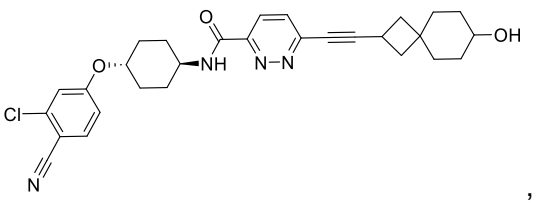
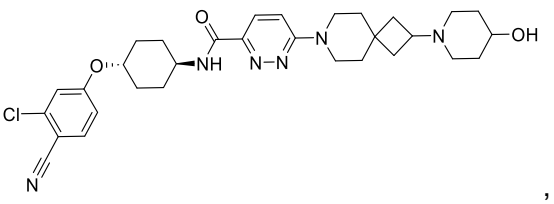

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

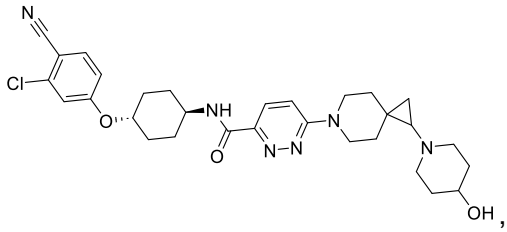
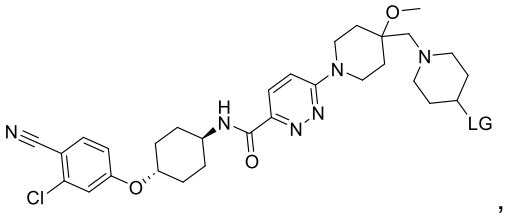
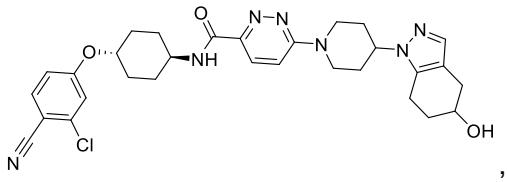
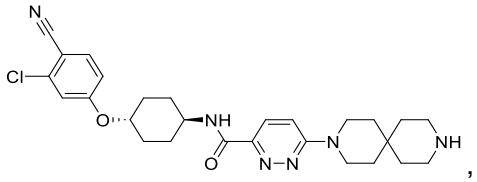
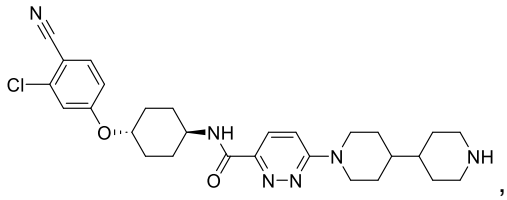
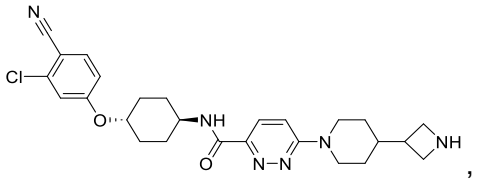
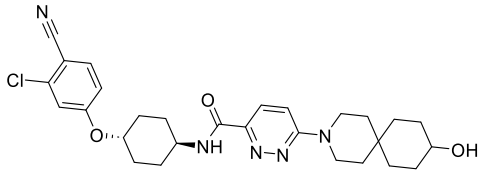
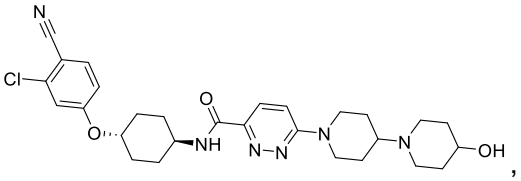
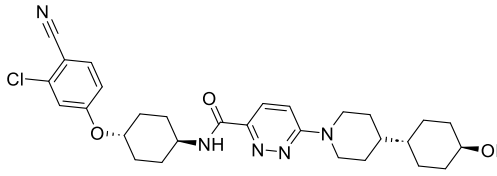
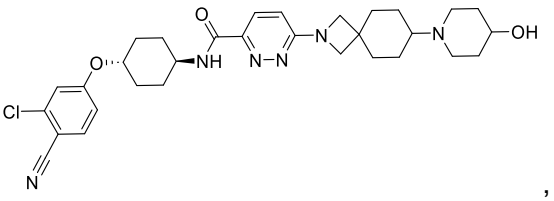
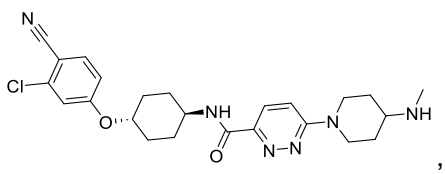
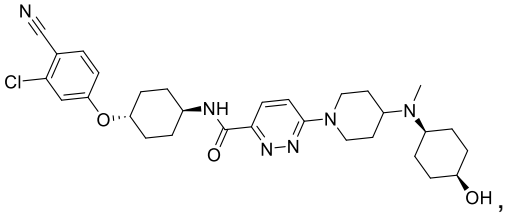
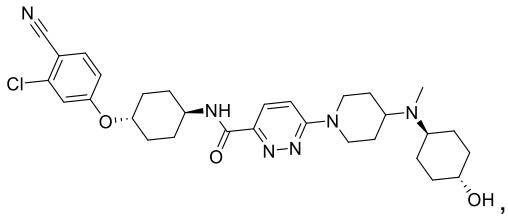
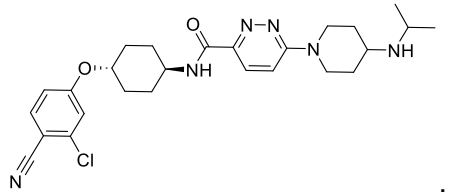
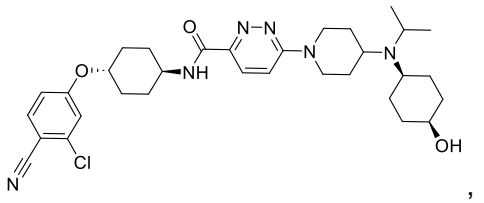
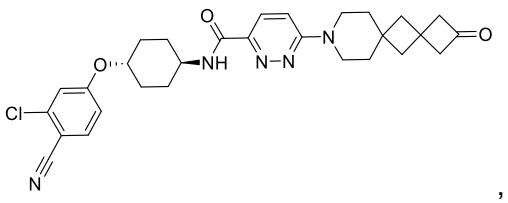
,

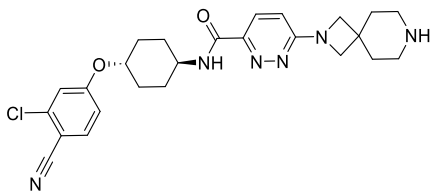
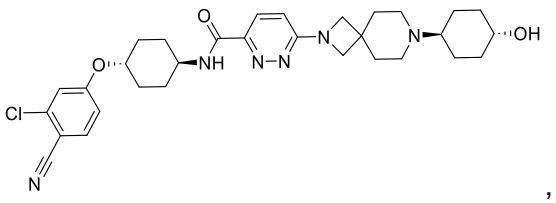
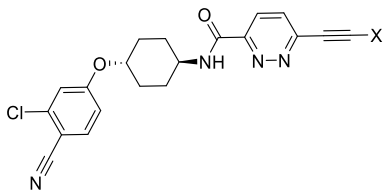
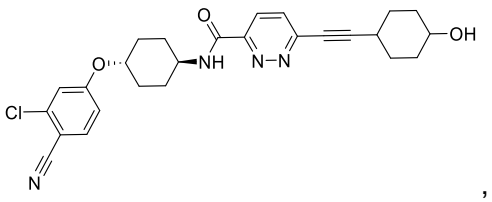
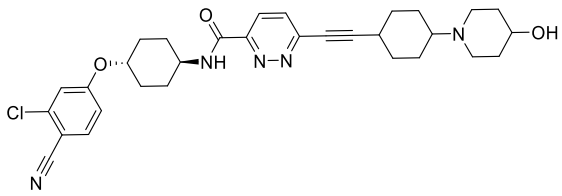
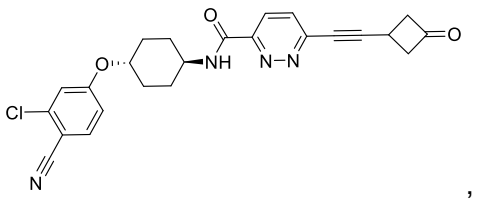
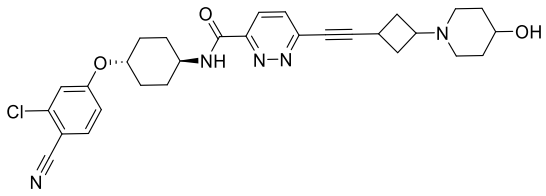
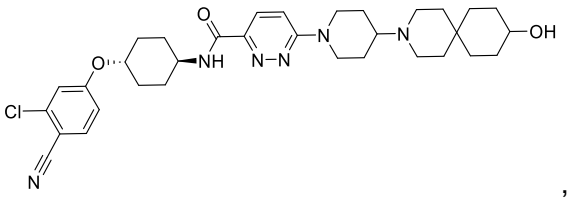
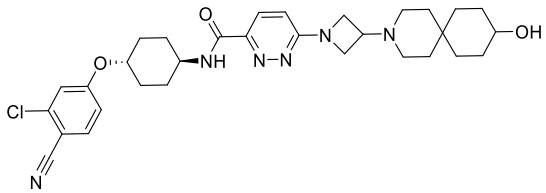
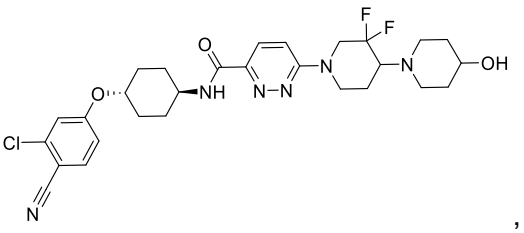
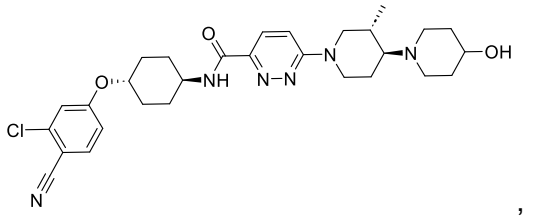
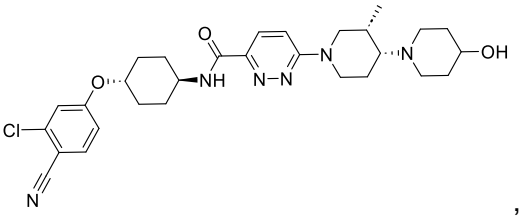

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

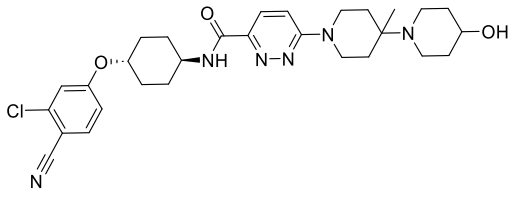
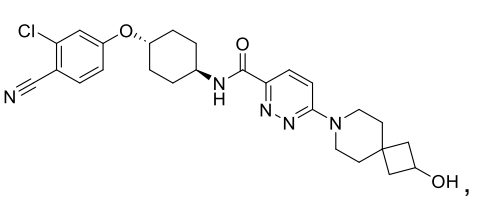
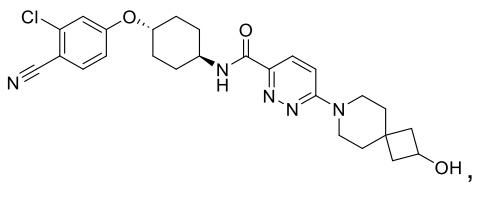
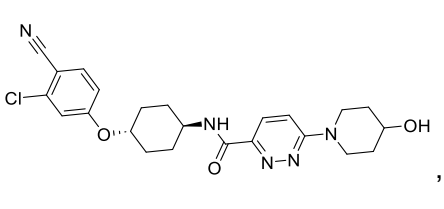
,

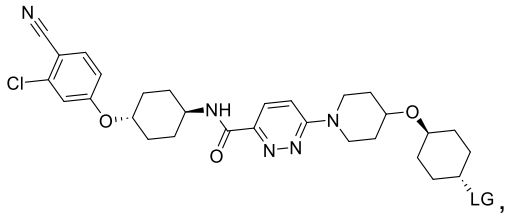
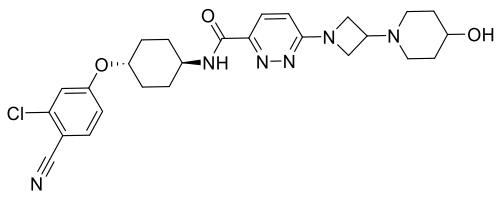
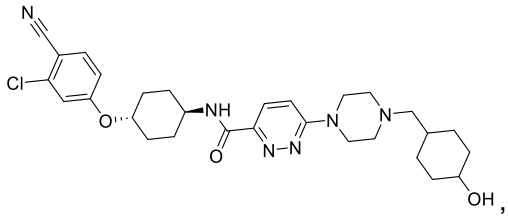
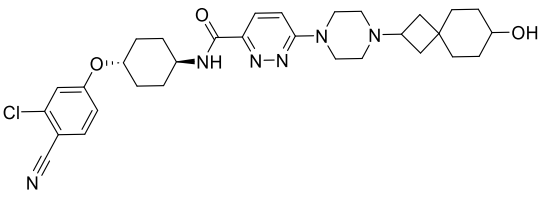
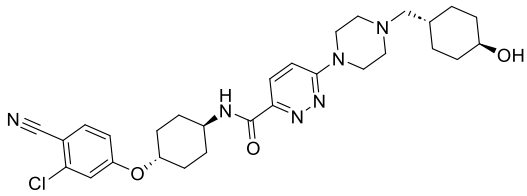
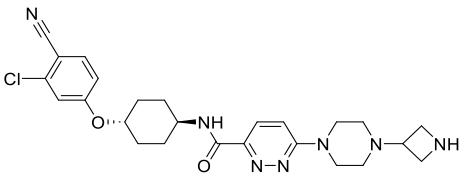
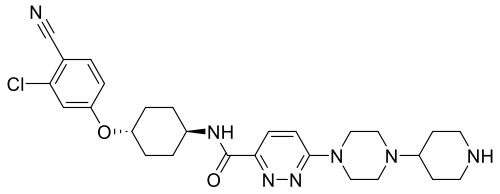
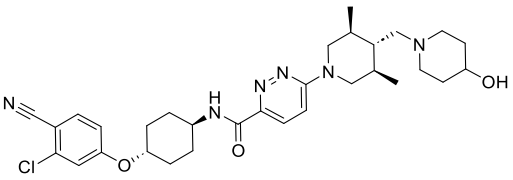
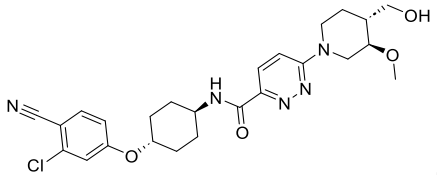
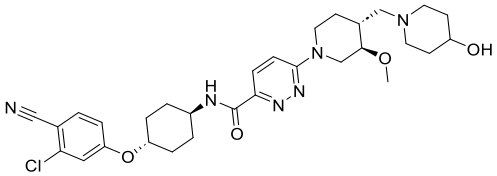
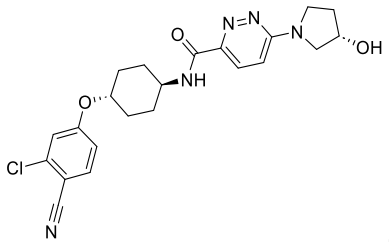
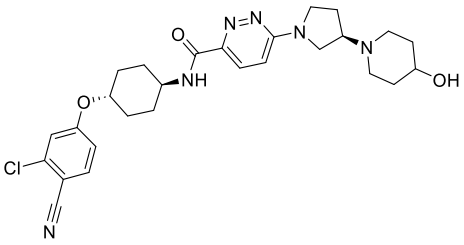
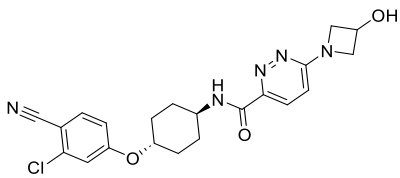
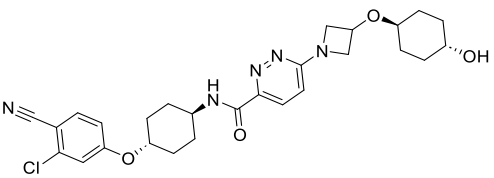
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

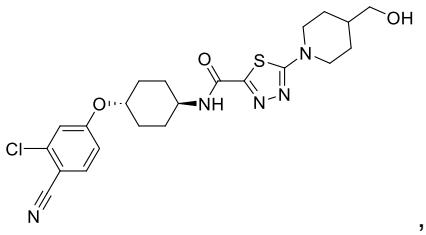
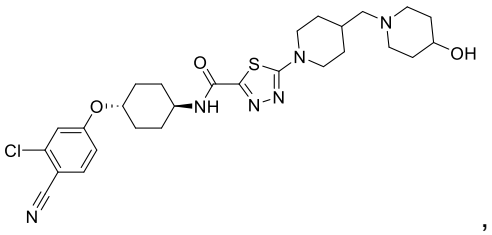
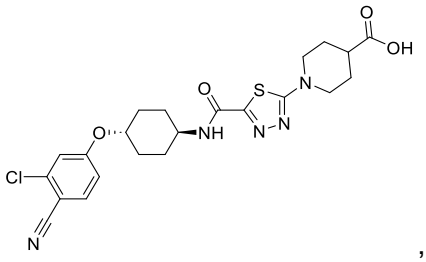
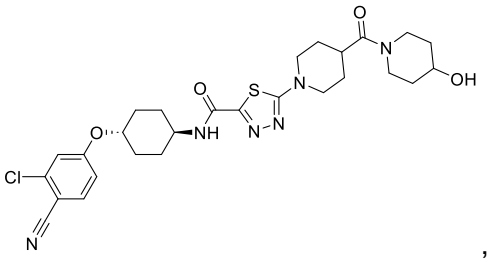
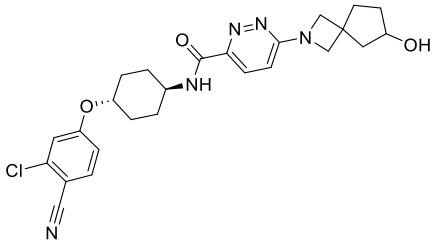
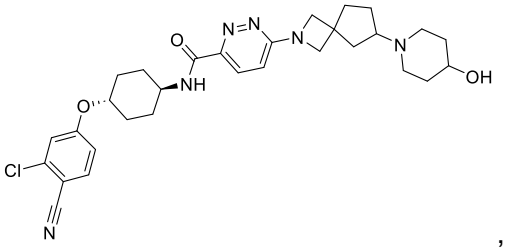
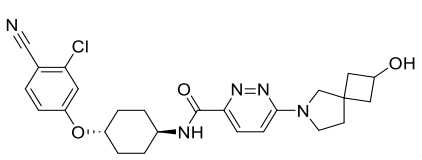
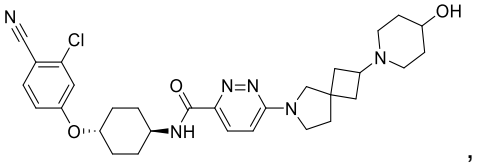
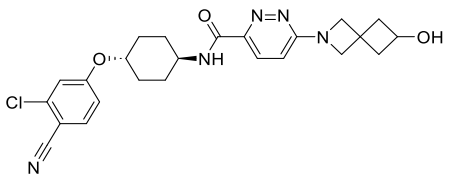
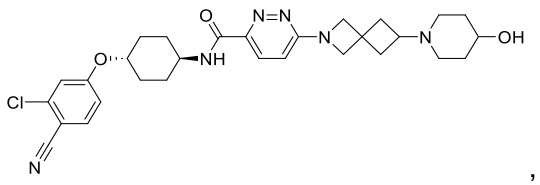
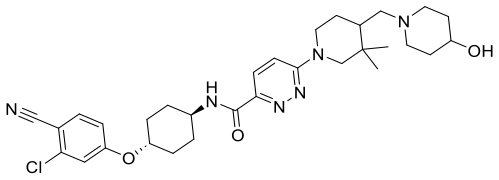
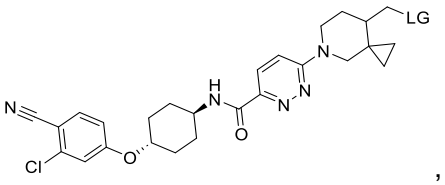
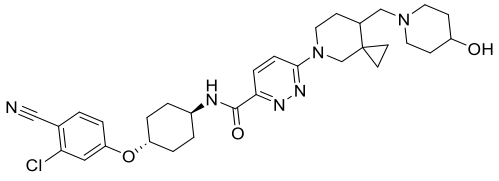
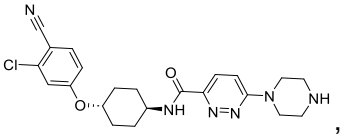
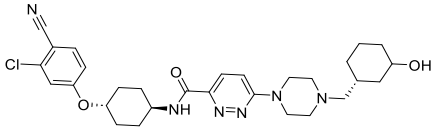
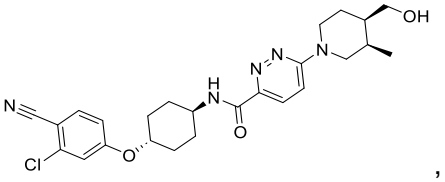
,

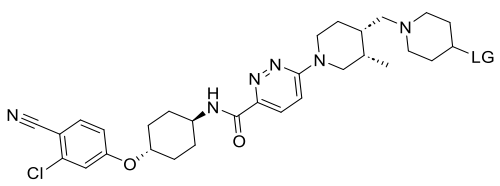
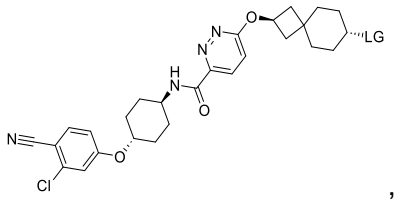
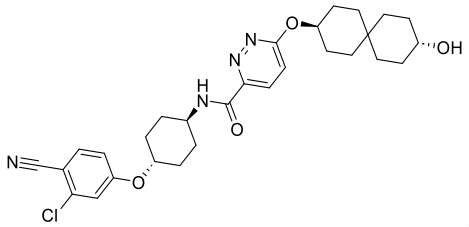
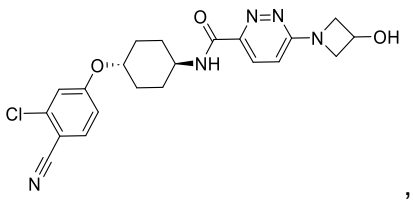
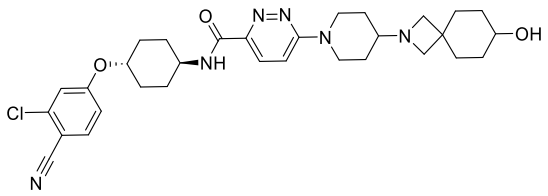
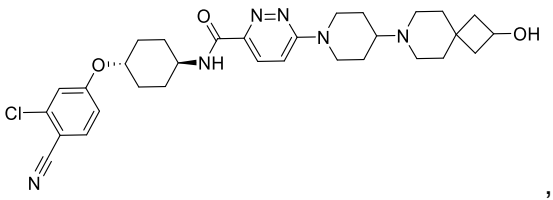
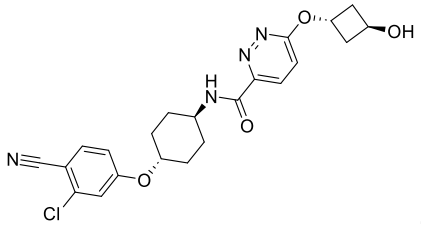
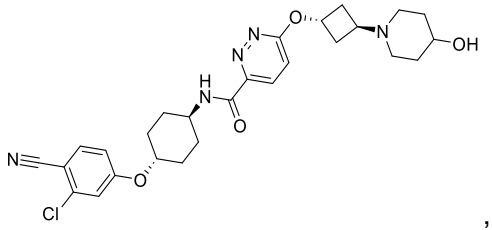
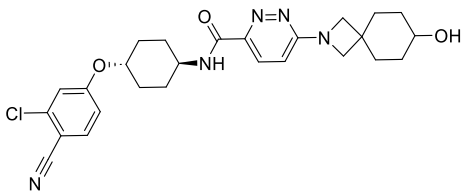
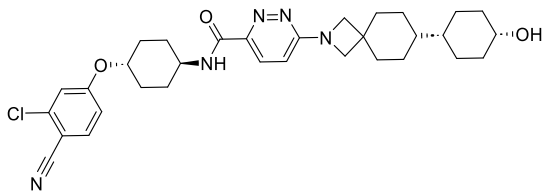
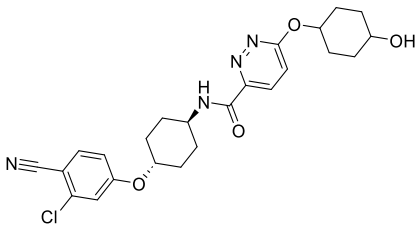
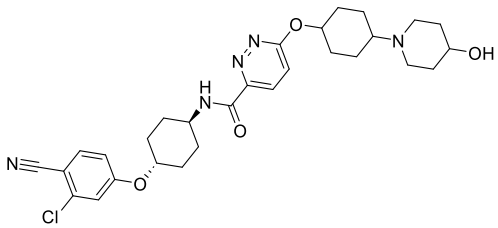
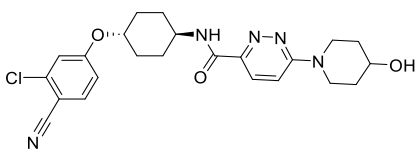
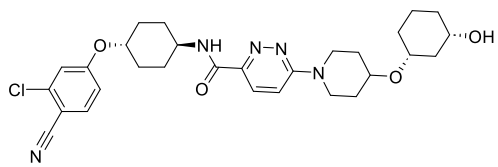
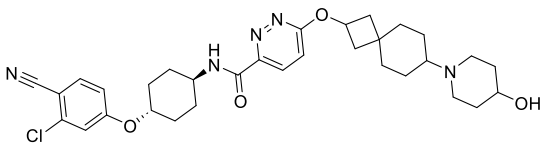
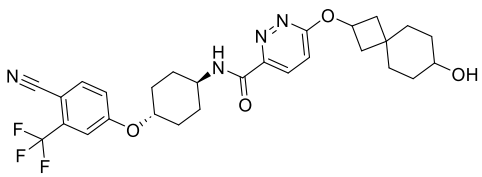
,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

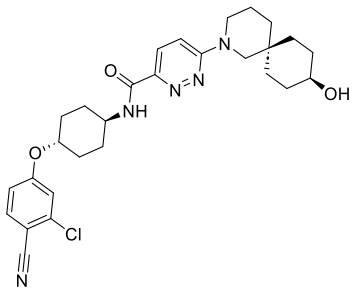
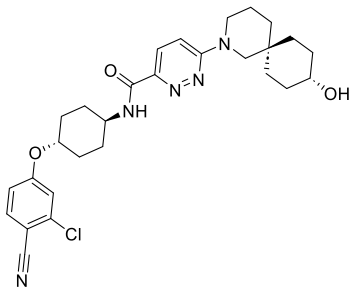
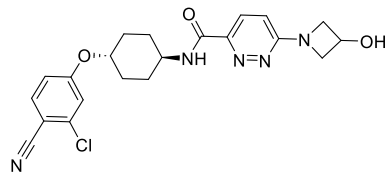
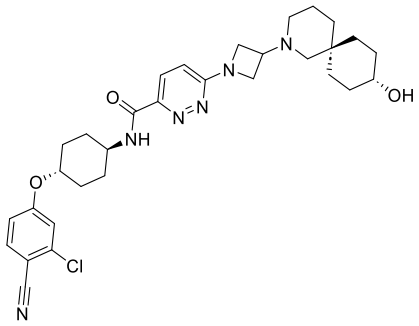
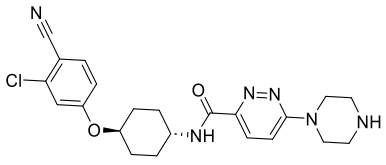
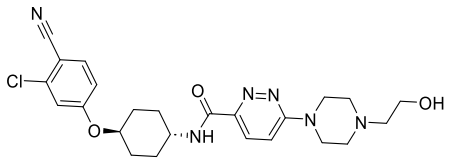
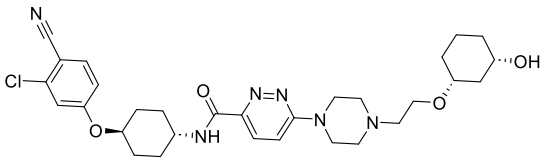
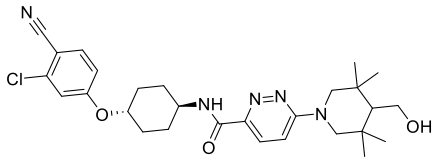
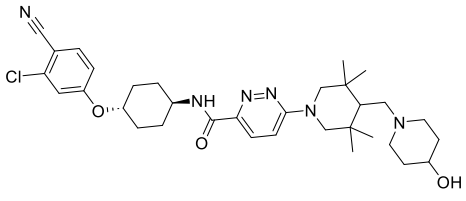
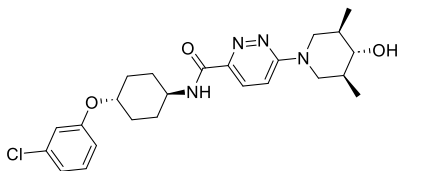
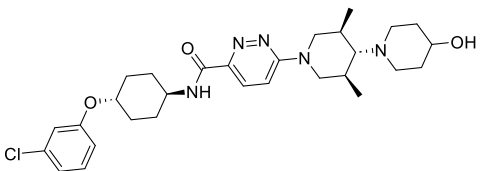
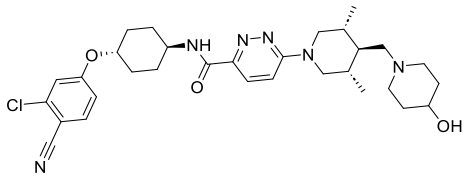
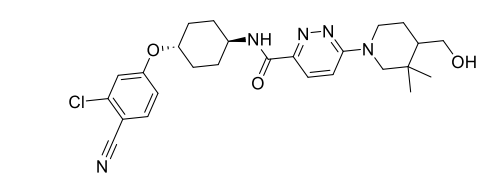
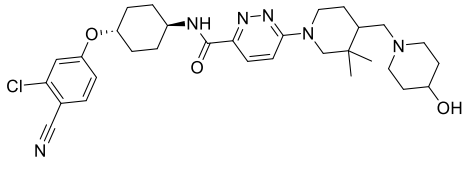
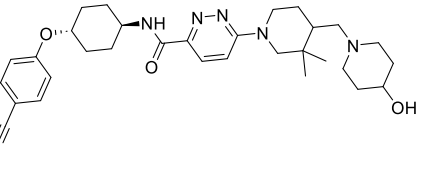
,

,

,

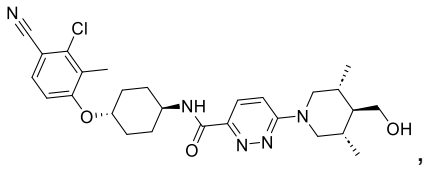
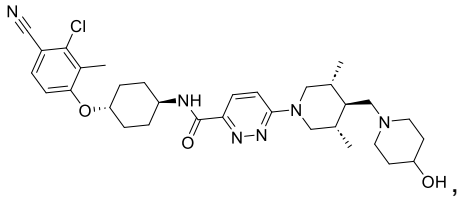
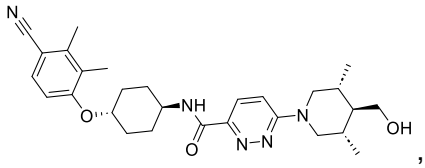
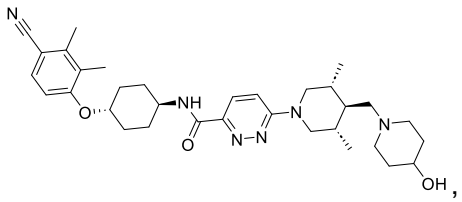
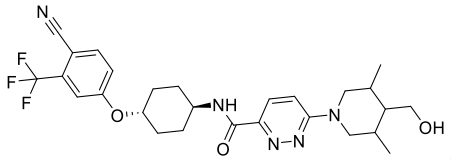
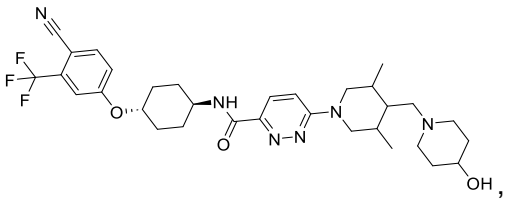
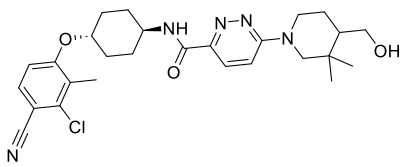
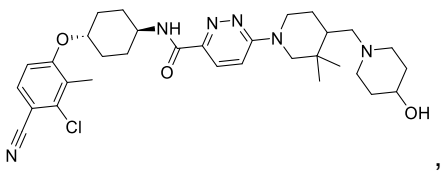
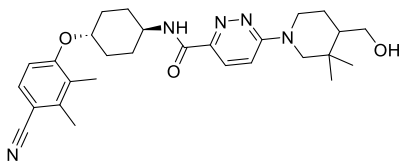
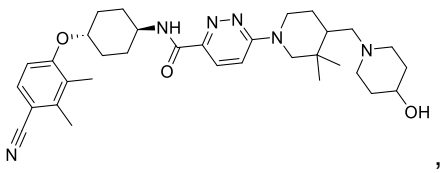
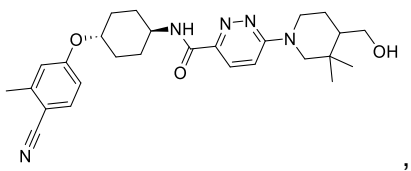
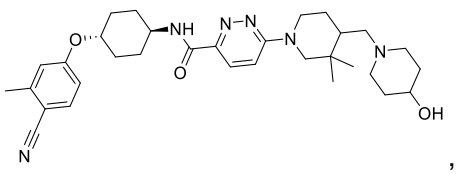
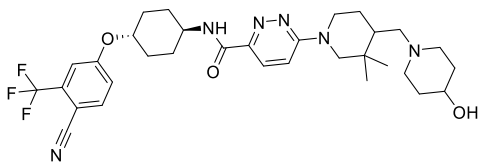
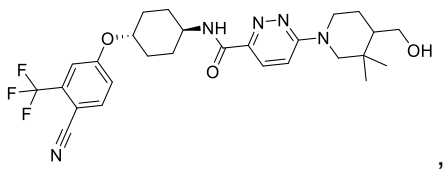
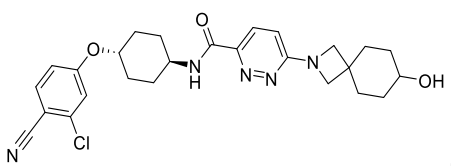
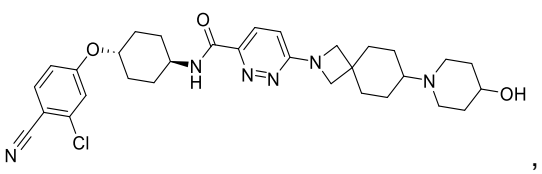
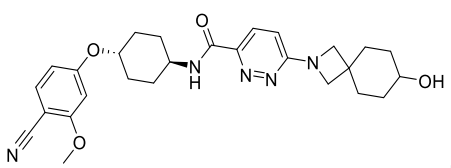
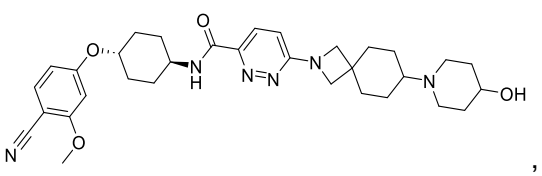
,

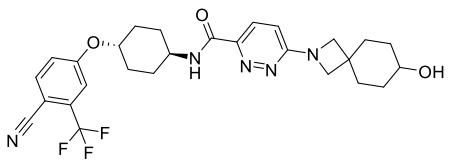
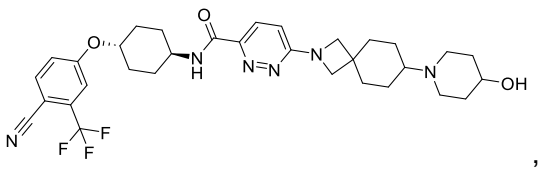
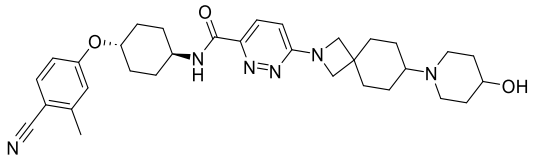
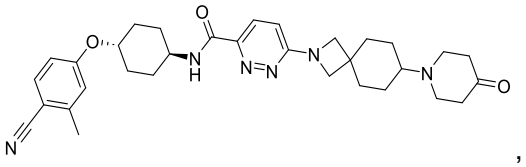
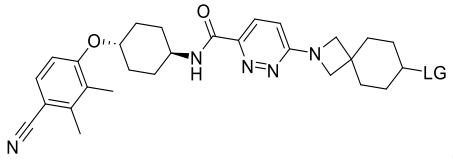
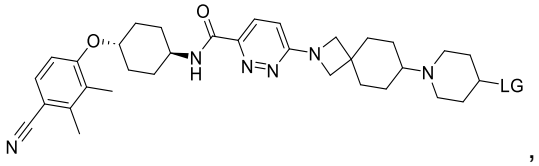
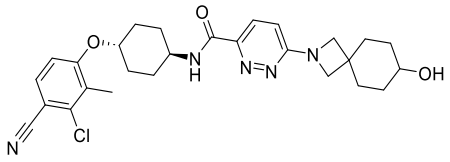
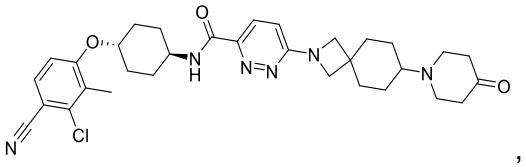
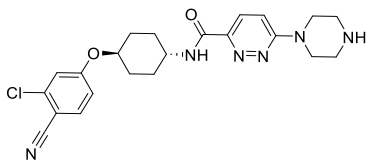
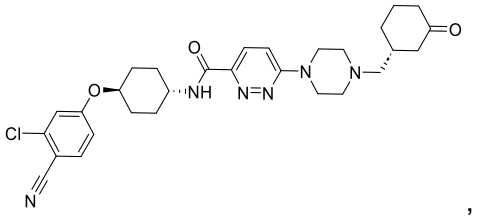
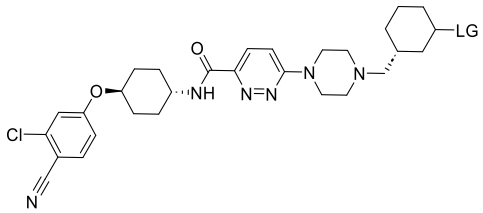
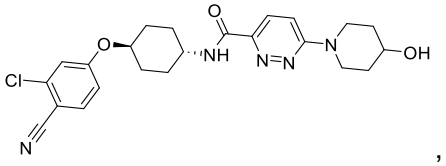
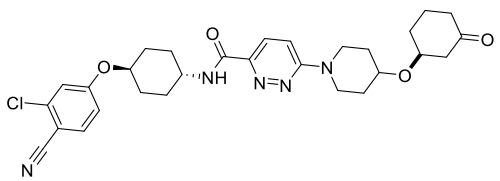
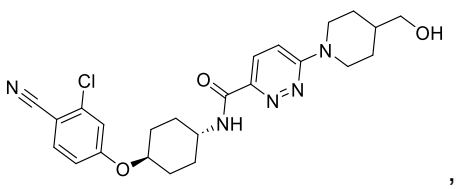
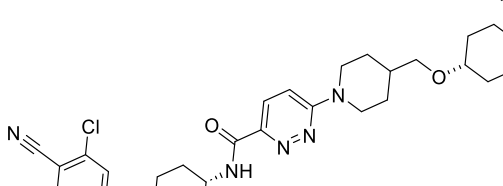
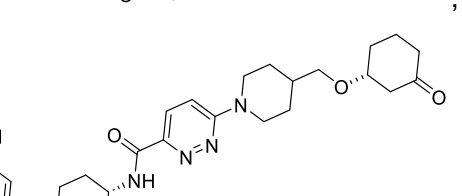
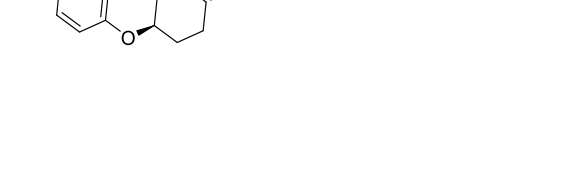
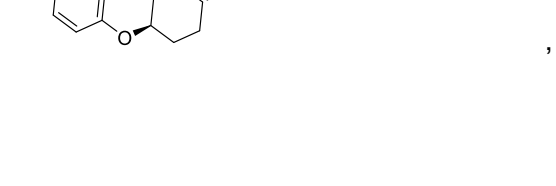
,

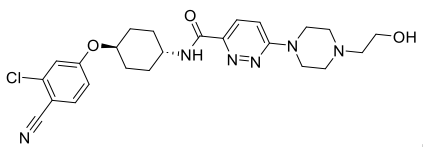
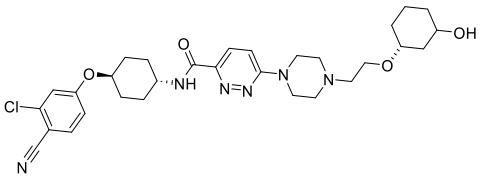
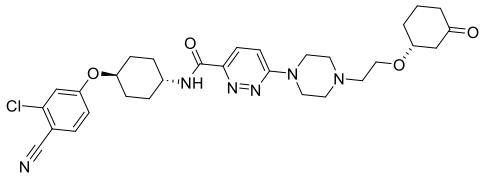

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

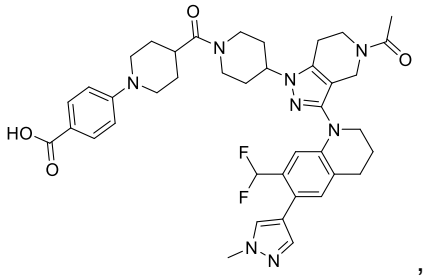
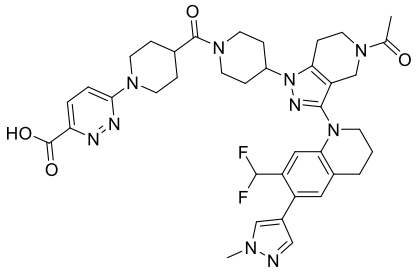
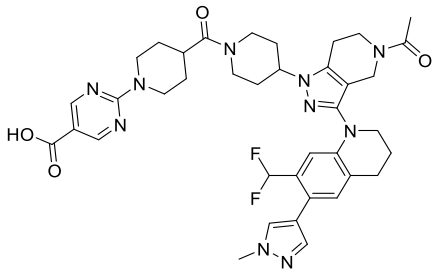
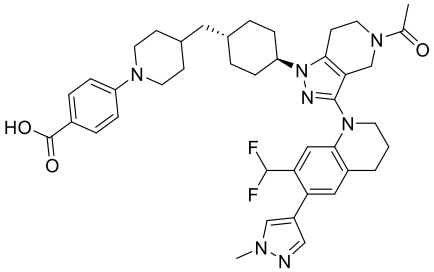
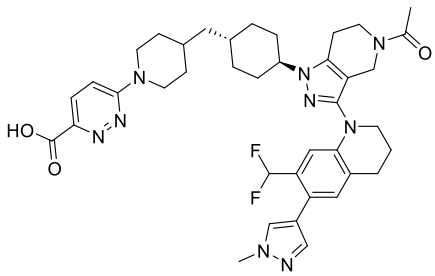
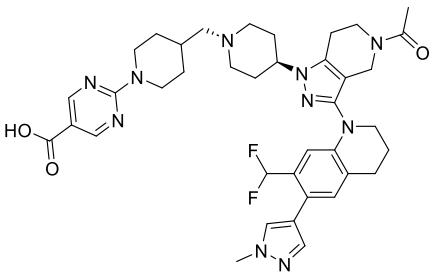
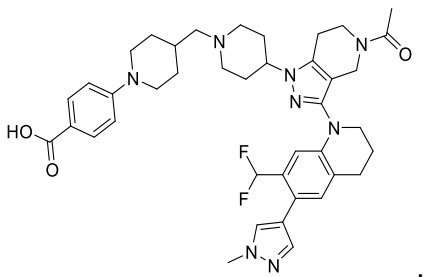
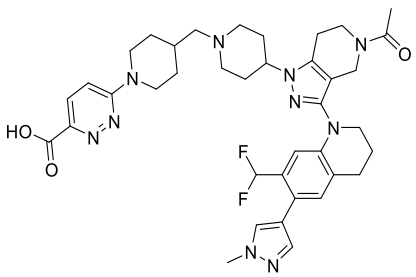
,

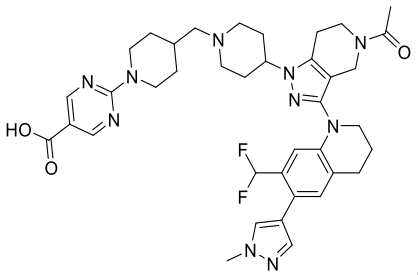
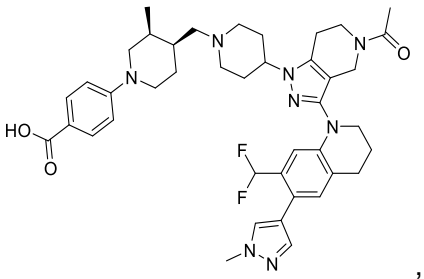
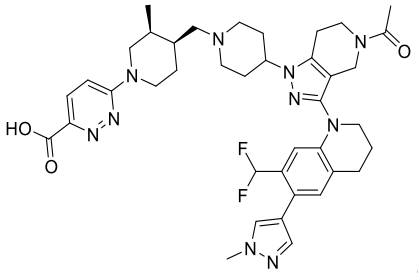
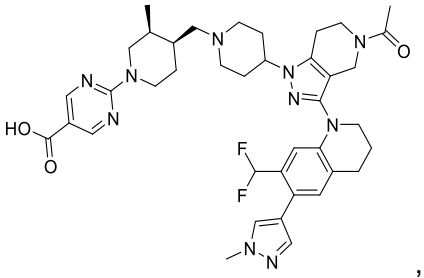
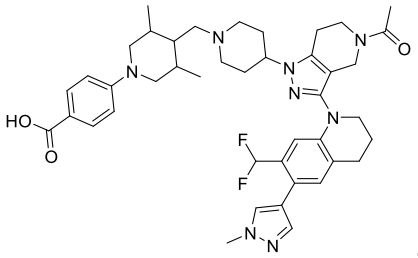
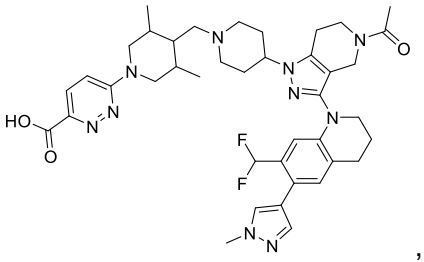
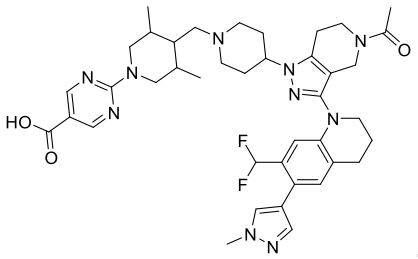
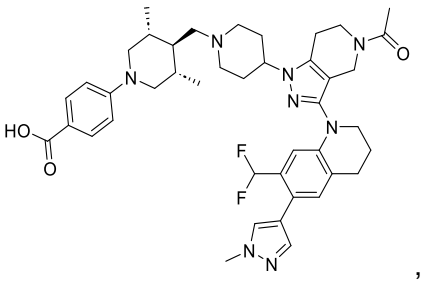
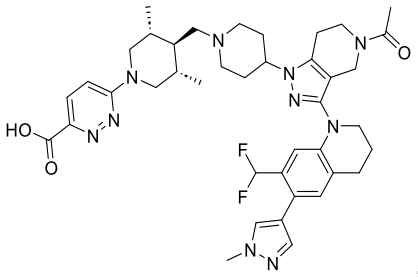
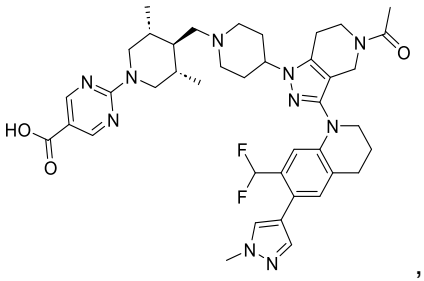
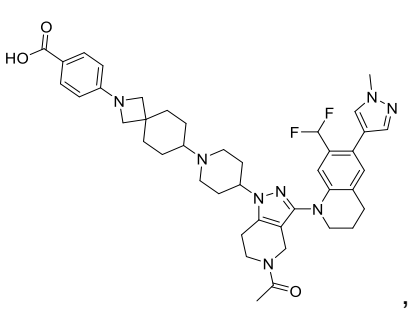
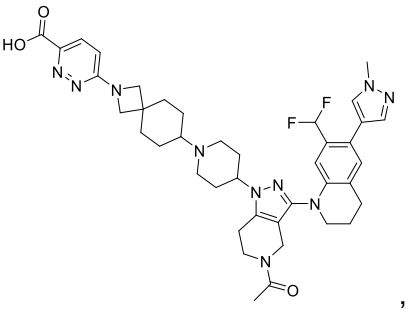

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

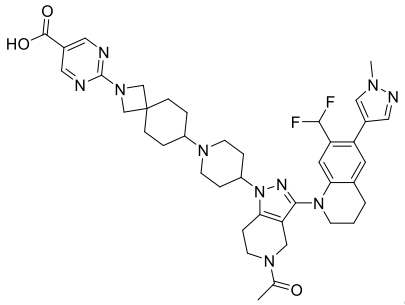
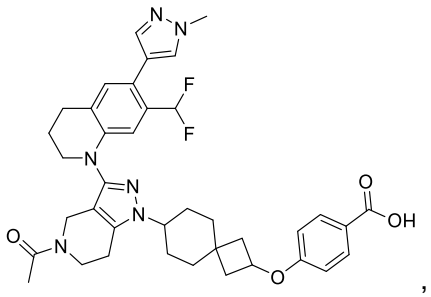
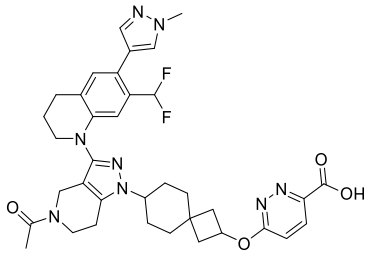
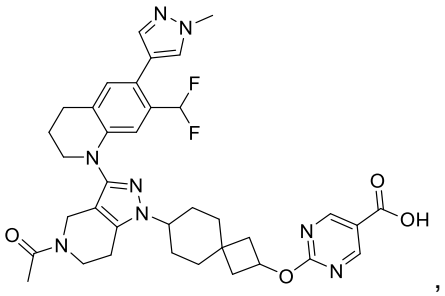
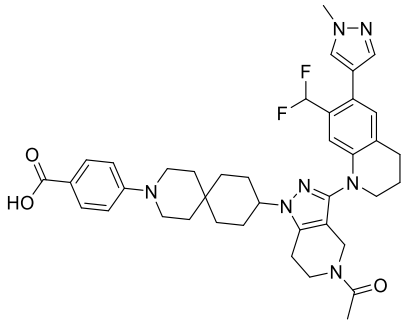
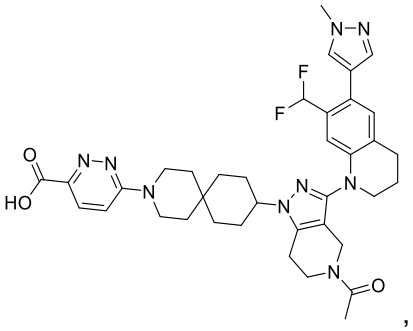
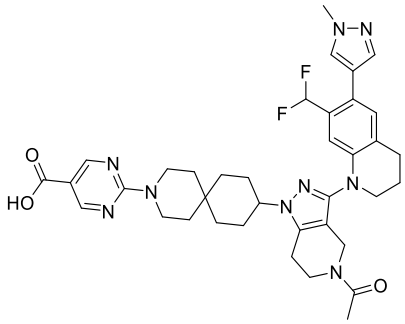
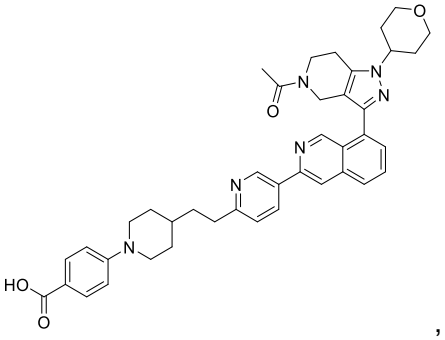
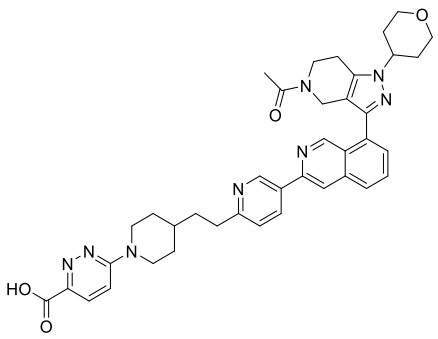
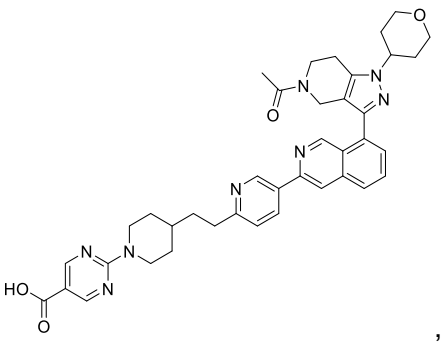

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

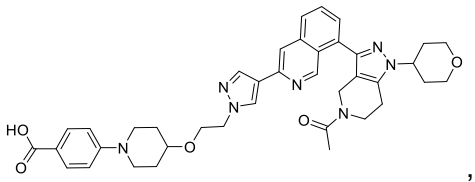
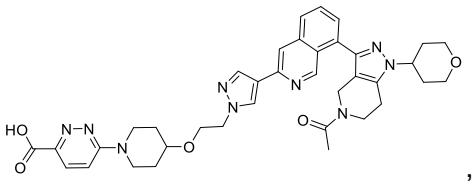
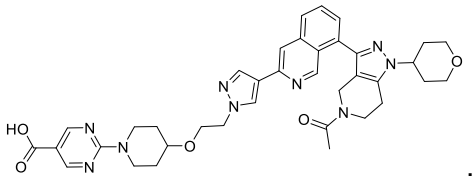

,

, o

.

[00309] Forma de realización 121a. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, que tiene una de las siguientes estructuras:


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

, o

.

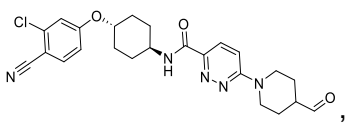
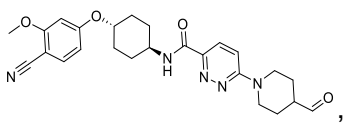
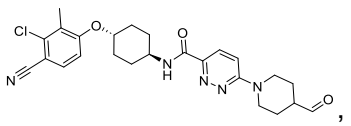
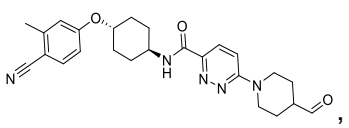
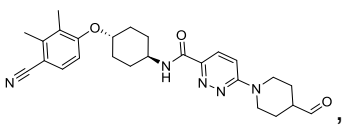
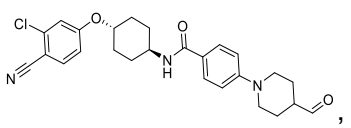
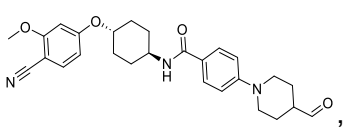
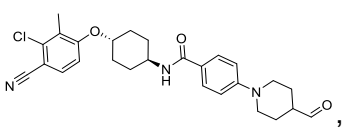
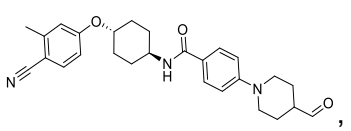
[00310] Forma de realización 122. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, preparado mediante un acoplamiento de amida del compuesto de acuerdo con la forma de realización 39e y el compuesto de acuerdo con la forma de realización 121.

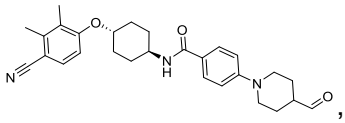
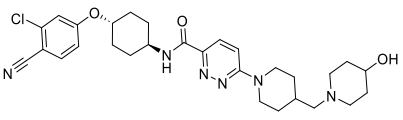
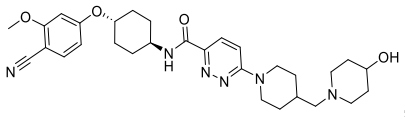
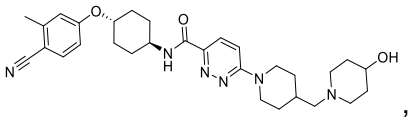
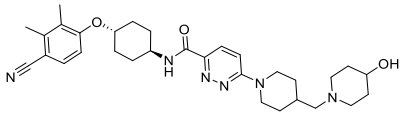
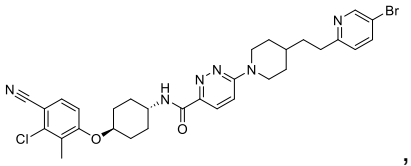
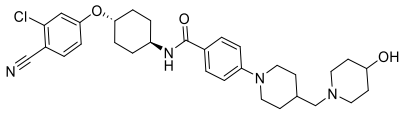
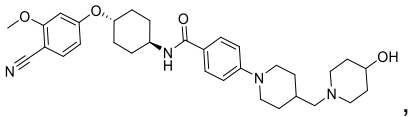
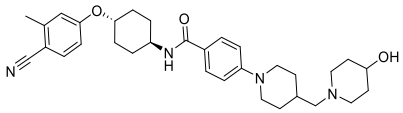
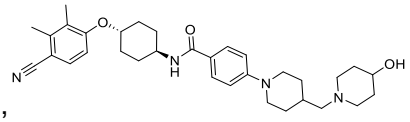
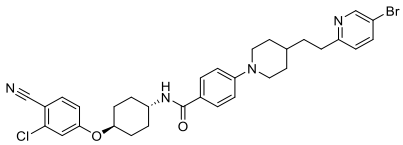
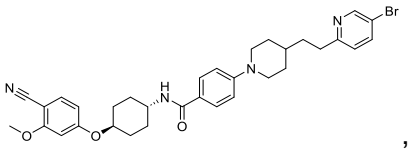
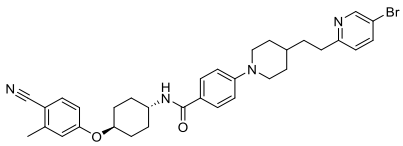
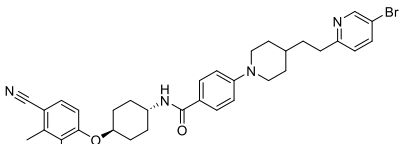
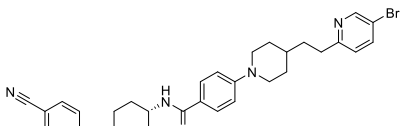
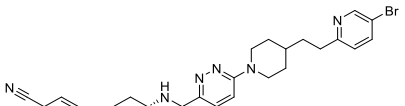
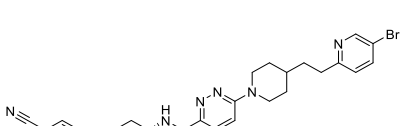
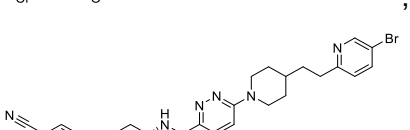
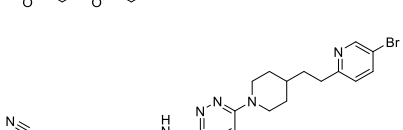
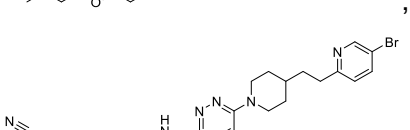
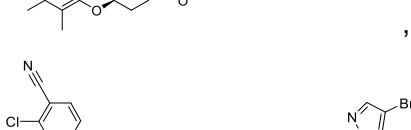
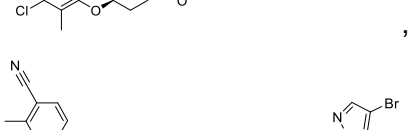
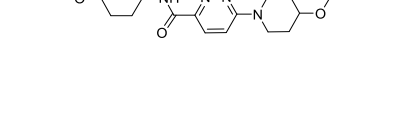
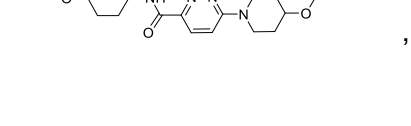
[00311] Forma de realización 122a. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, preparado mediante un acoplamiento de amida del compuesto de acuerdo con la forma de realización 39f y el compuesto de acuerdo con la forma de realización 121.

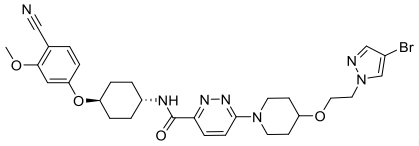
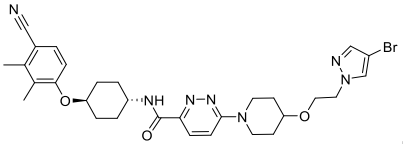
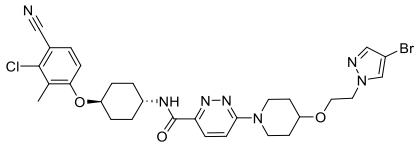
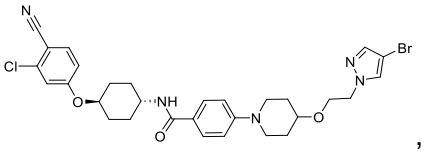
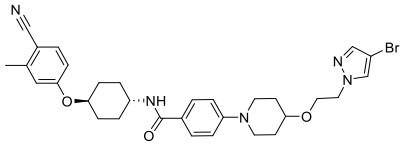
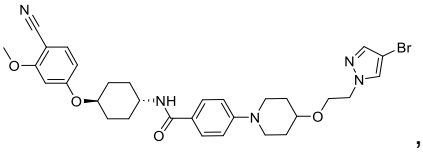
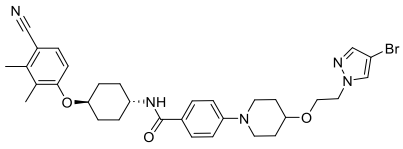
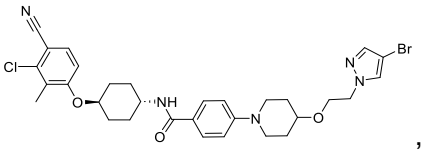
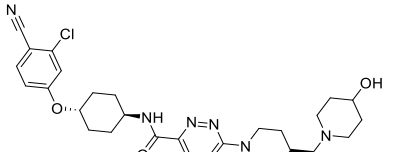
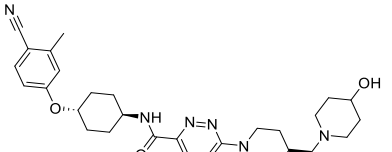
[00312] Forma de realización 123c. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, preparado mediante un acoplamiento de amida del compuesto de acuerdo con la forma de realización 39e y el compuesto de acuerdo con la forma de realización 121a.

[00313] Forma de realización 123d. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, preparado mediante un acoplamiento de amida del compuesto de acuerdo con la forma de realización 39f y el compuesto de acuerdo con la forma de realización 121a.

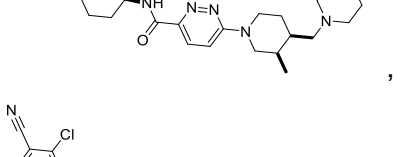
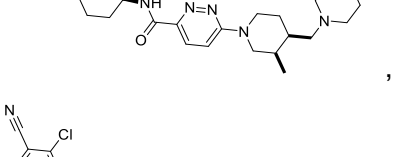
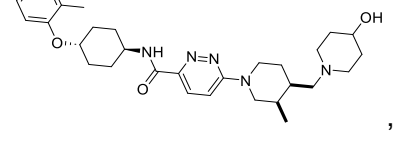
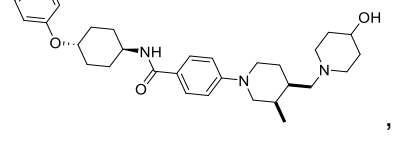
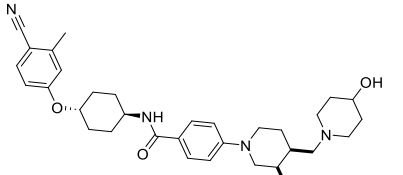
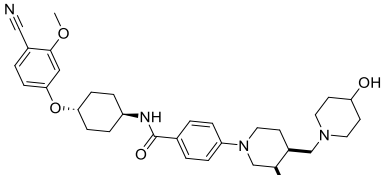
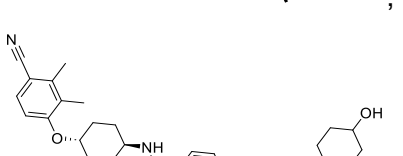
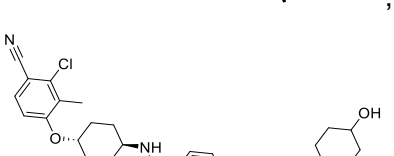
[00314] Forma de realización 124. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, que tiene una de las siguientes estructuras:

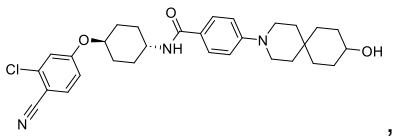
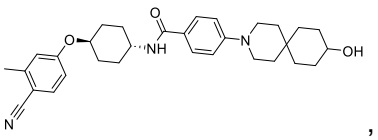
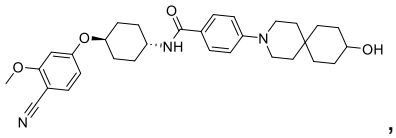
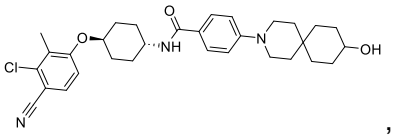
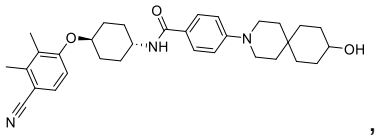
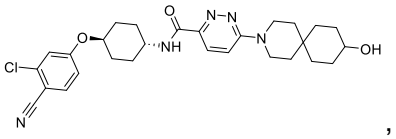
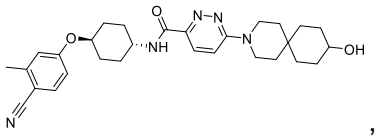
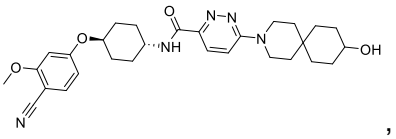
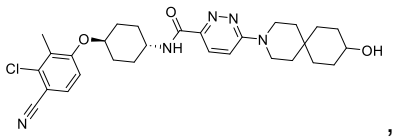
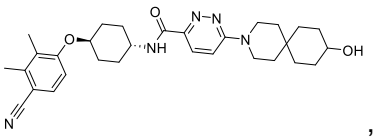
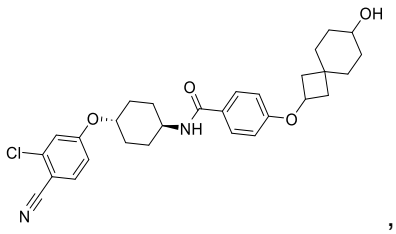
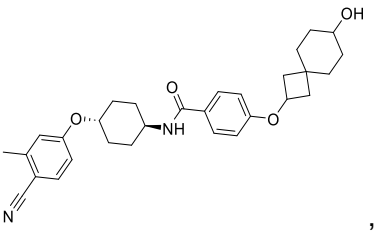
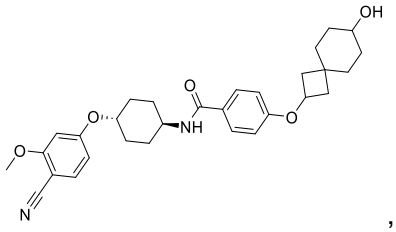
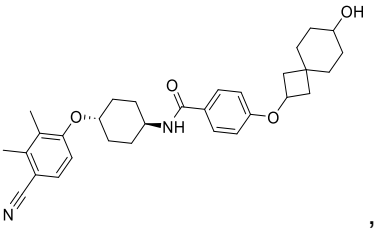
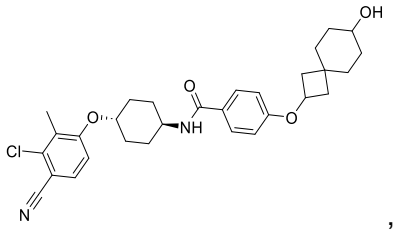
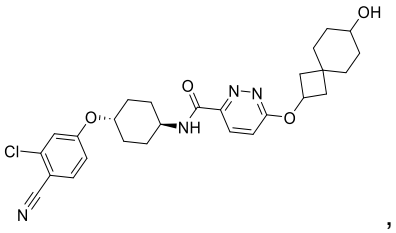
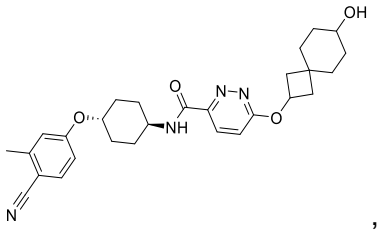
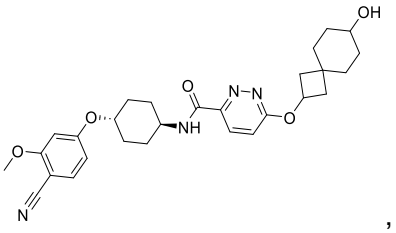

,

,

,

,

,

,

,

,

,

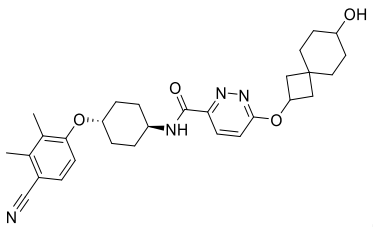
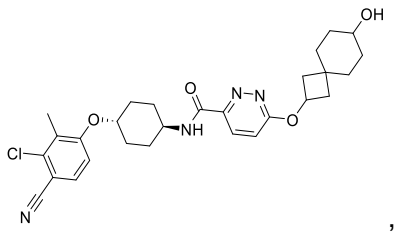
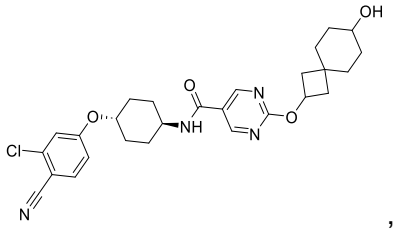
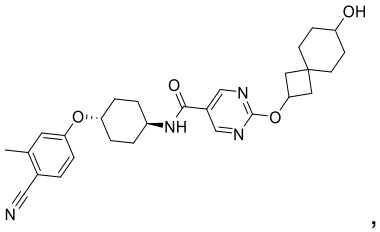
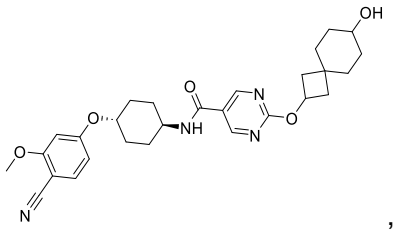
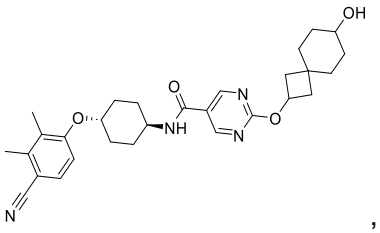
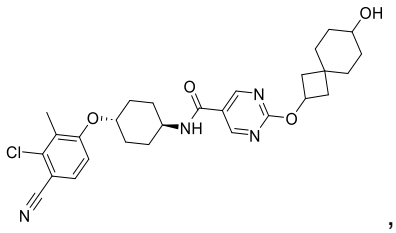
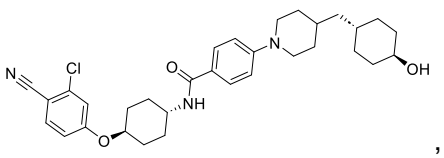
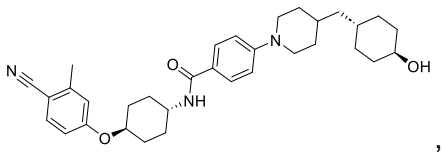
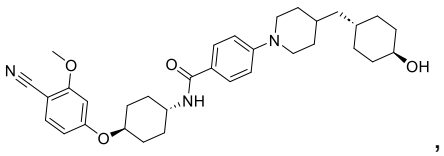
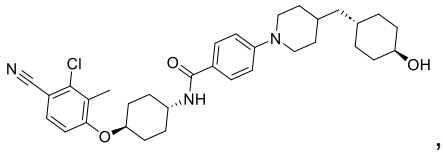
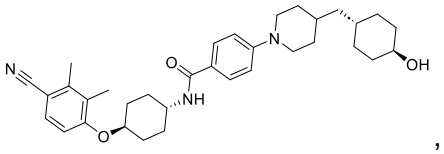
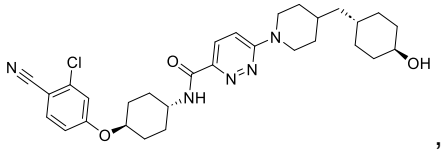
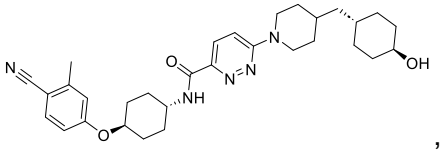
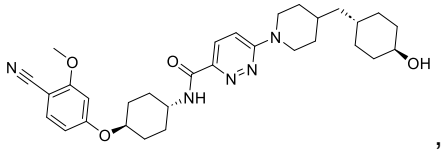
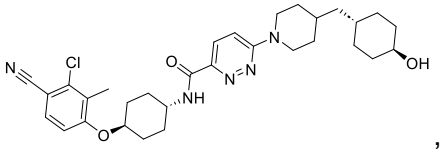

,

,
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

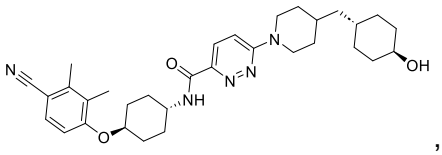
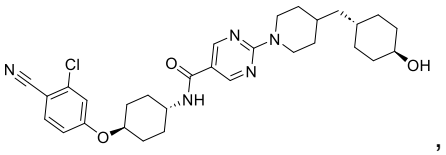
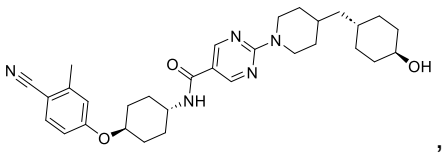
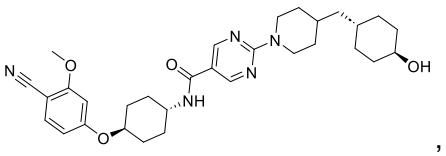
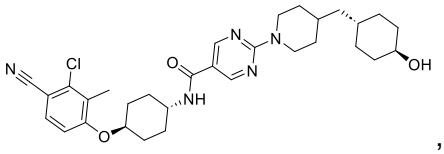
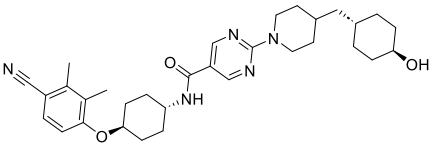

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

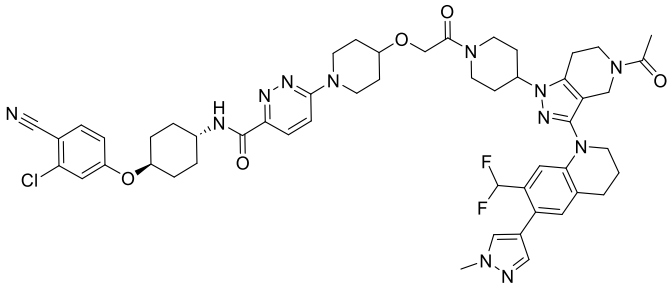
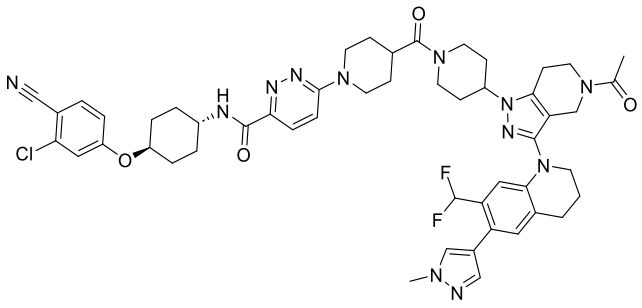
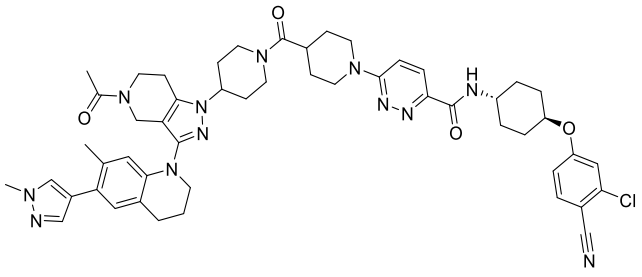

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

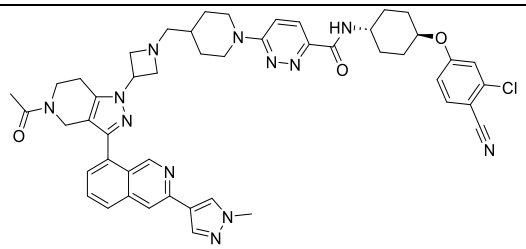
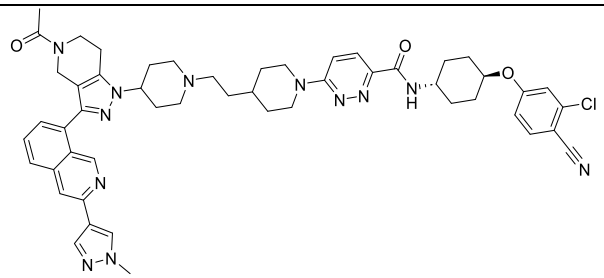
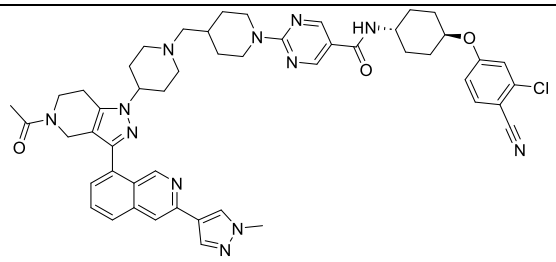
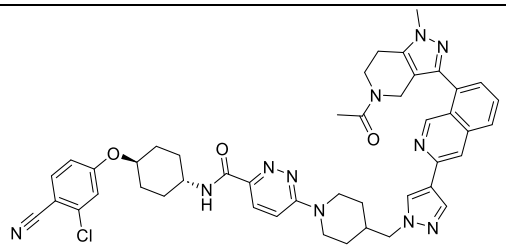
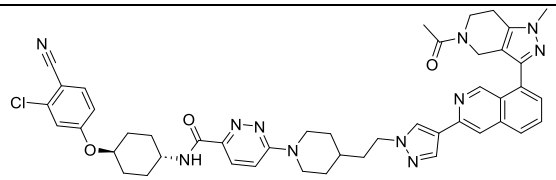
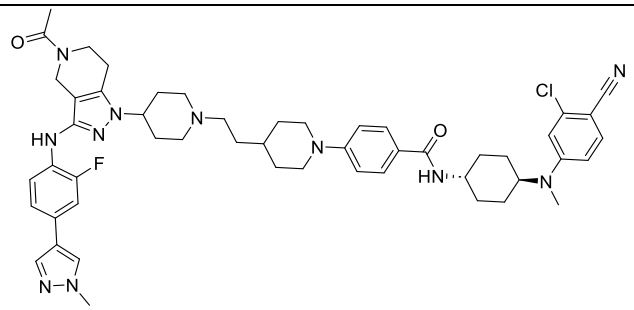

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

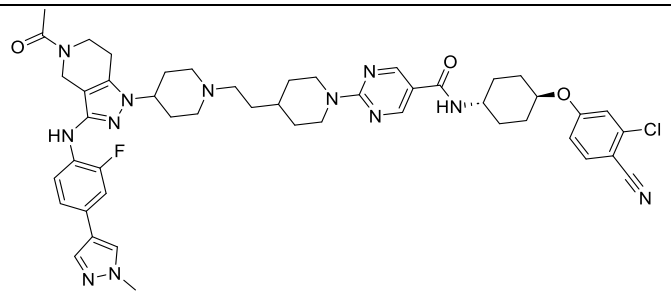
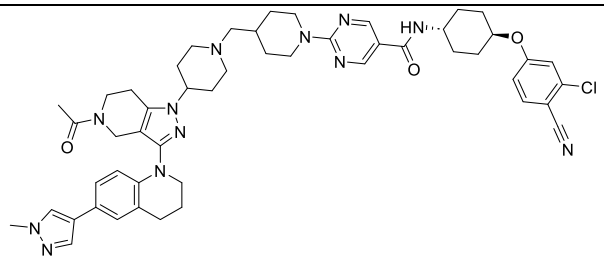
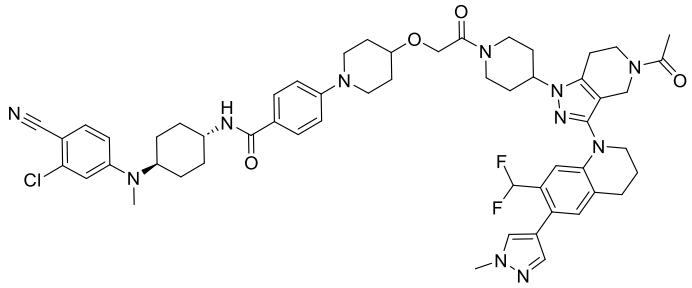
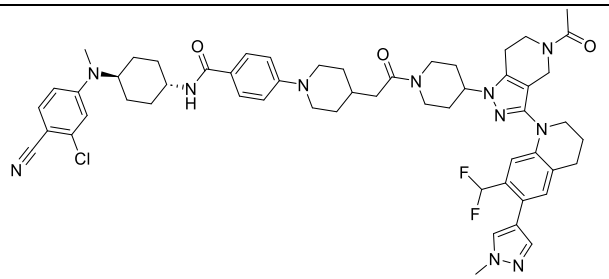
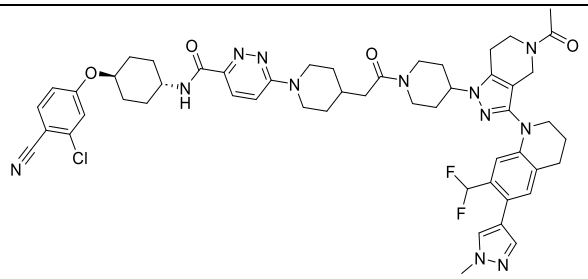

,

,

,

,

, o

.

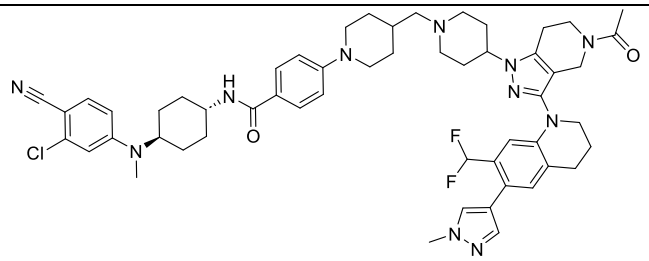
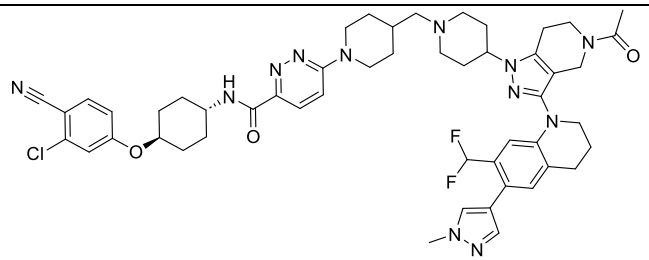
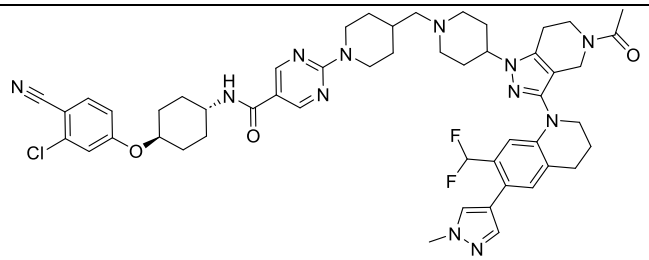
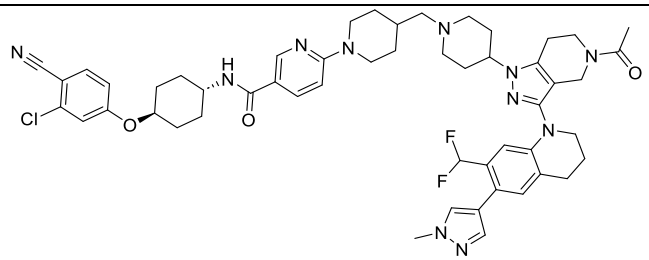
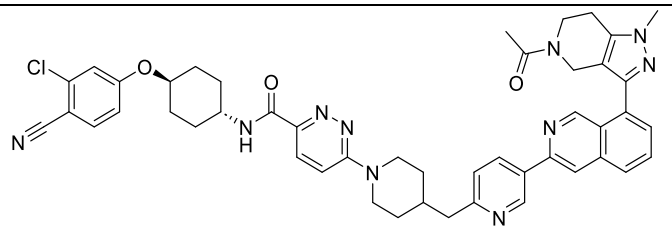
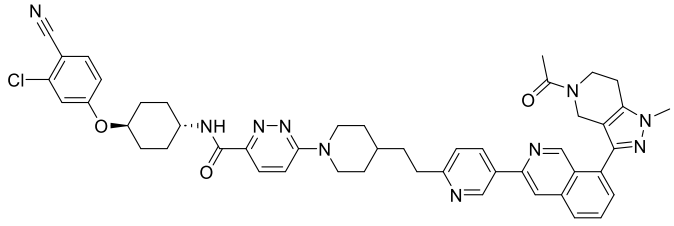
[00315] En algunas formas de realización, el compuesto I es un compuesto de la tabla 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

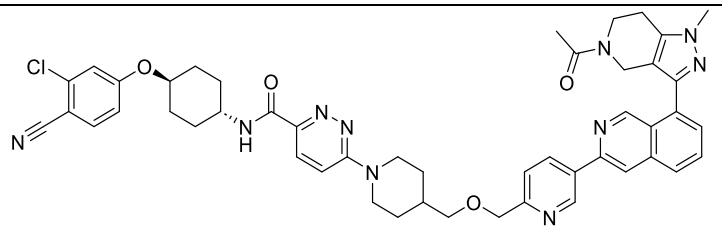
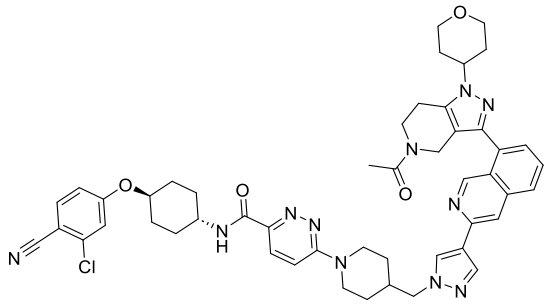
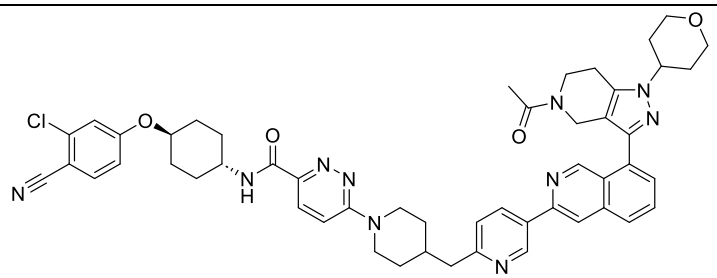
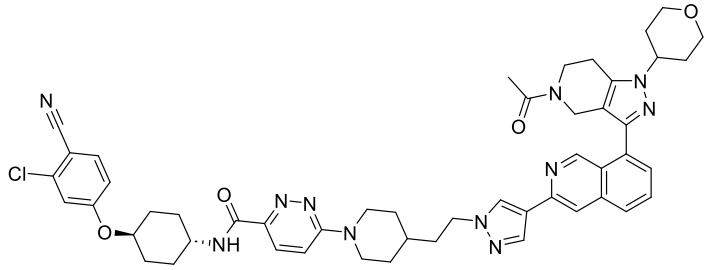
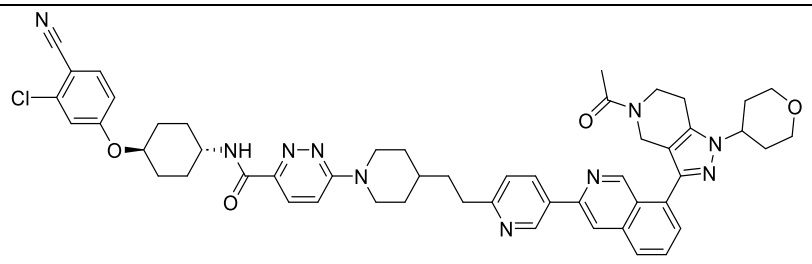
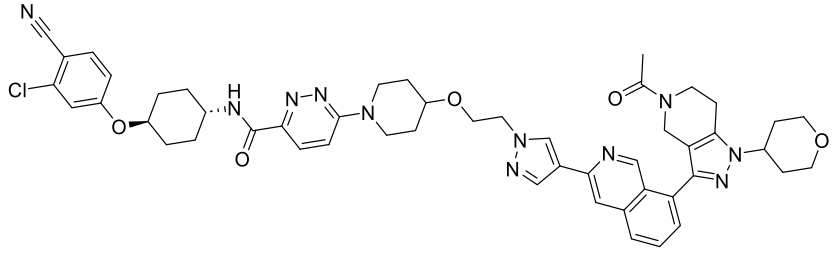
Tabla 1

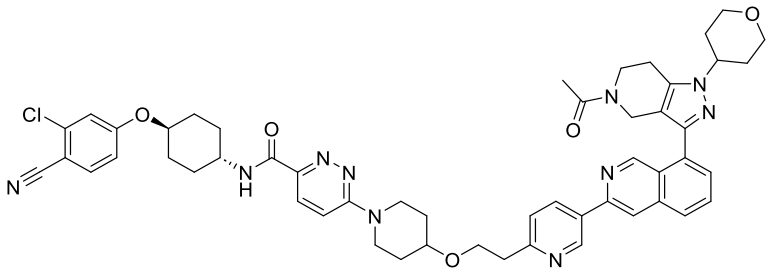
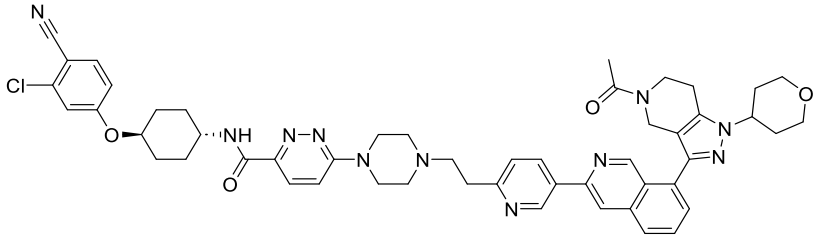
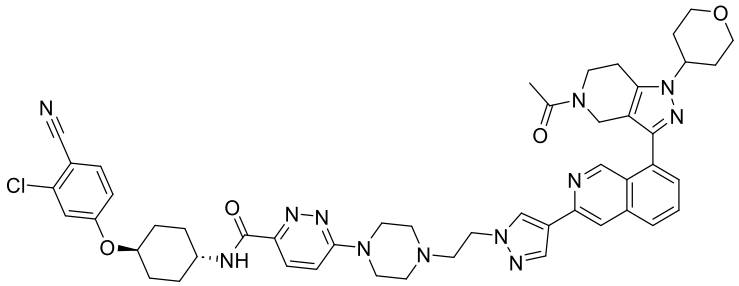
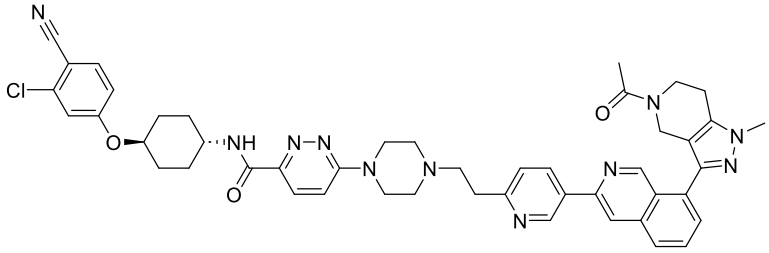
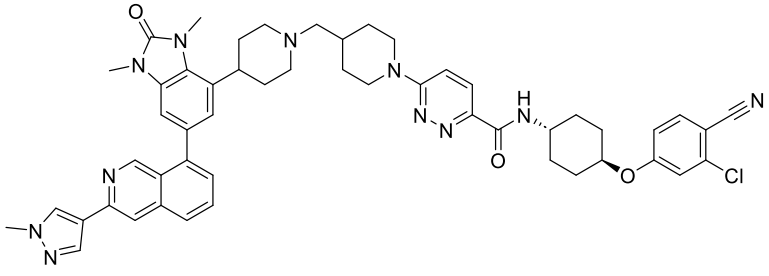
Compuesto	Estructura
1	
2	
3	

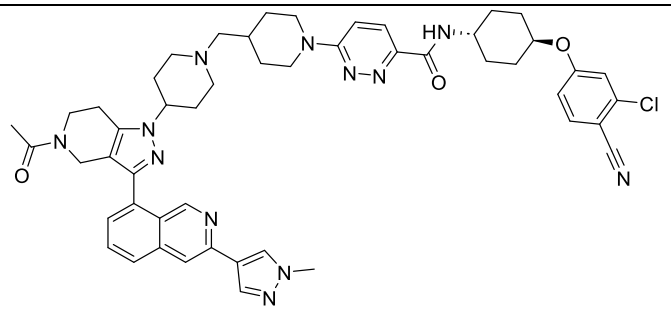
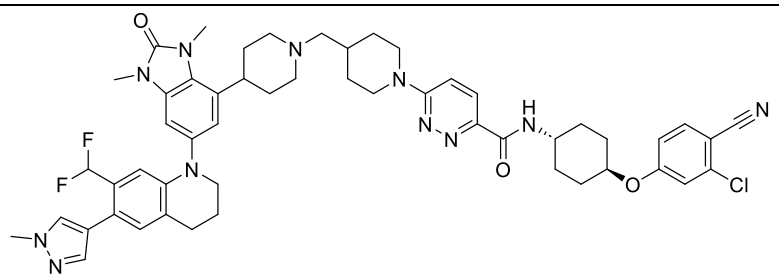
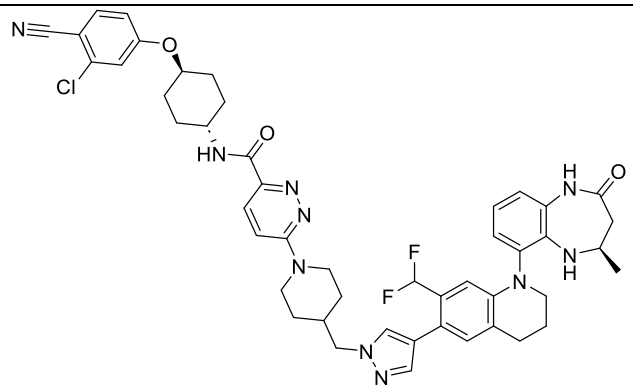
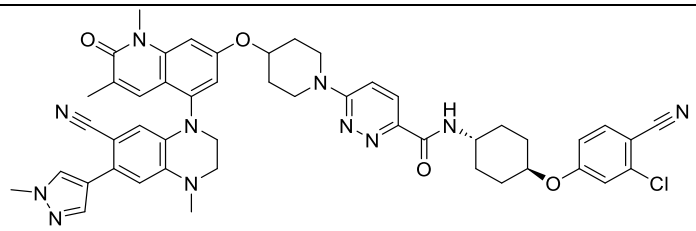
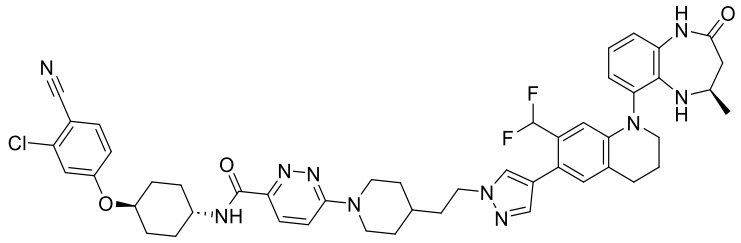
Compuesto	Estructura
4	
5	
6	
7	
8	
9	

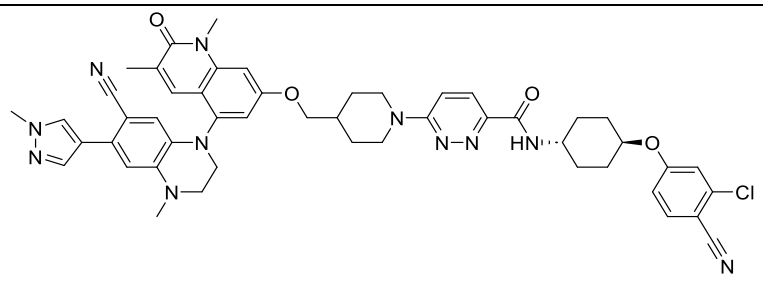
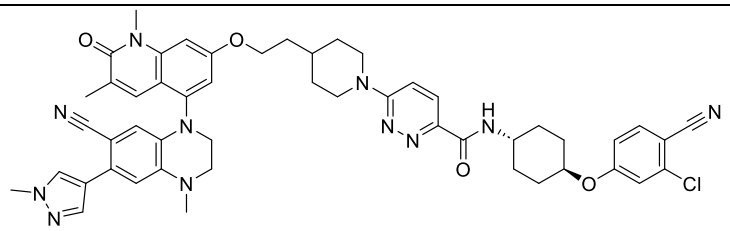
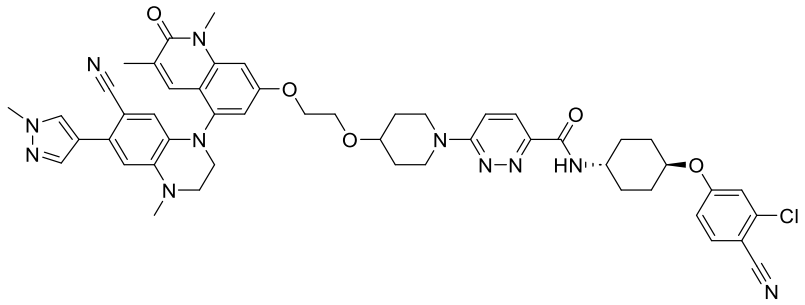
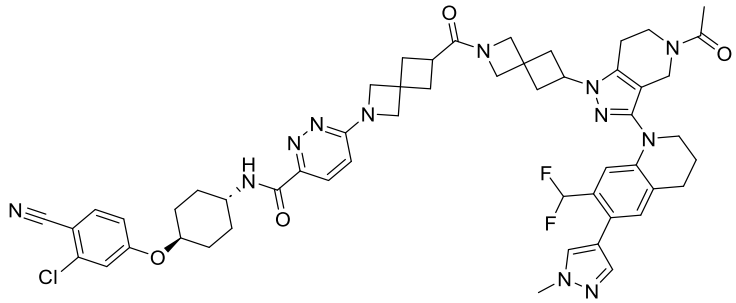
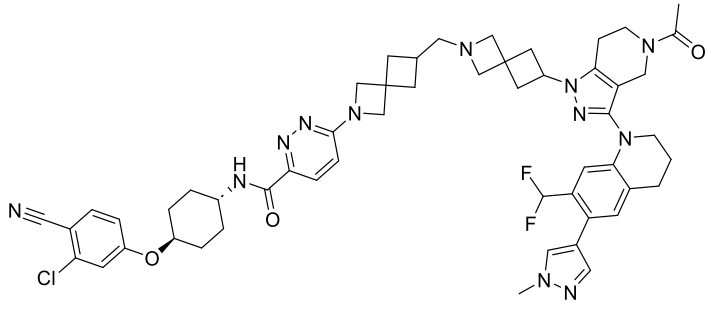
Compuesto	Estructura
10	
11	
12	
13	
14	

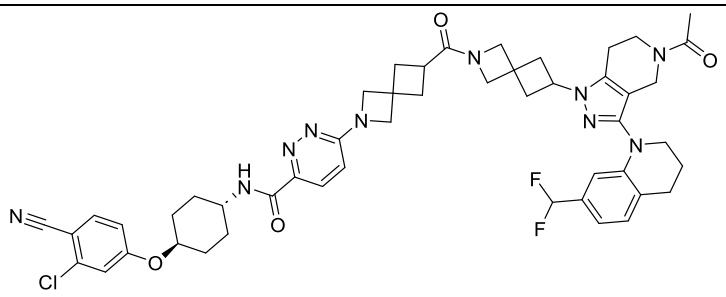
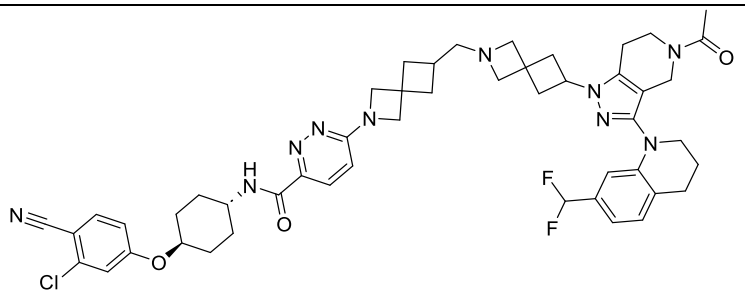
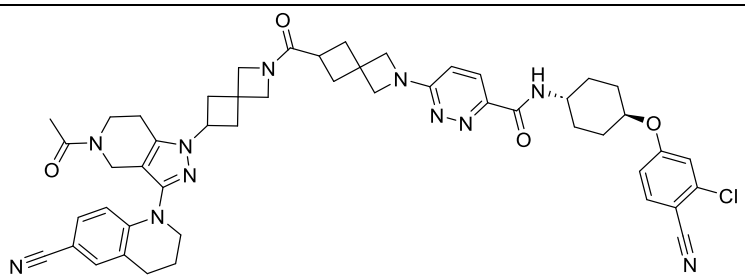
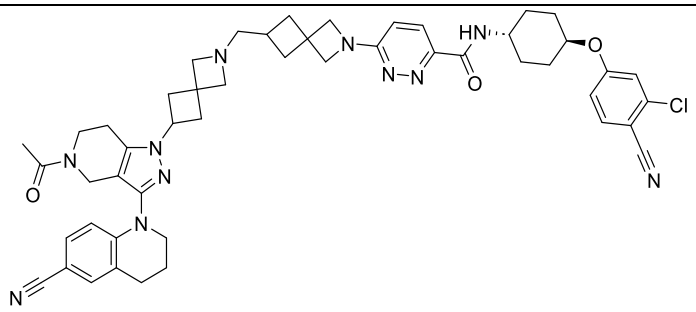
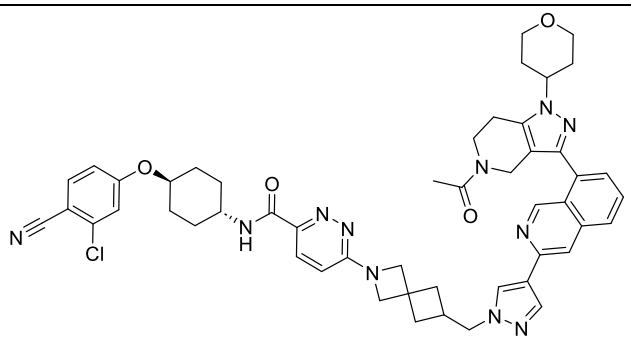
Compuesto	Estructura
15	
16	
17	
18	
19	
20	

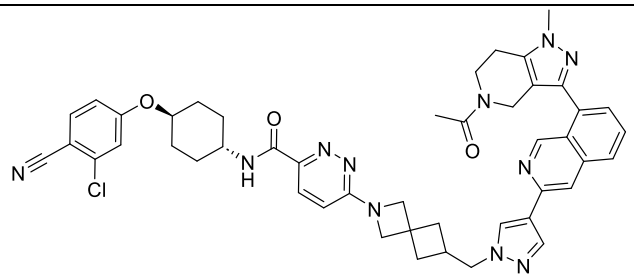
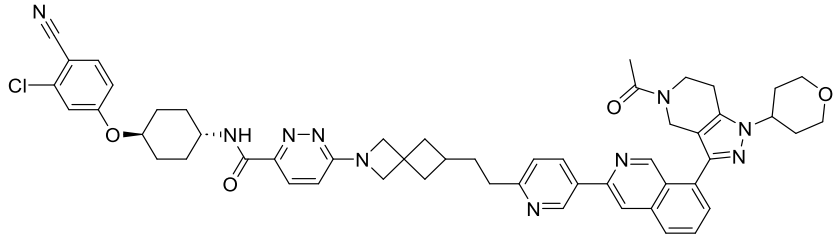
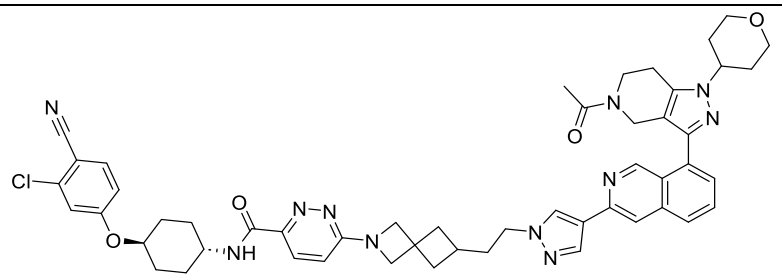
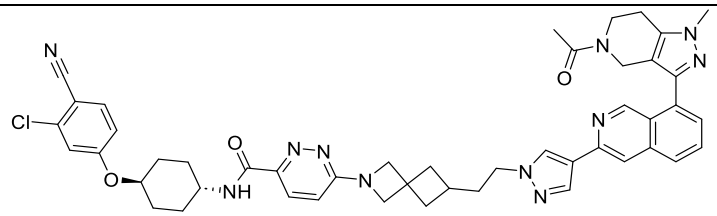
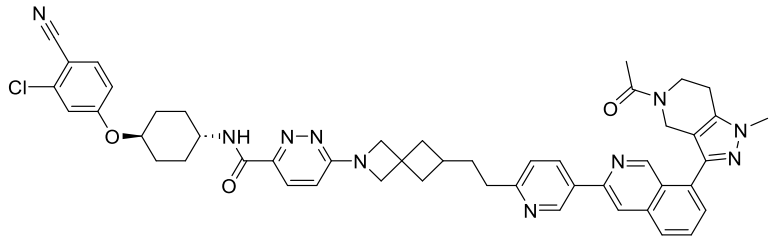
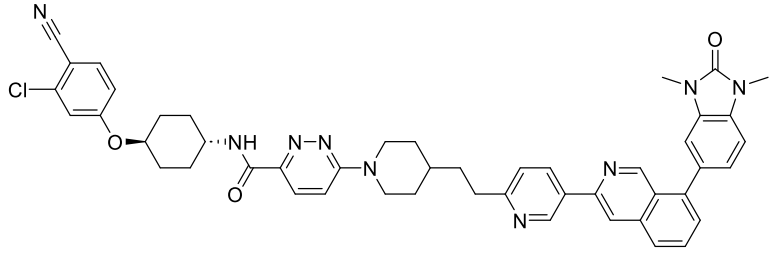
Compuesto	Estructura
21	
22	
23	
24	
25	
26	

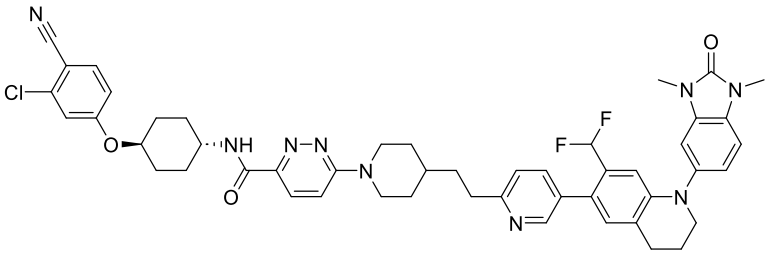
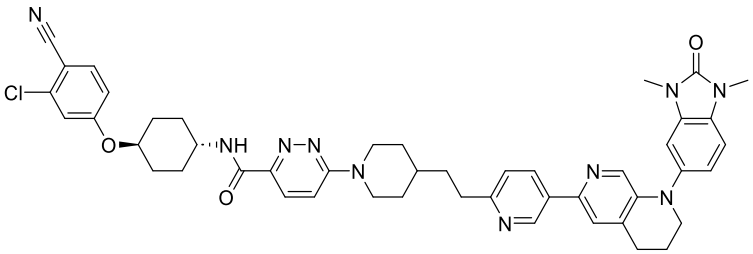
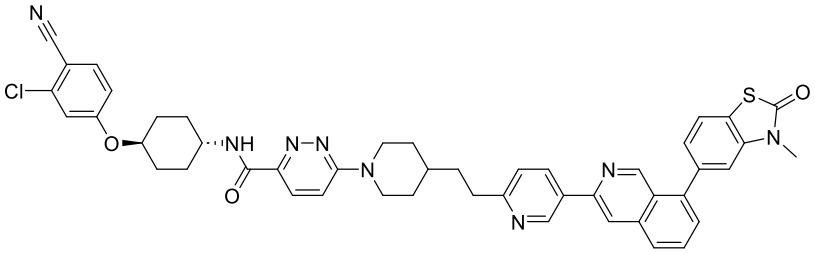
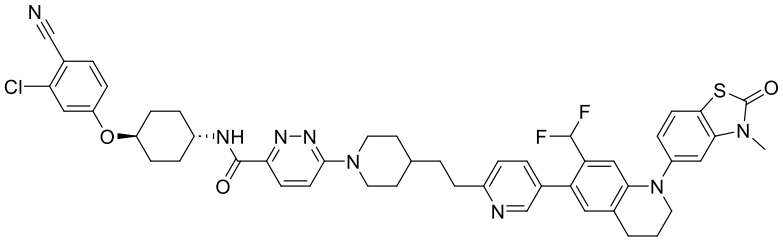
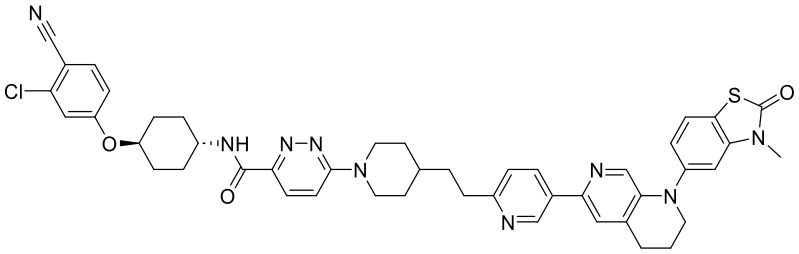
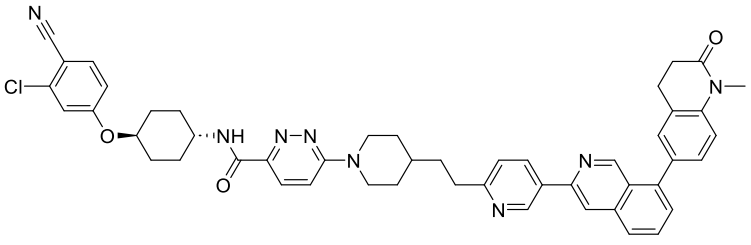
Compuesto	Estructura
27	
28	
29	
30	
31	

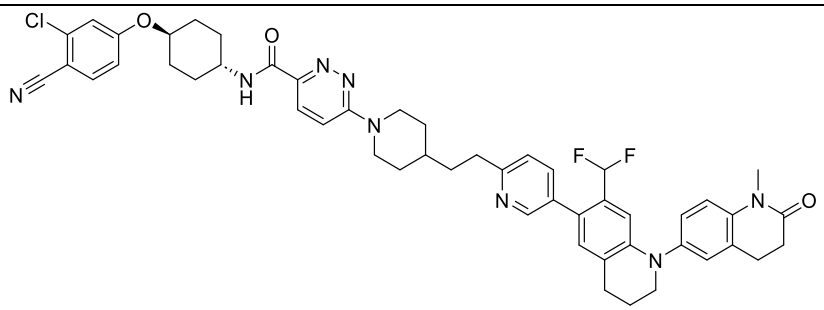
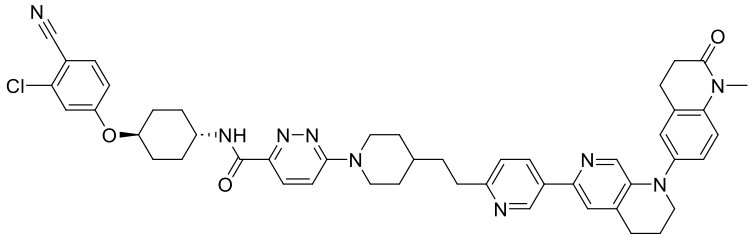
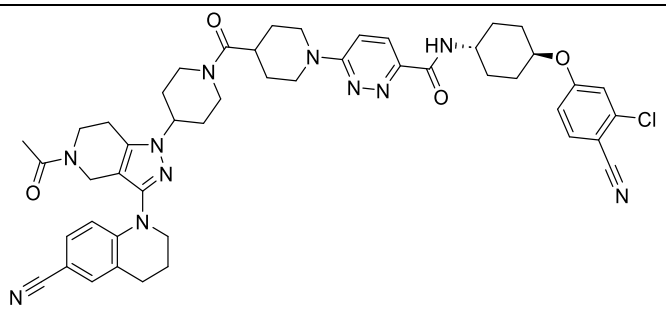
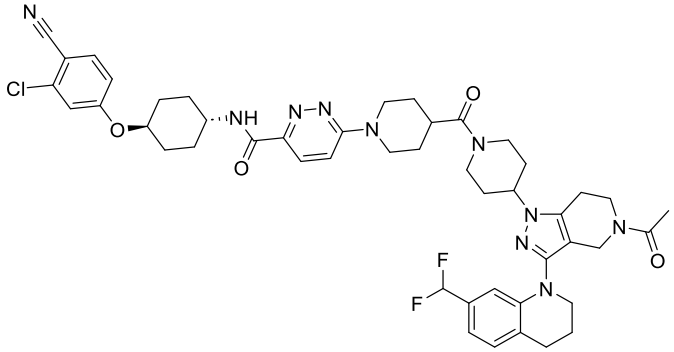
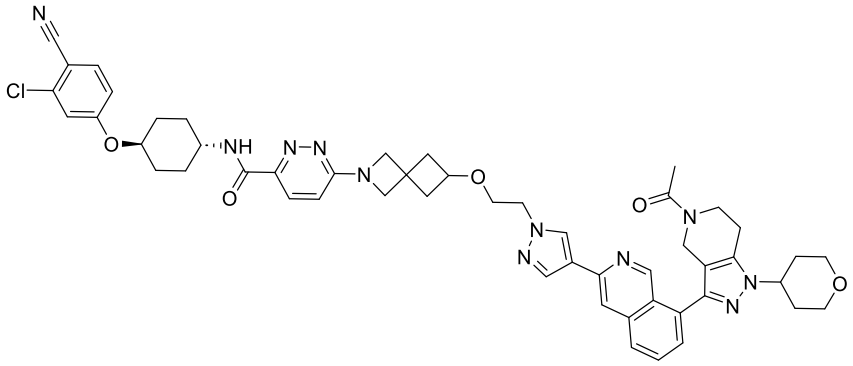
Compuesto	Estructura
32	
33	
34	
35	
36	

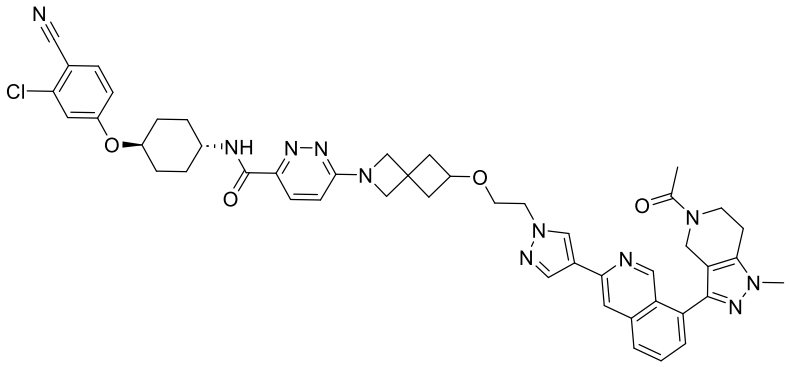
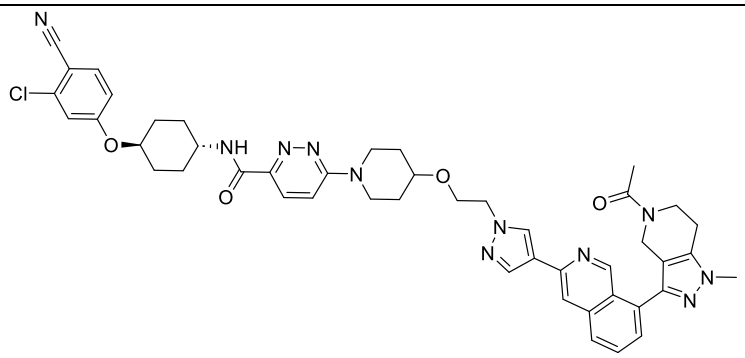
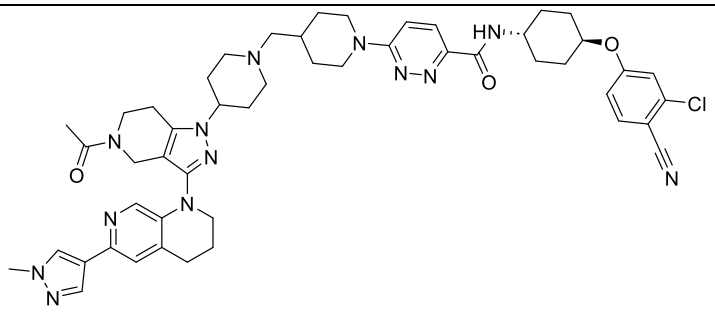
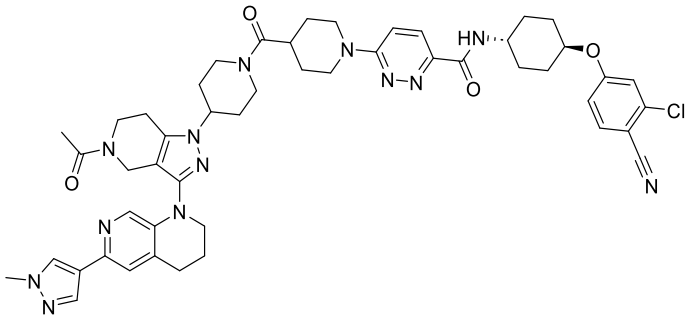
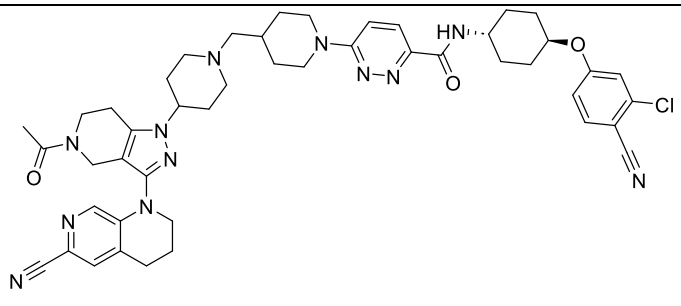
Compuesto	Estructura
37	
38	
39	
40	
41	

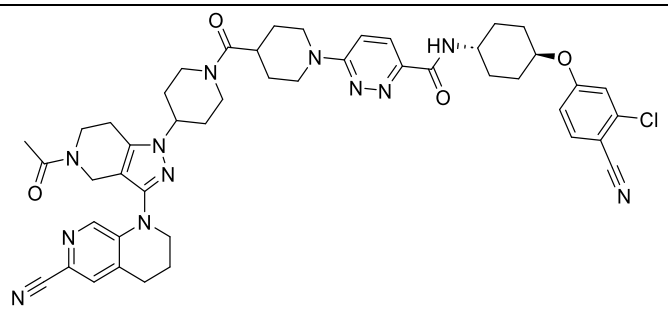
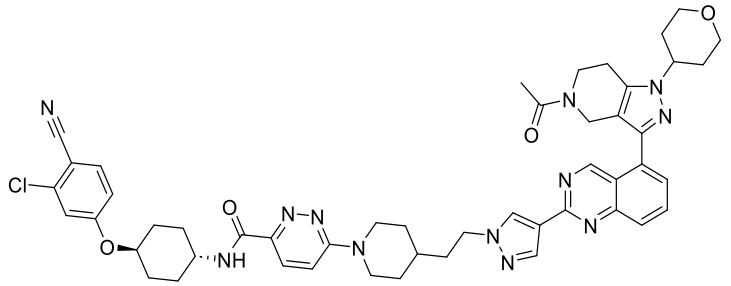
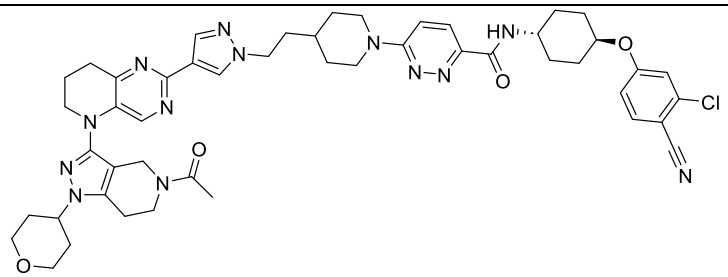
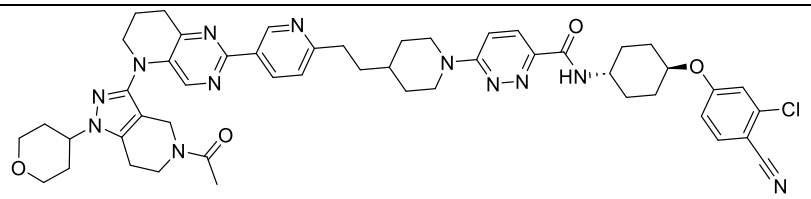
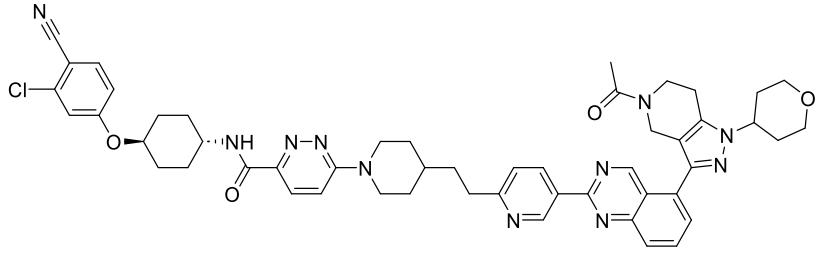
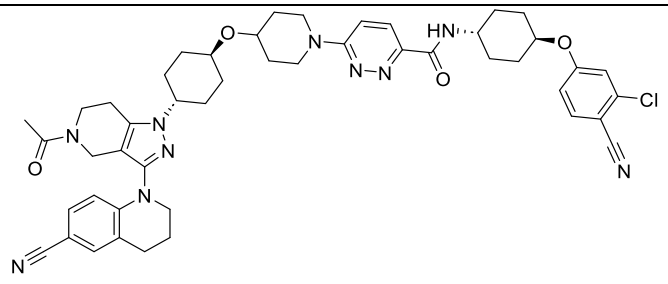
Compuesto	Estructura
42	
43	
44	
45	
46	

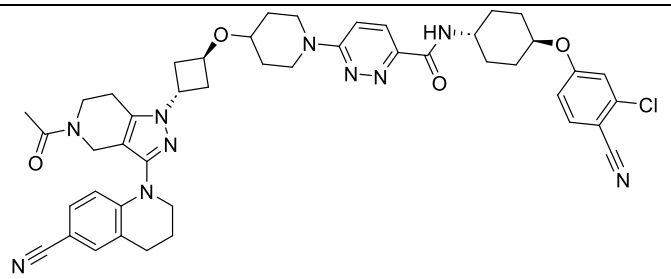
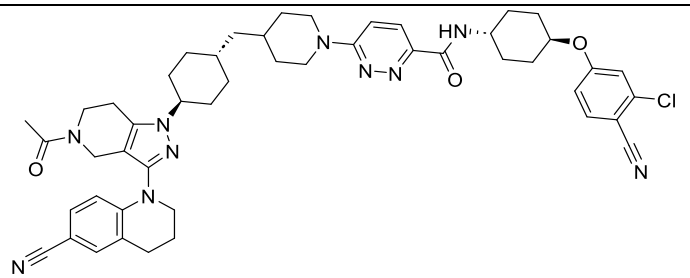
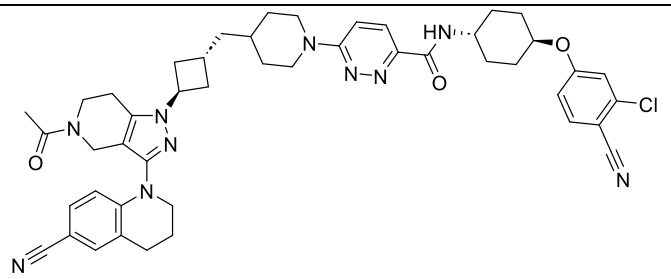
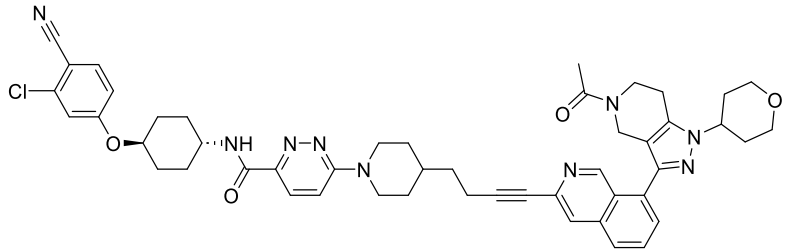
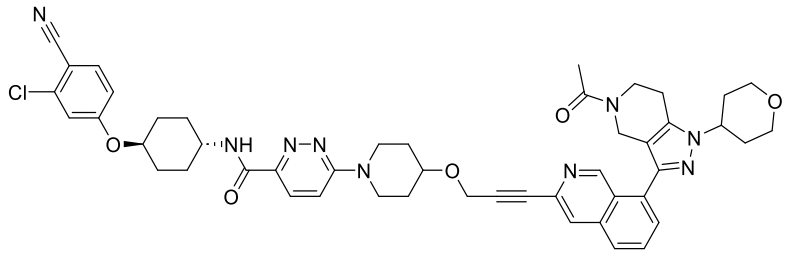
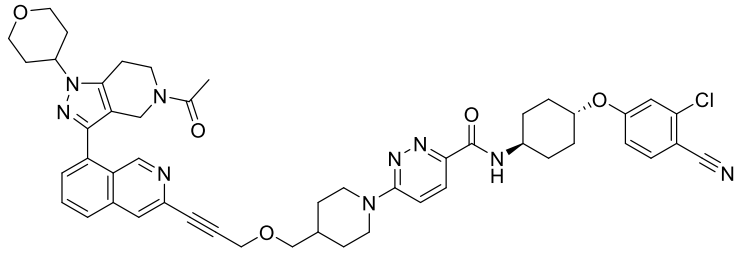
Compuesto	Estructura
47	
48	
49	
50	
51	
52	

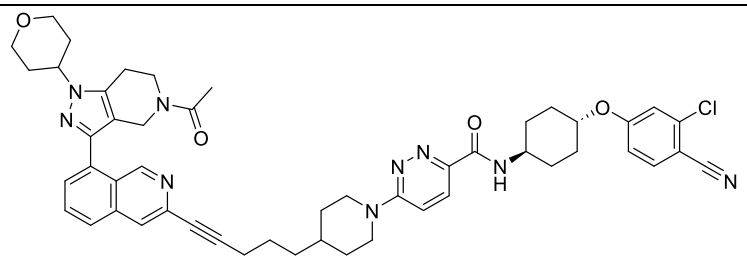
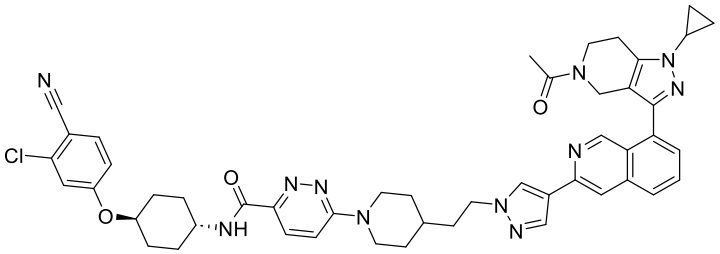
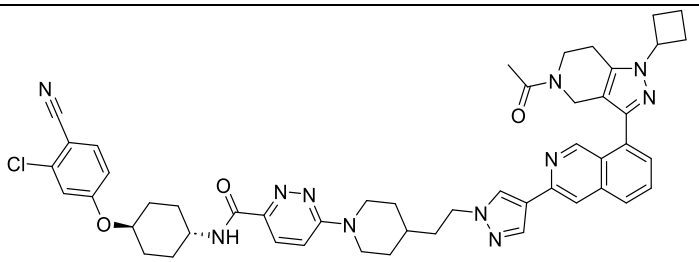
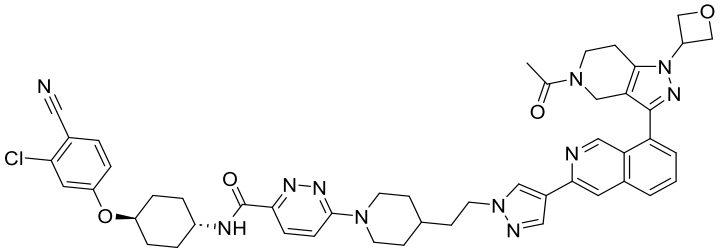
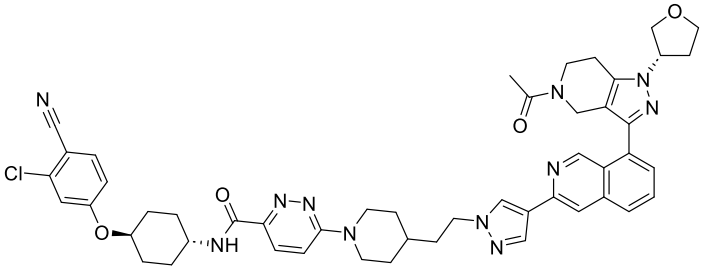
Compuesto	Estructura
53	
54	
55	
56	
57	
58	

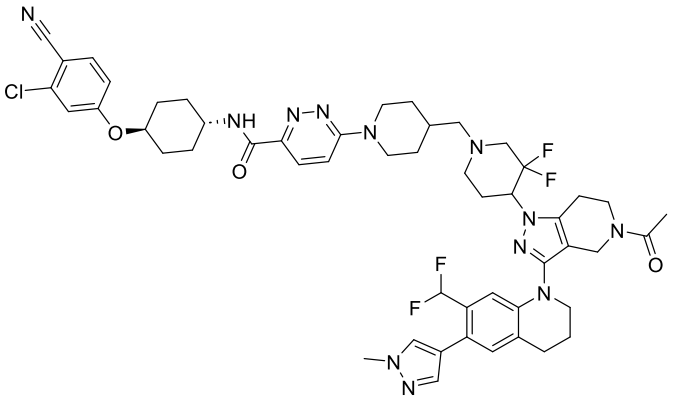
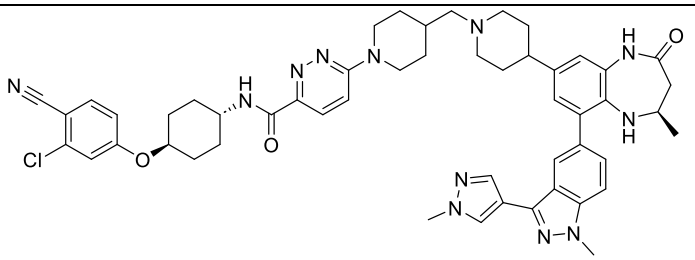
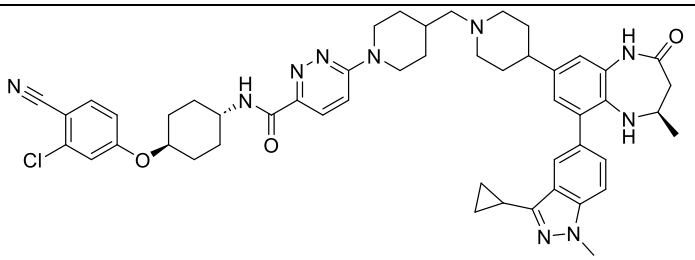
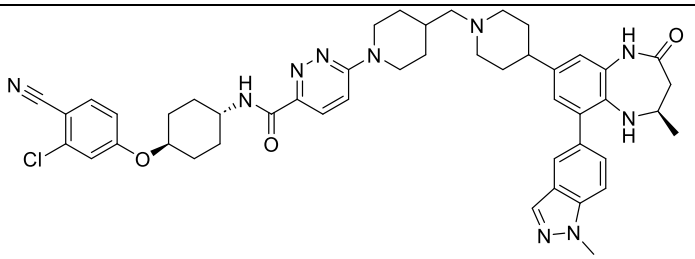
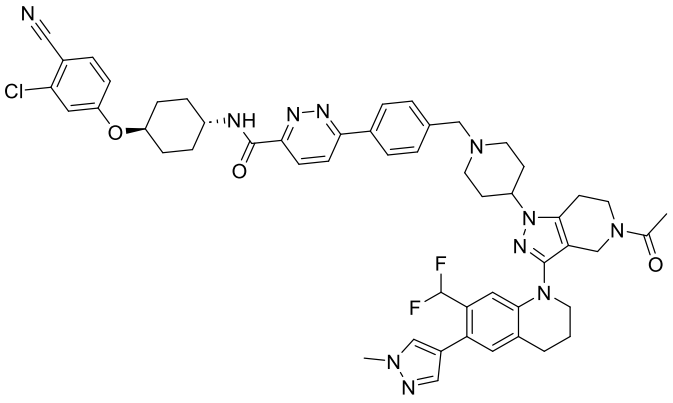
Compuesto	Estructura
59	
60	
61	
62	
63	

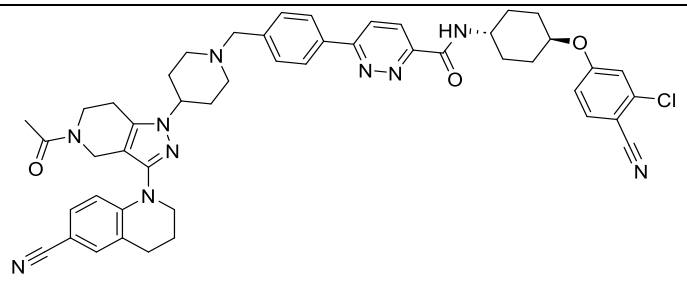
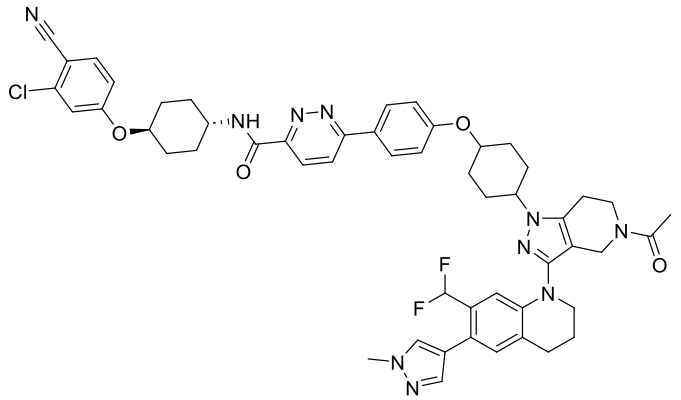
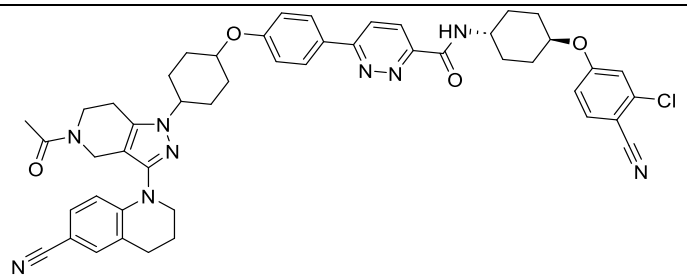
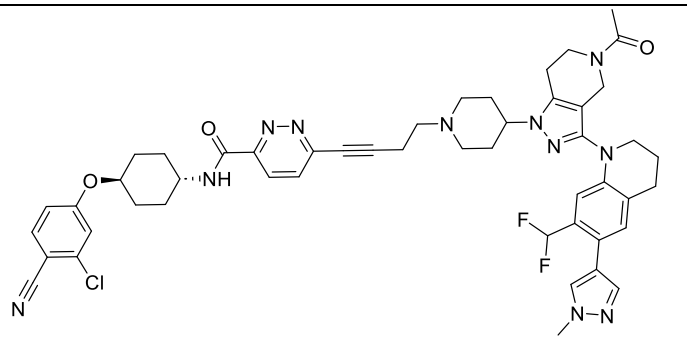
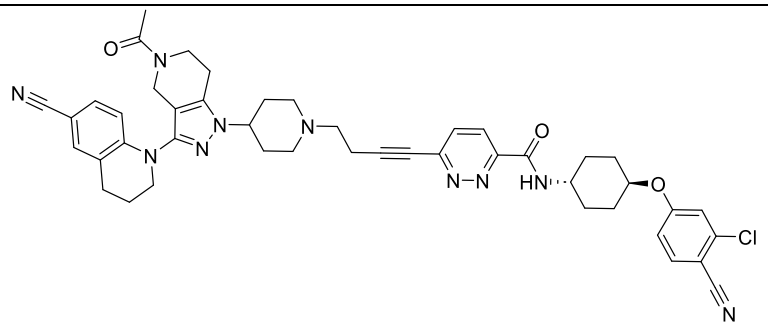
Compuesto	Estructura
64	
65	
66	
67	
68	

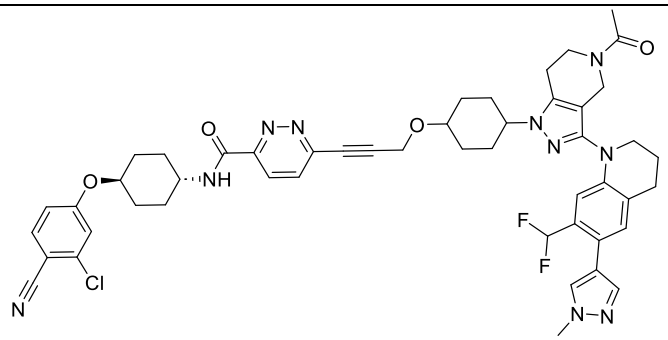
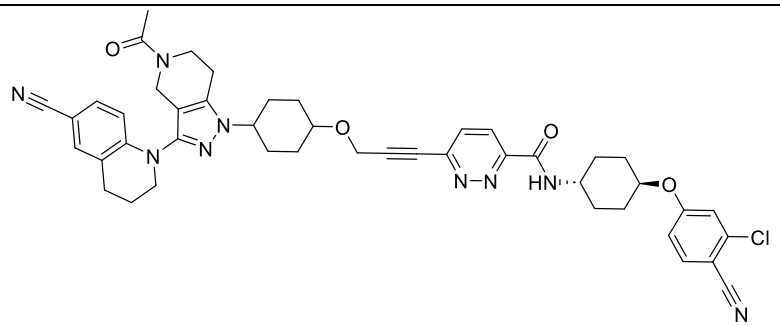
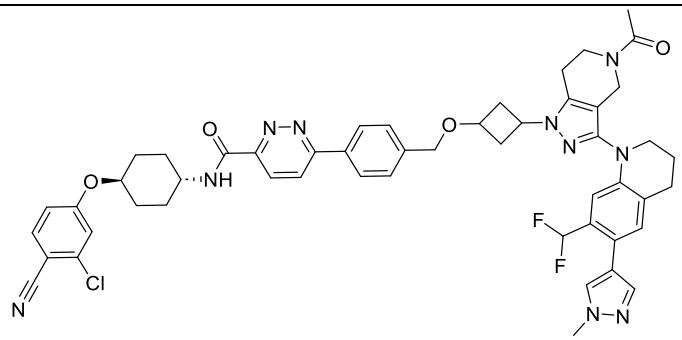
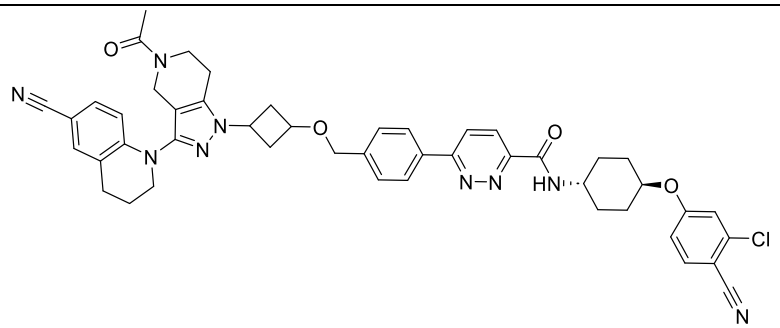
Compuesto	Estructura
69	
70	
71	
72	
73	
74	

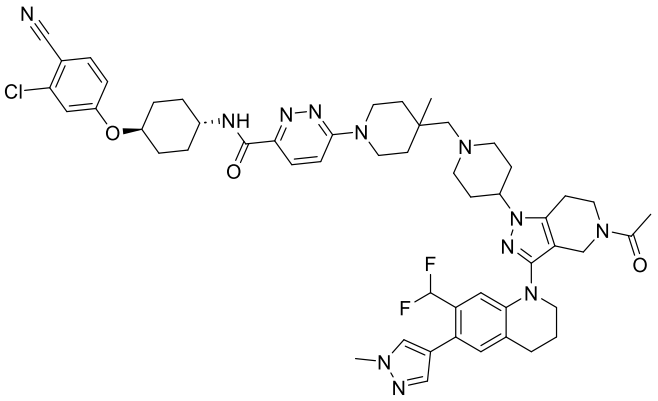
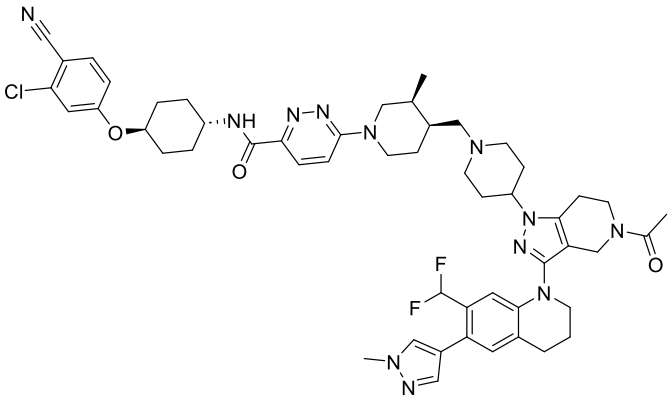
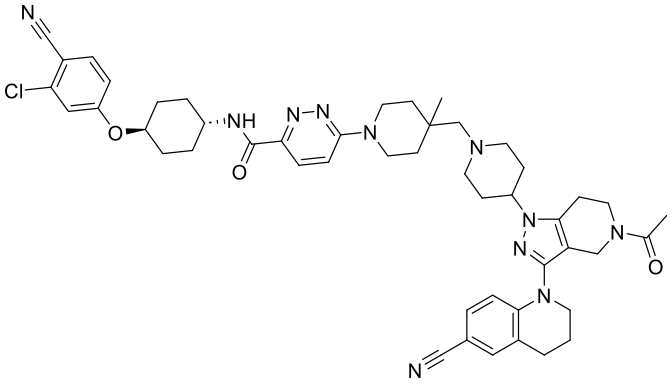
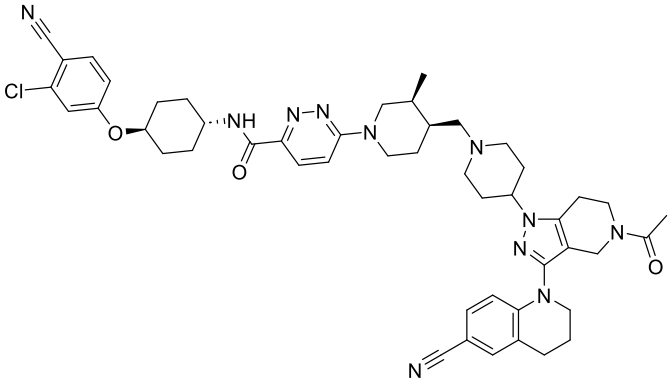
Compuesto	Estructura
75	
76	
77	
78	
79	
80	

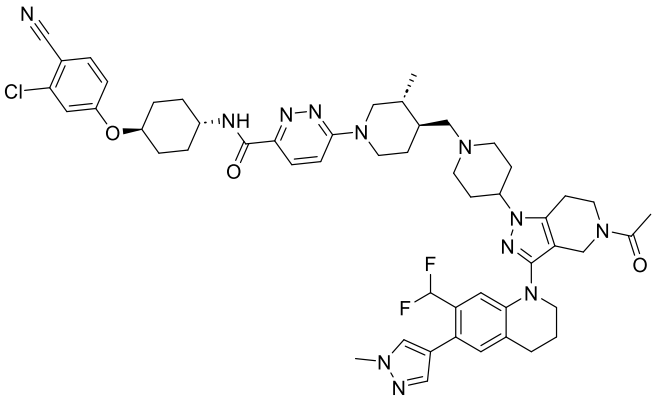
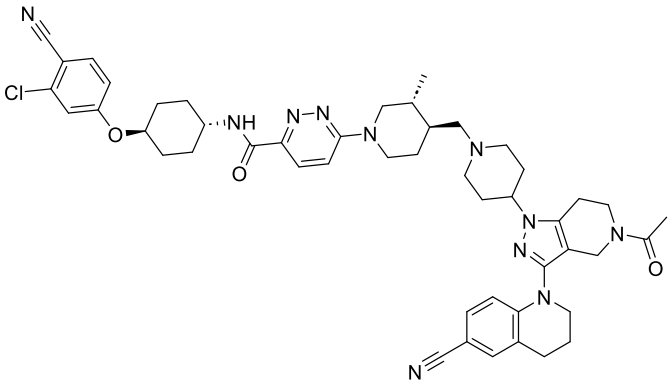
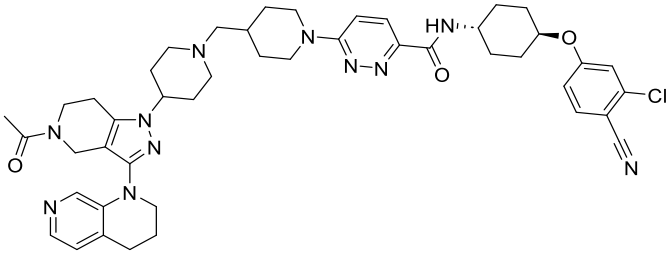
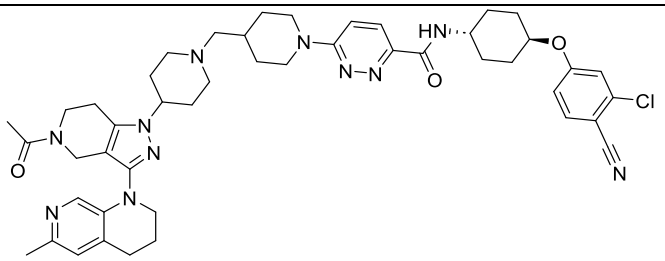
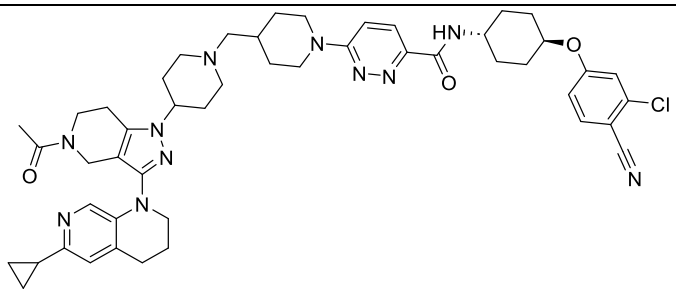
Compuesto	Estructura
81	
82	
83	
84	
85	

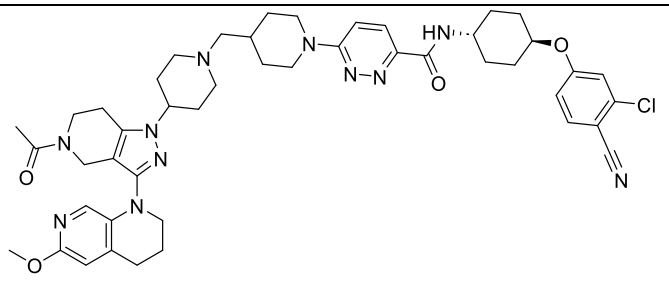
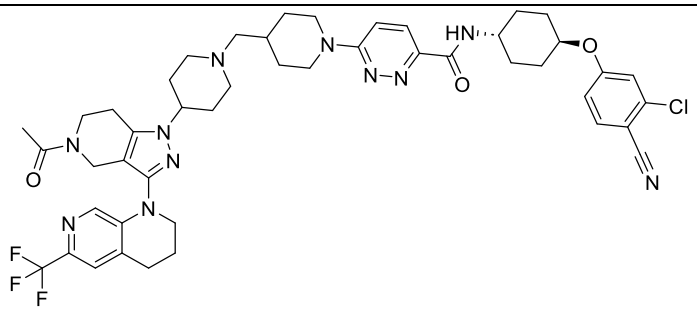
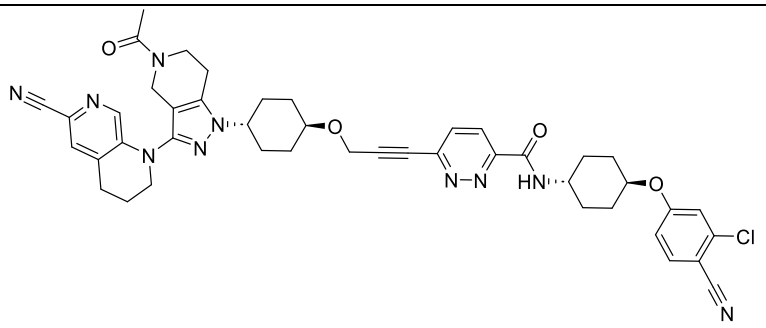
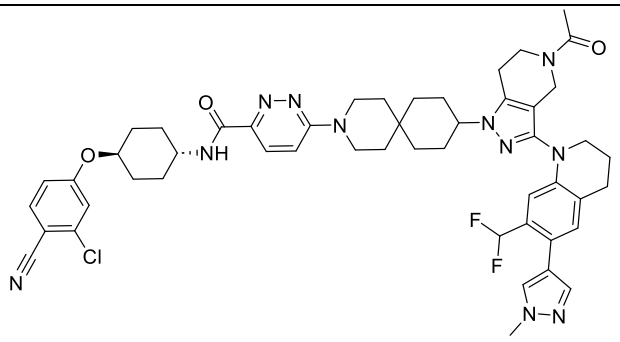
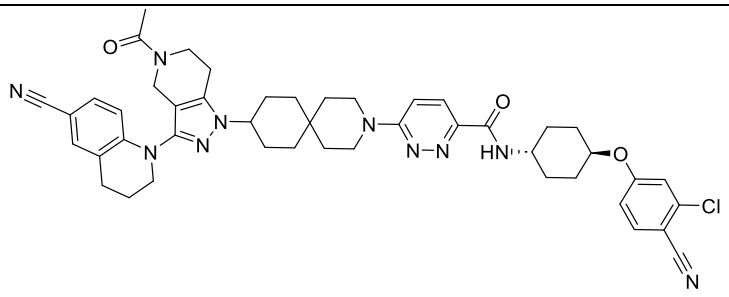
Compuesto	Estructura
86	
87	
88	
89	
90	

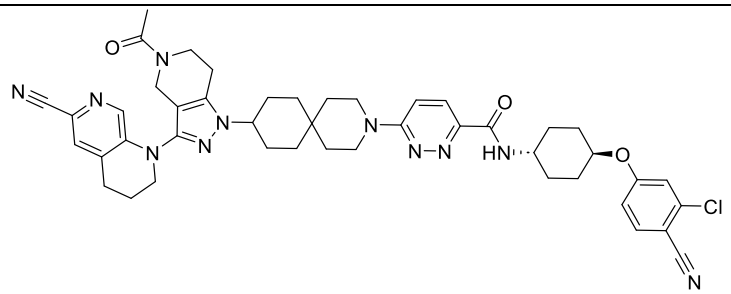
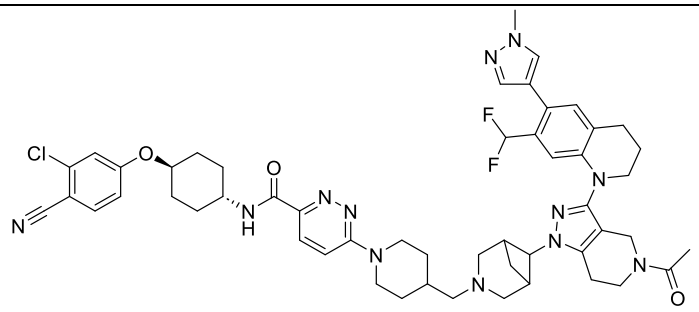
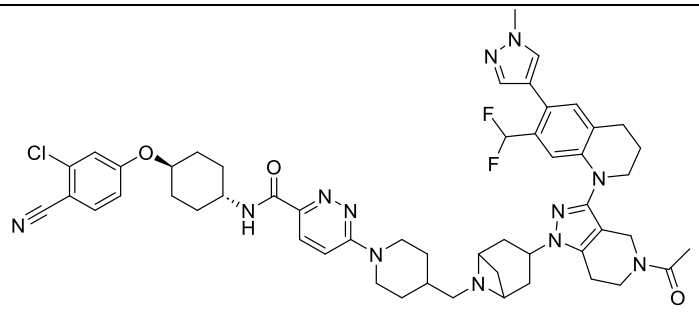
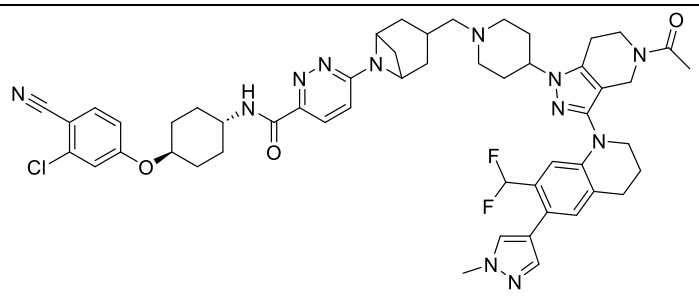
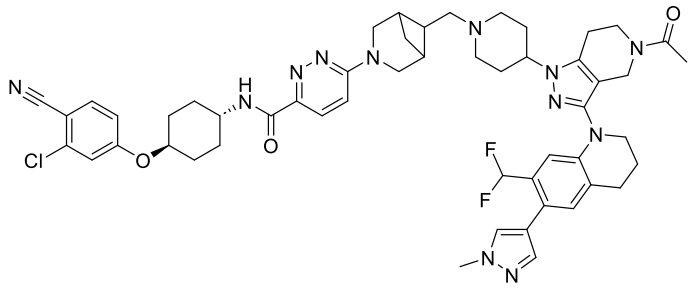
Compuesto	Estructura
91	
92	
93	
94	
95	

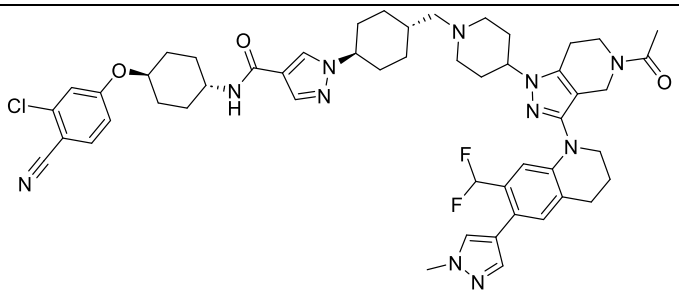
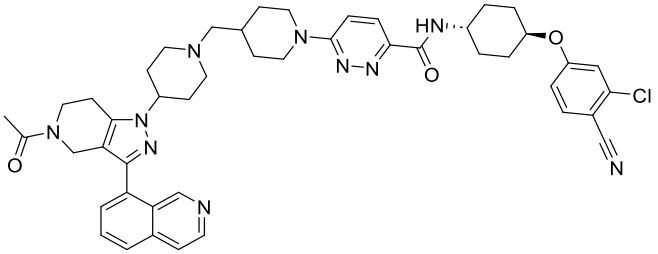
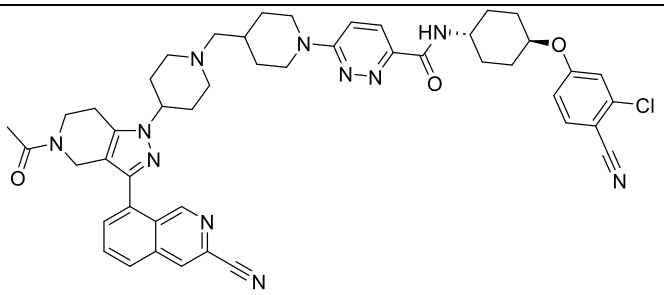
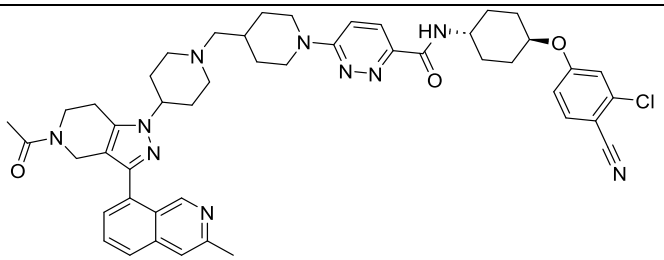
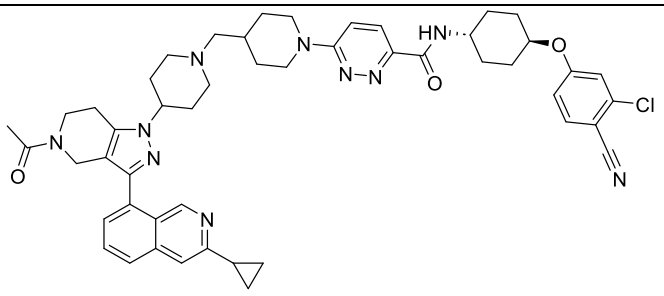
Compuesto	Estructura
96	
97	
98	
99	

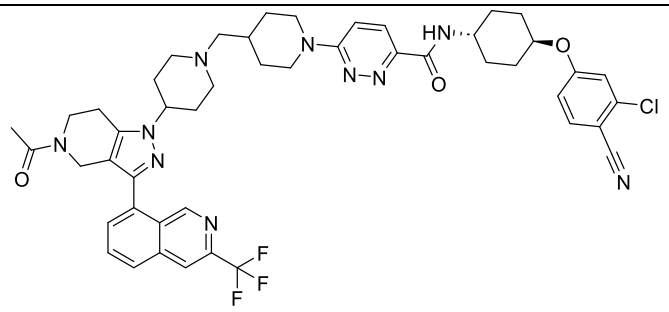
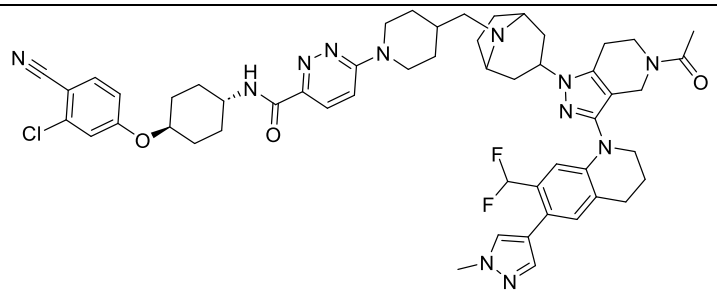
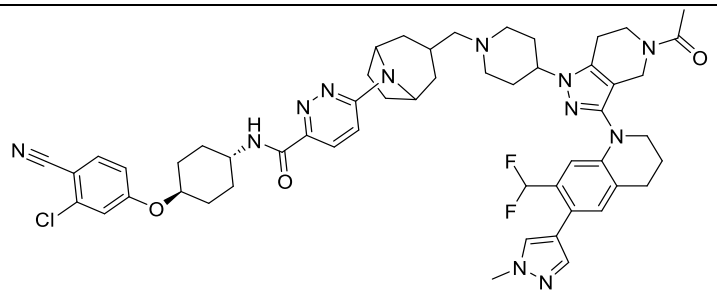
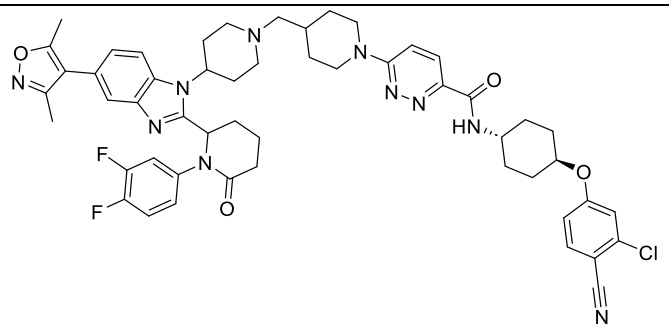
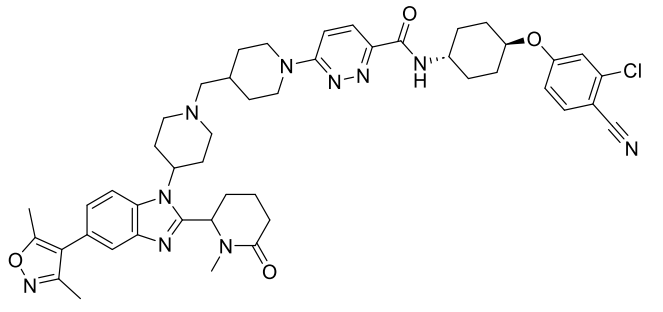
Compuesto	Estructura
100	
101	
102	
103	

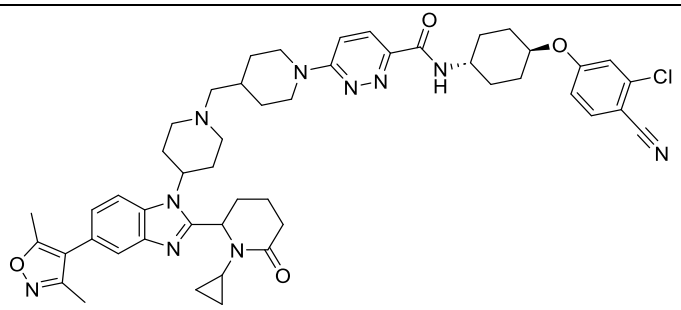
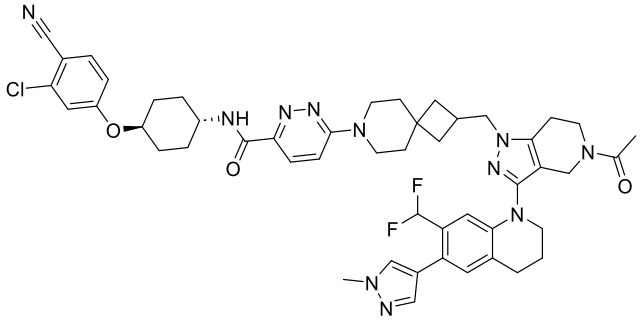
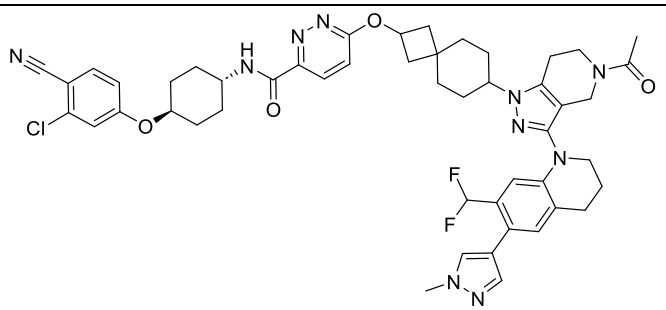
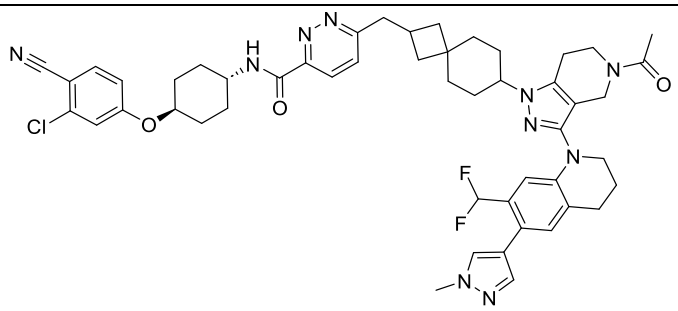
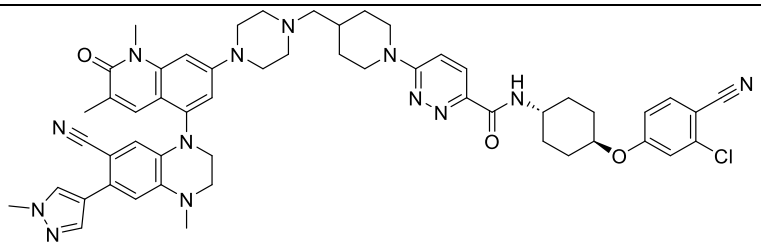
Compuesto	Estructura
104	
105	
106	
107	
108	

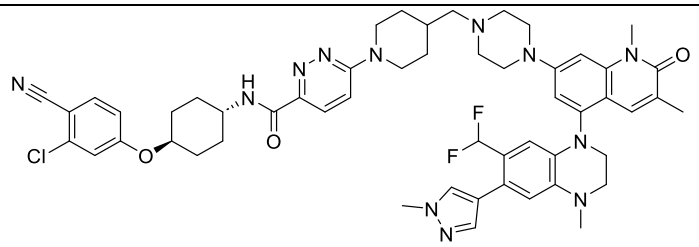
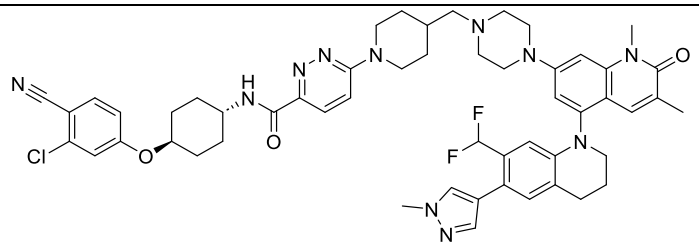
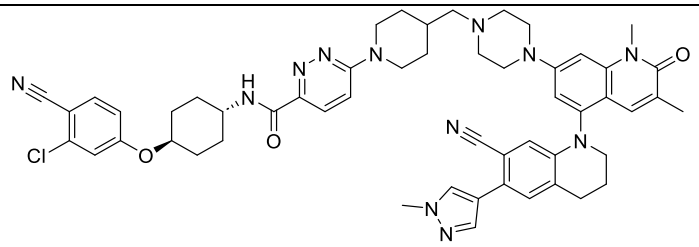
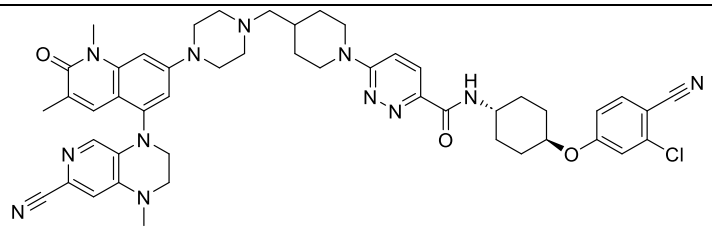
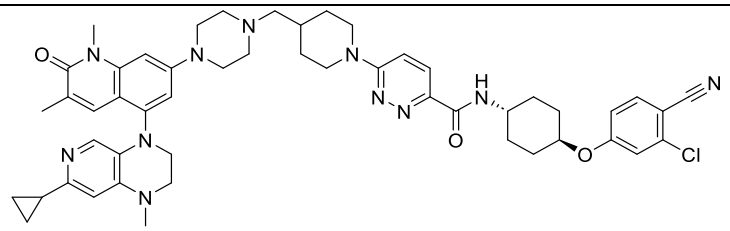
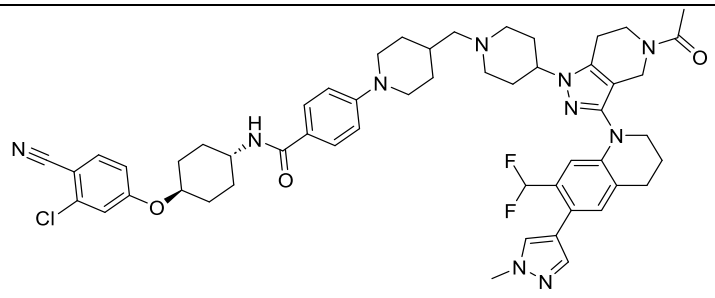
Compuesto	Estructura
109	
110	
111	
112	
113	

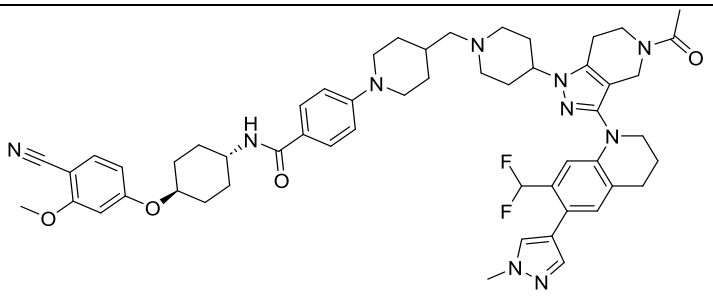
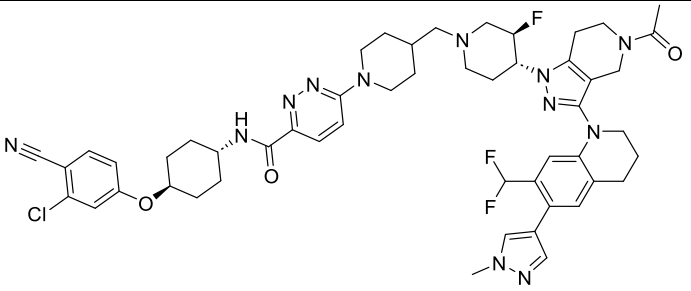
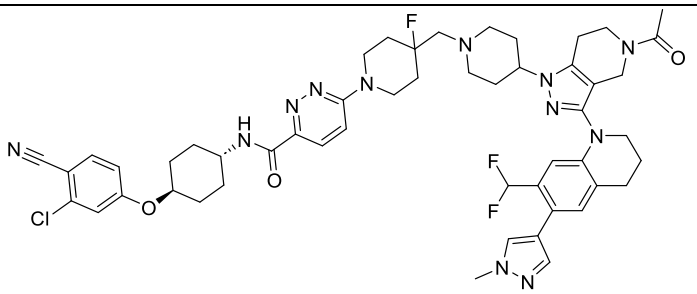
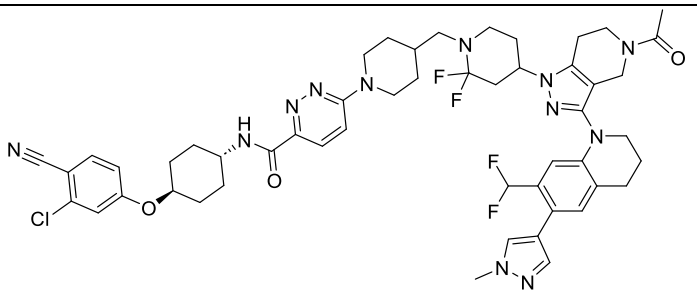
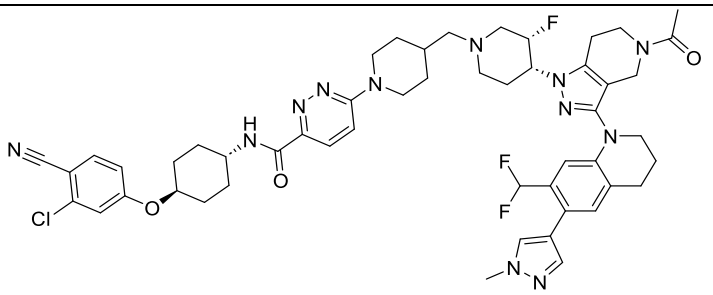
Compuesto	Estructura
114	
115	
116	
117	
118	

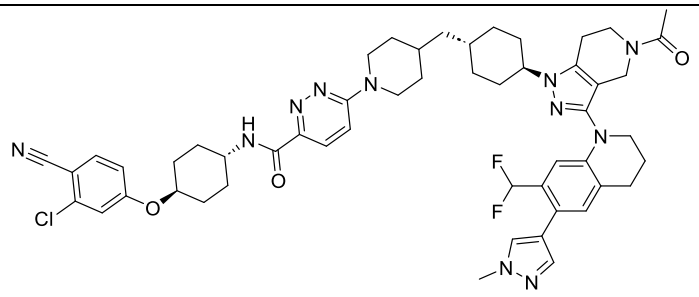
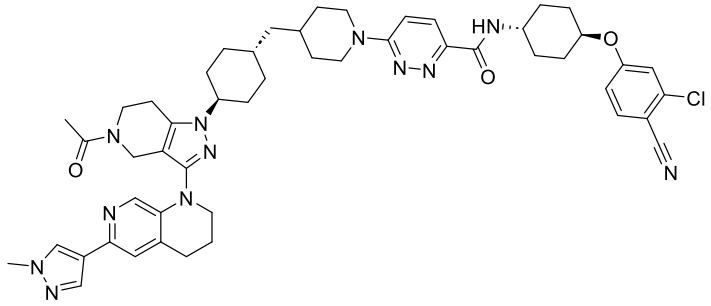
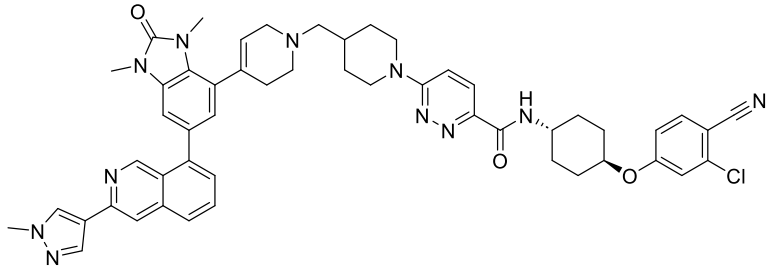
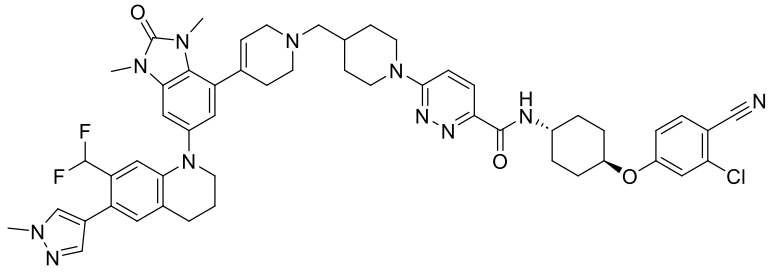
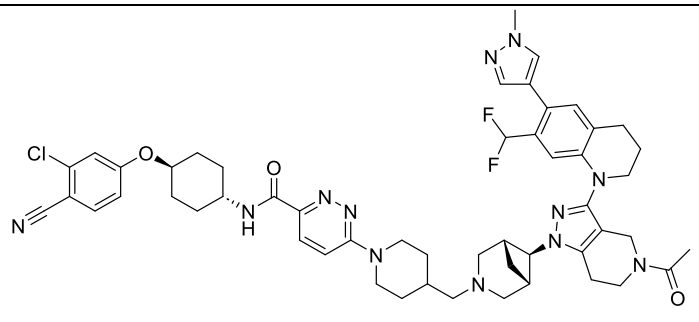
Compuesto	Estructura
119	
120	
121	
122	
123	

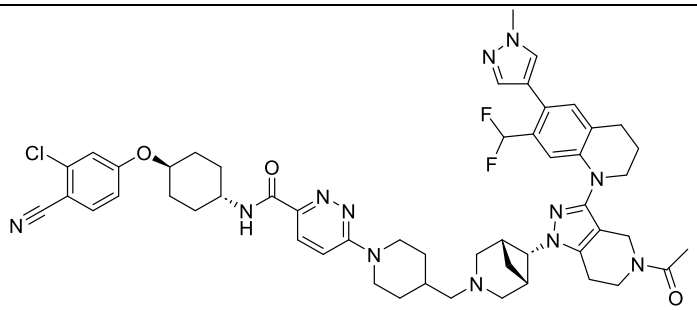
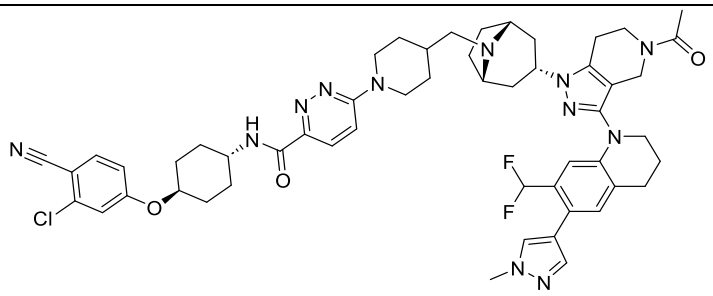
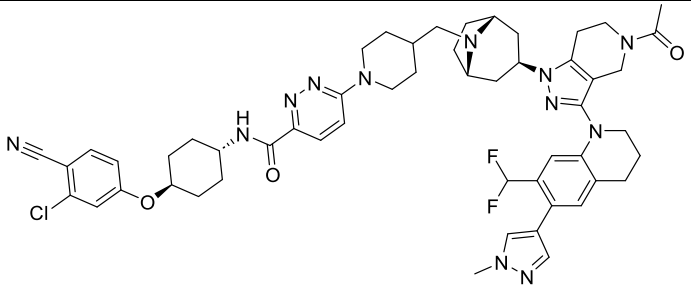
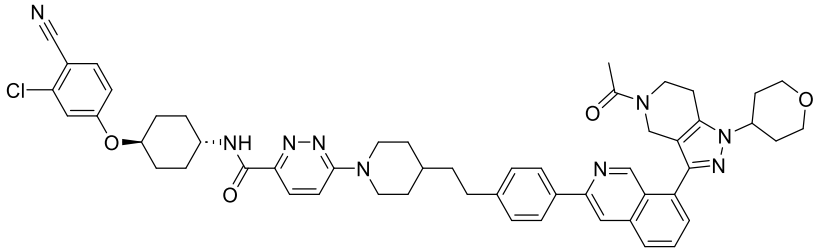
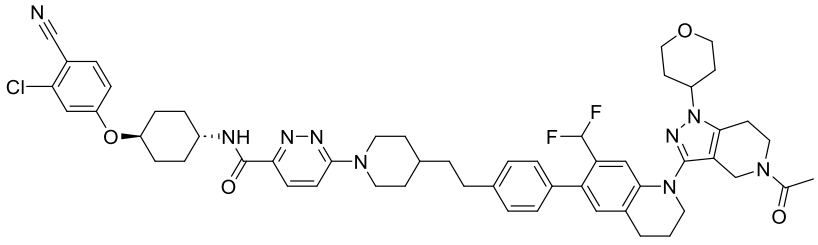
Compuesto	Estructura
124	
125	
126	
127	
128	

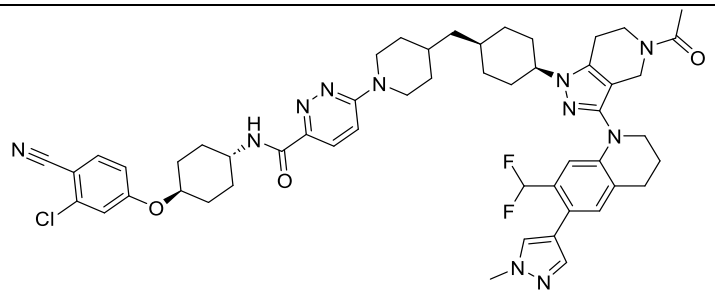
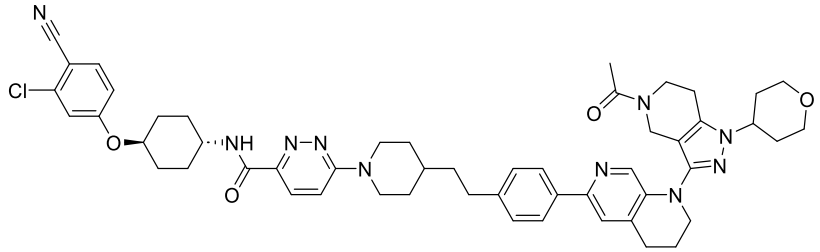
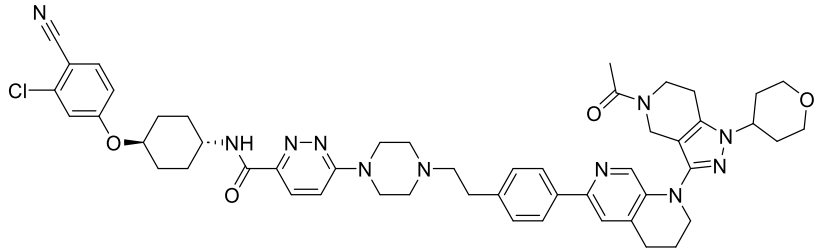
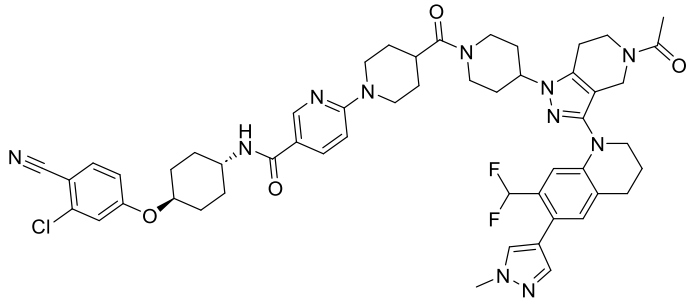
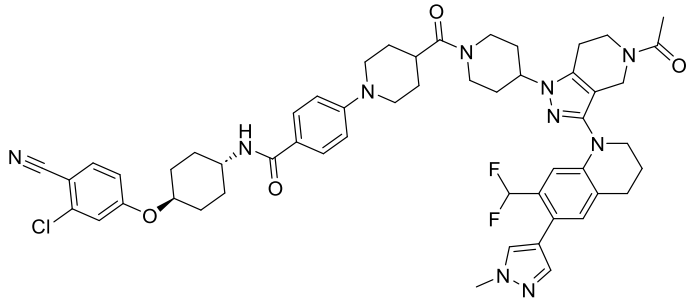
Compuesto	Estructura
129	
130	
131	
132	
133	

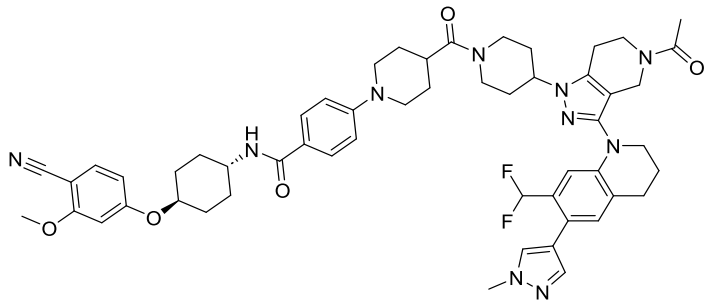
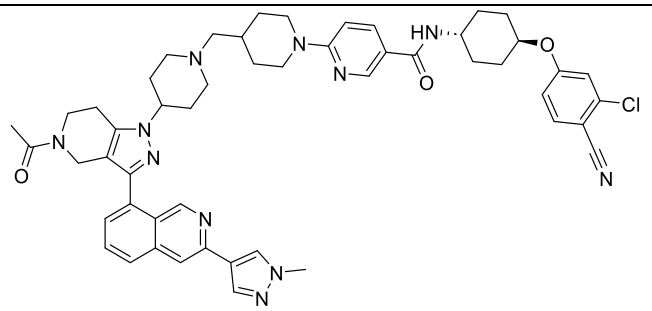
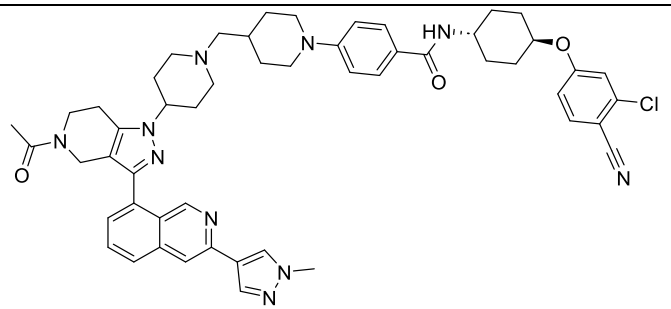
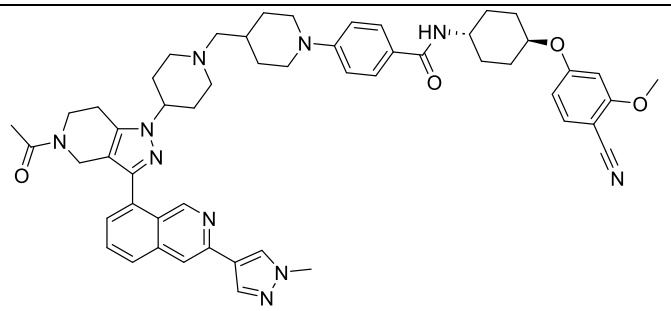
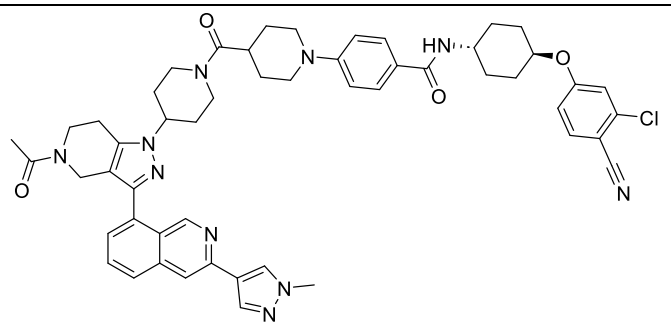
Compuesto	Estructura
134	
135	
136	
137	
138	
139	

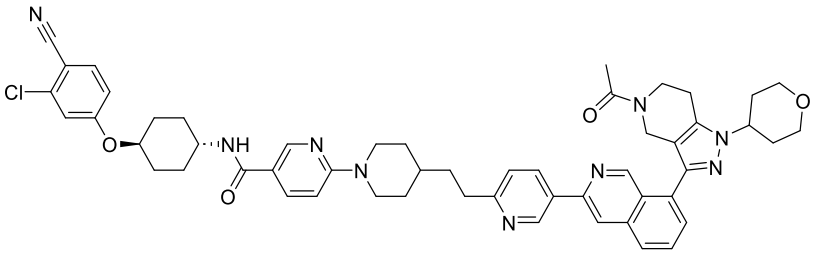
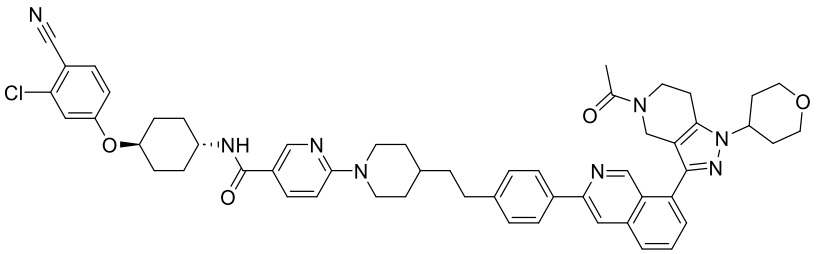
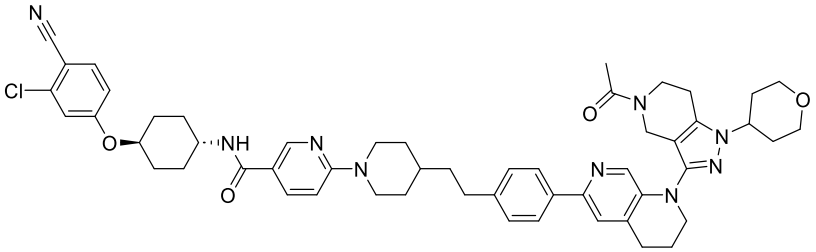
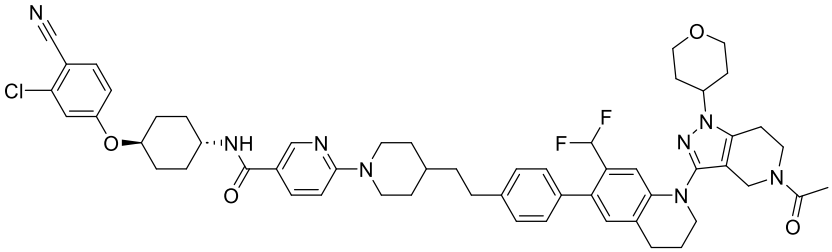
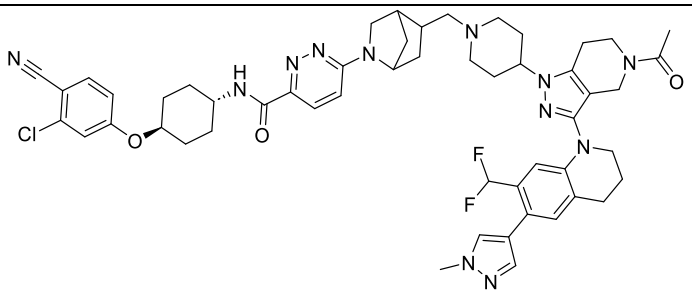
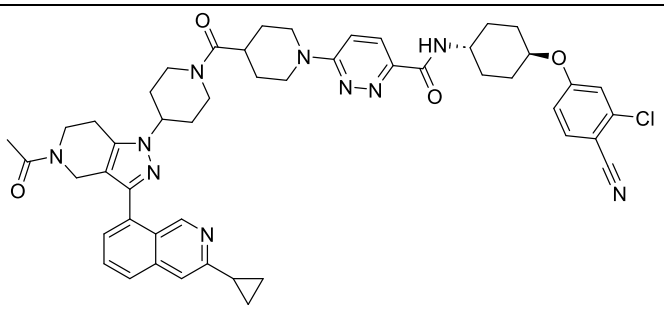
Compuesto	Estructura
140	
141	
142	
143	
144	

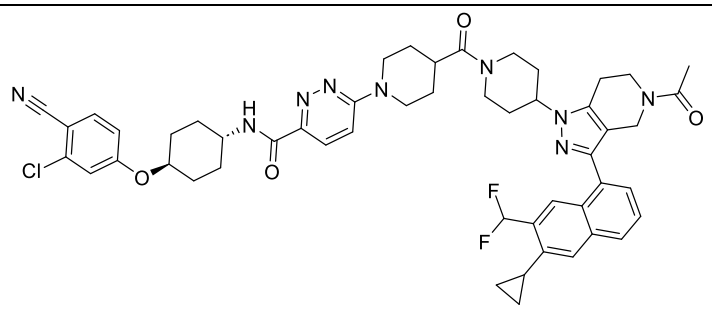
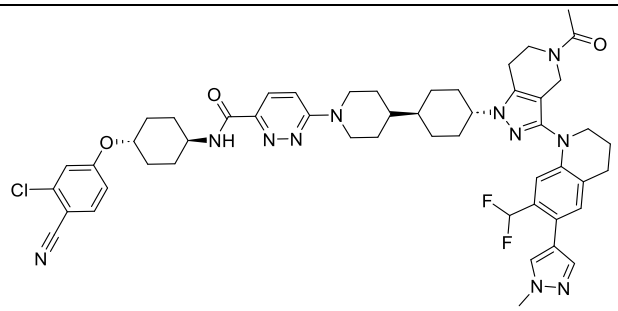
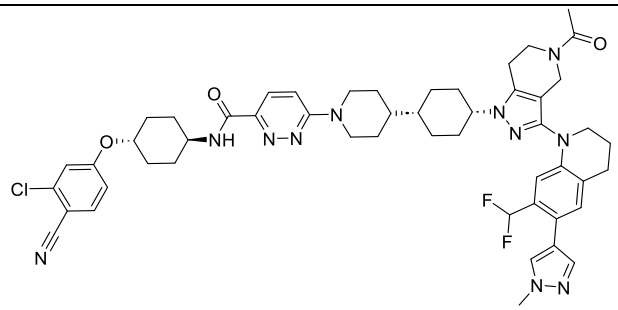
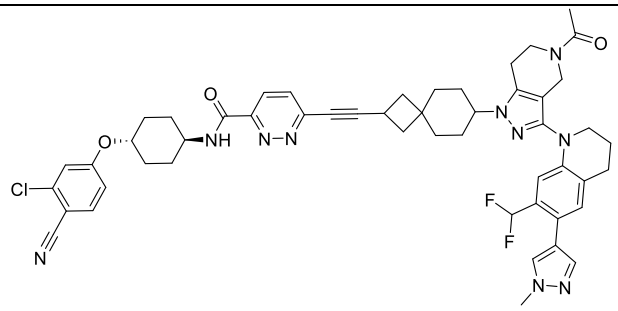
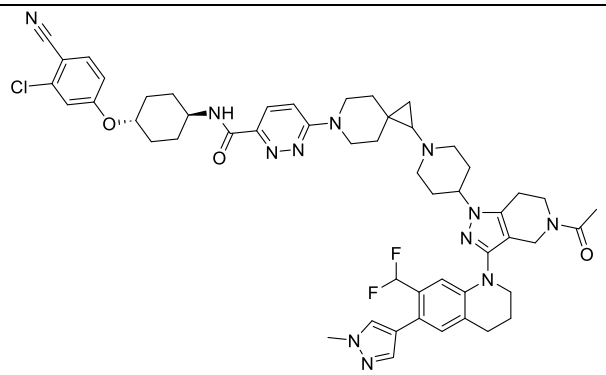
Compuesto	Estructura
145	
146	
147	
148	
149	

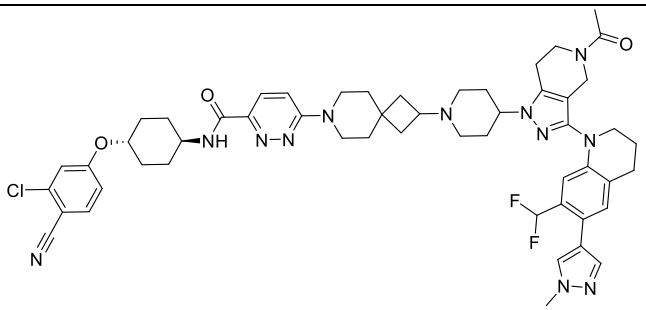
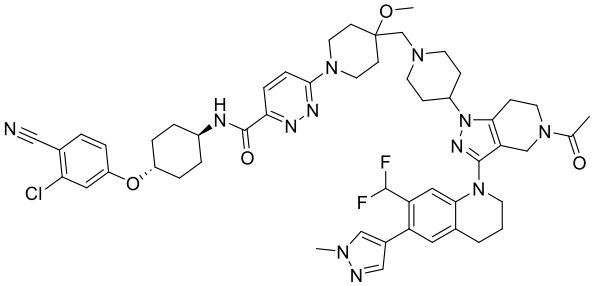
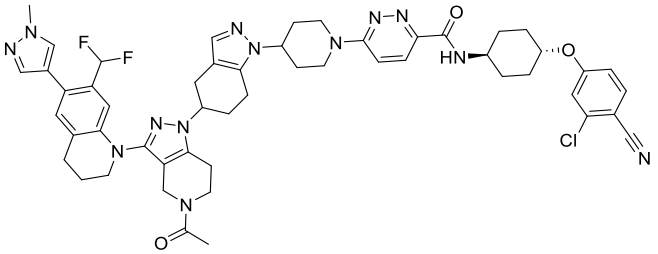
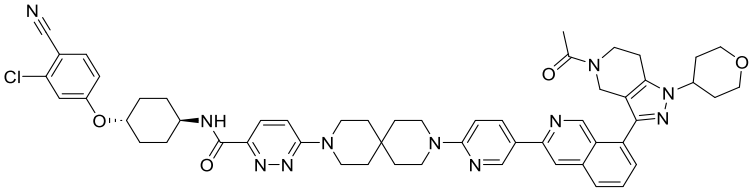
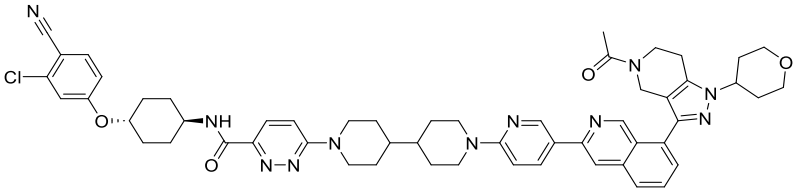
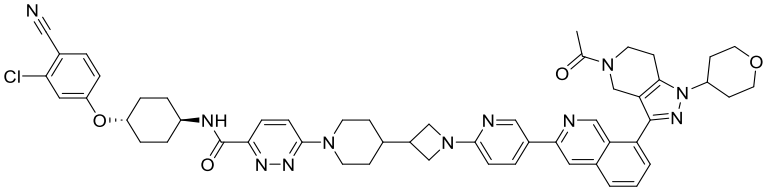
Compuesto	Estructura
150	
151	
152	
153	
154	

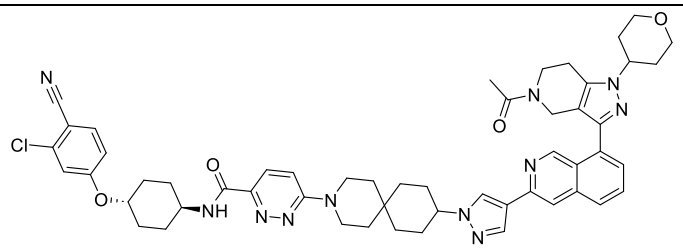
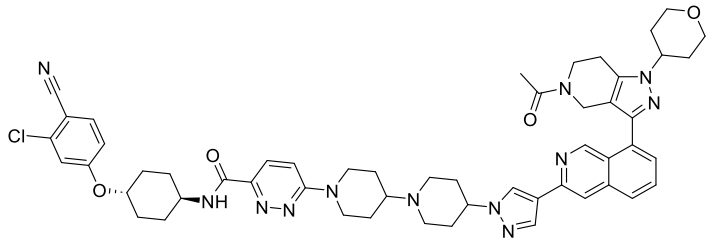
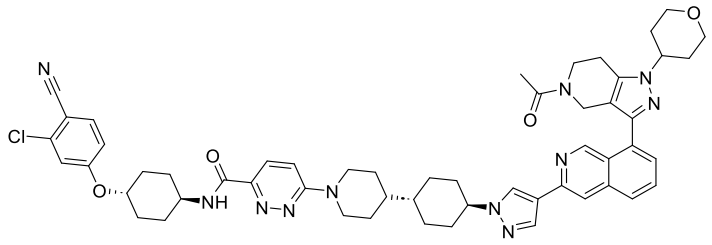
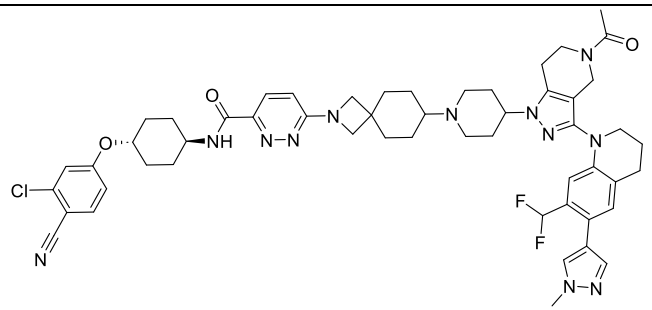
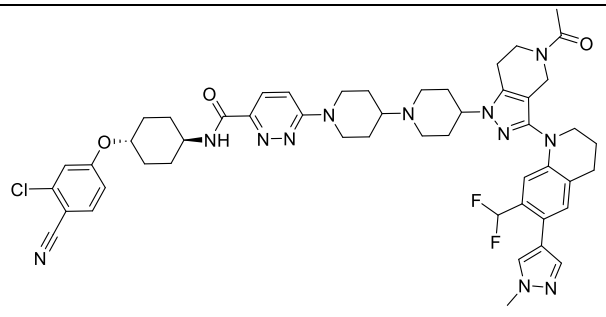
Compuesto	Estructura
155	
156	
157	
158	
159	

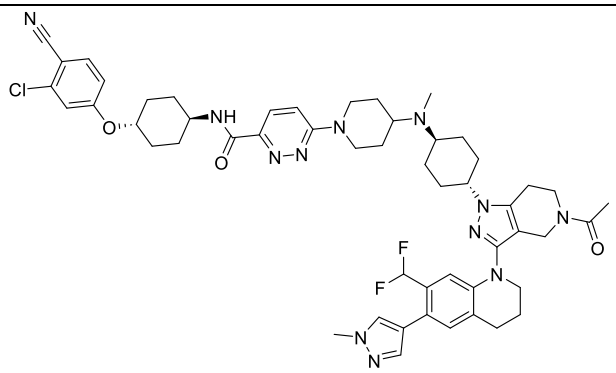
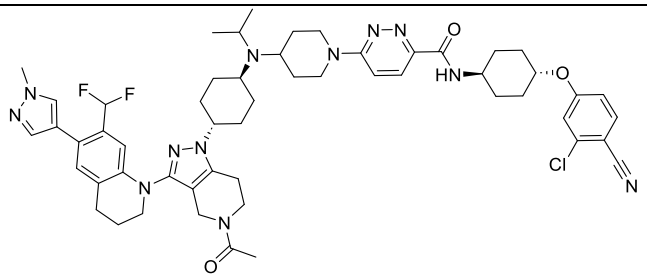
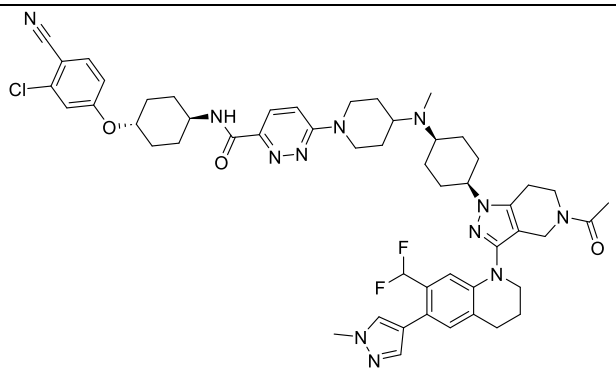
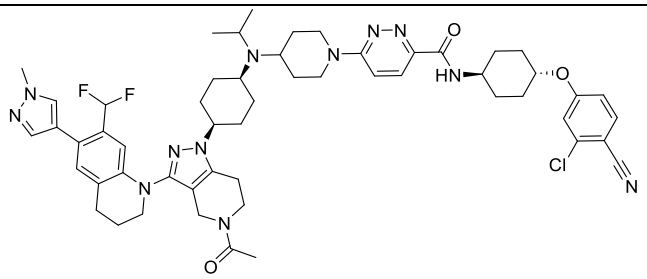
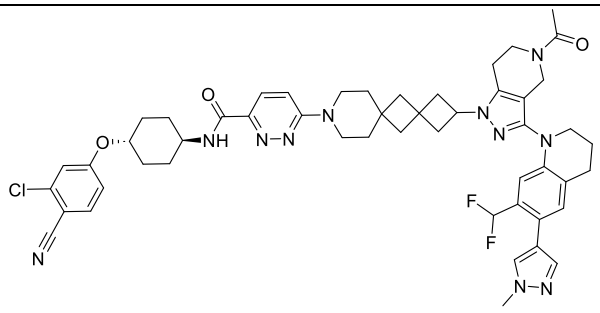
Compuesto	Estructura
160	
161	
162	
163	
164	

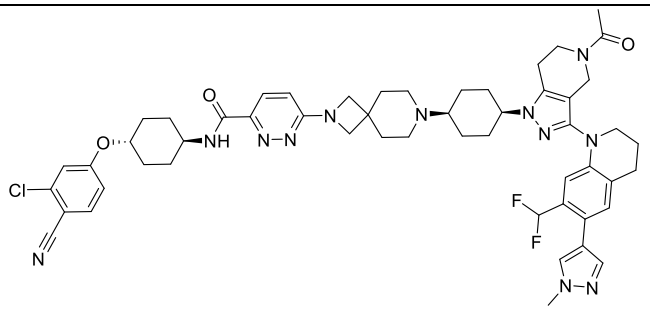
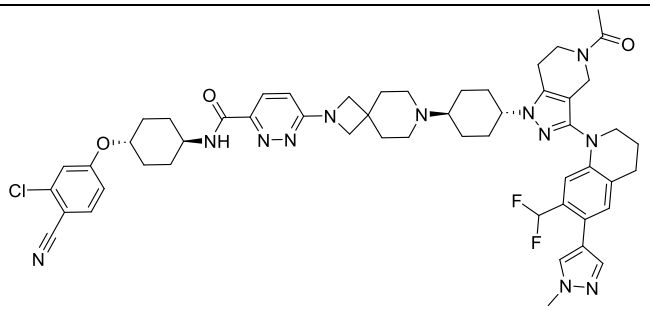
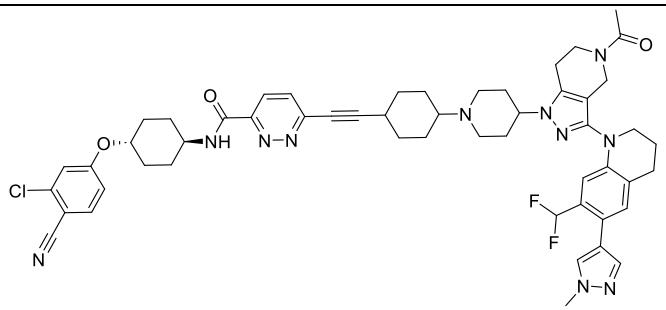
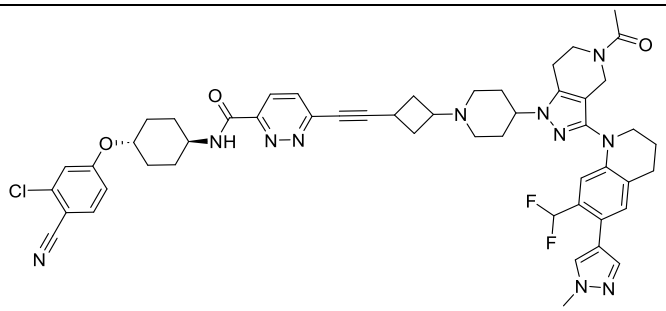
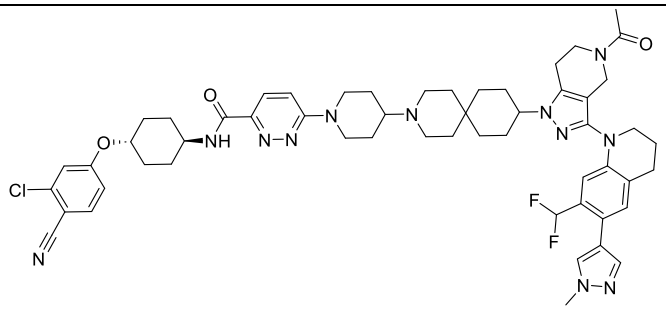
Compuesto	Estructura
165	
166	
167	
168	
169	
170	

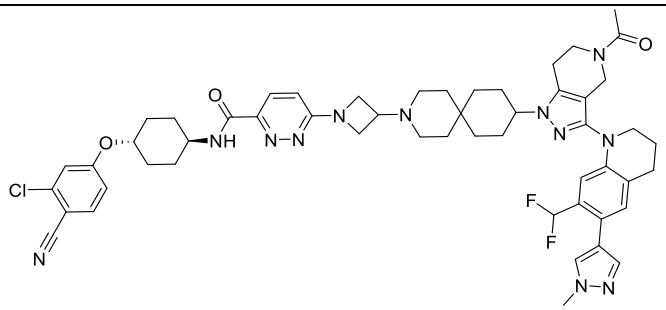
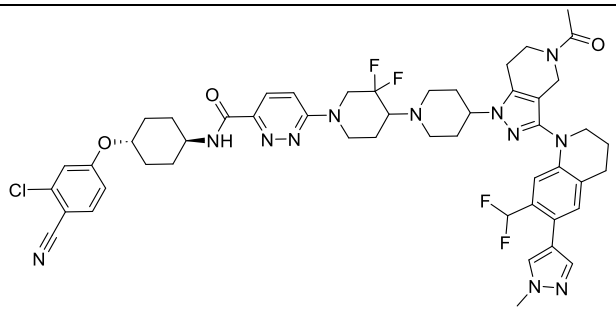
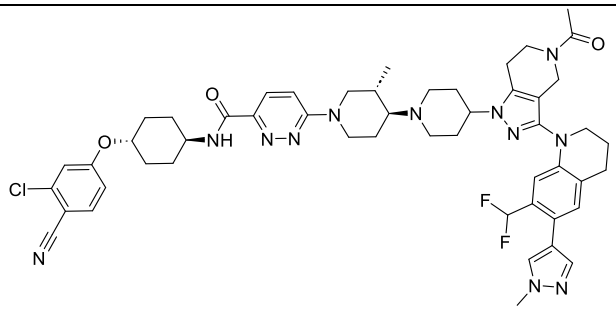
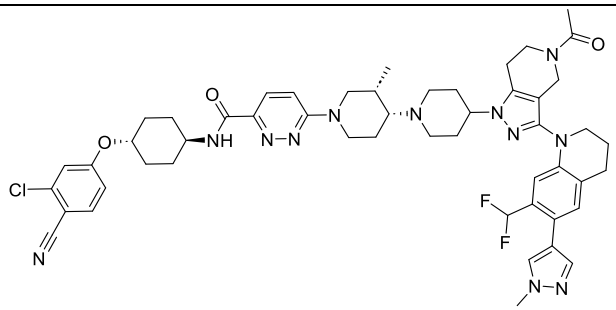
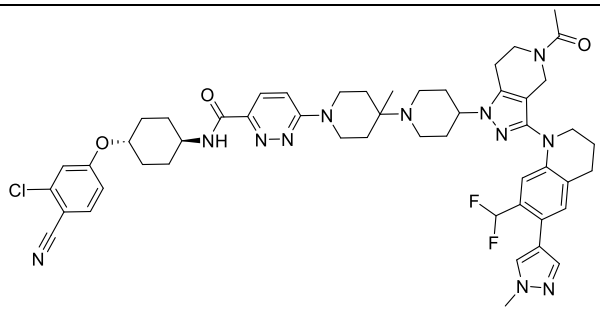
Compuesto	Estructura
171	
172	
173	
174	
175	

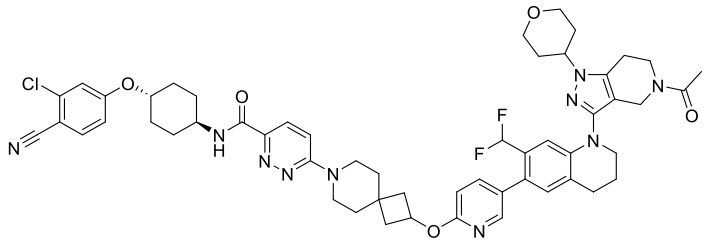
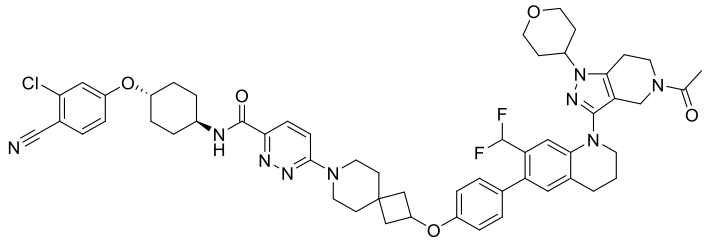
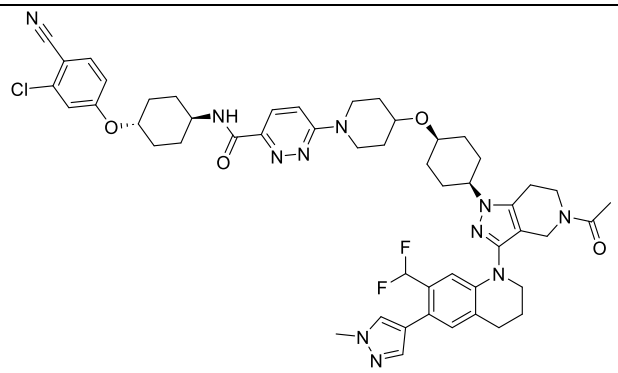
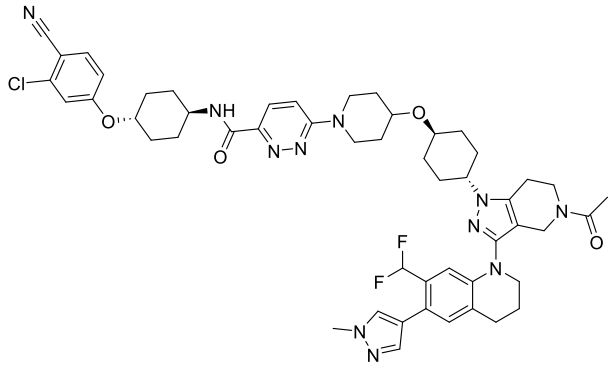
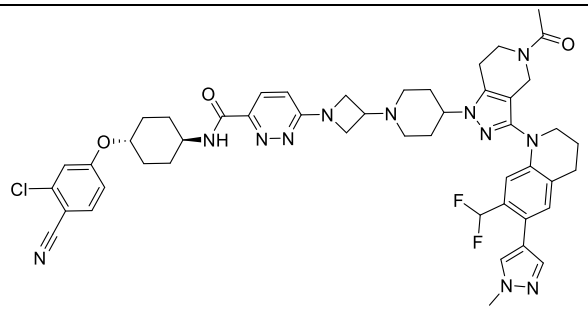
Compuesto	Estructura
176	
177	
178	
179	
180	
181	

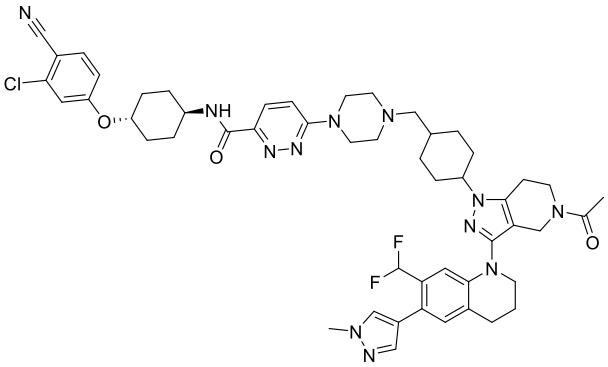
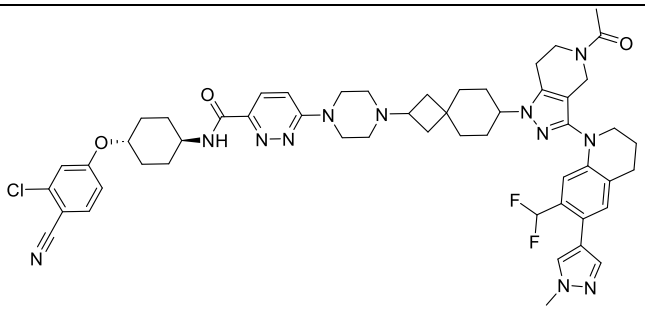
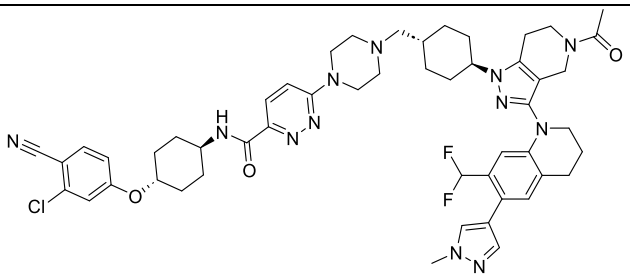
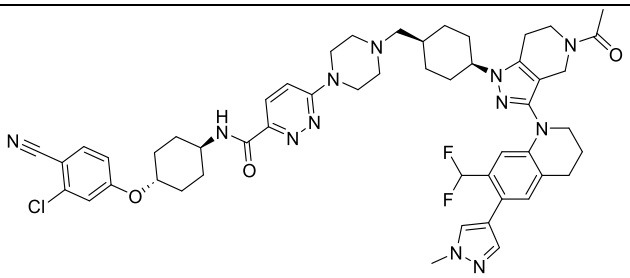
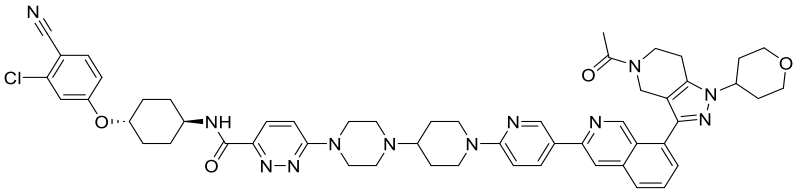
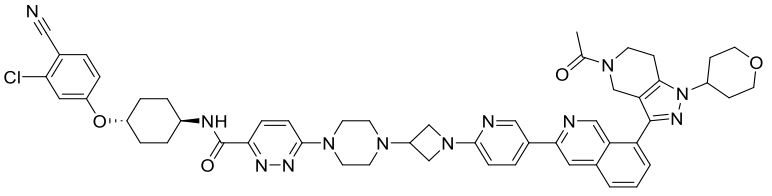
Compuesto	Estructura
182	
183	
184	
185	
186	

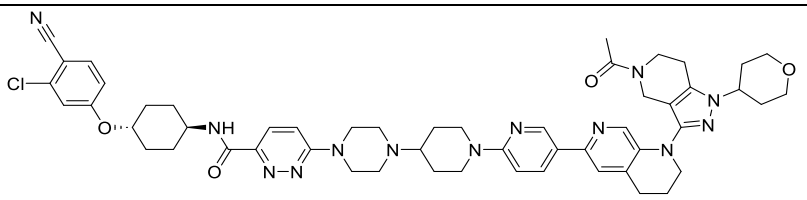
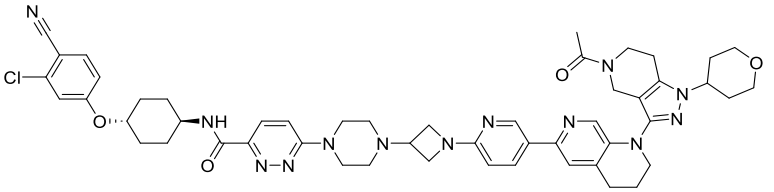
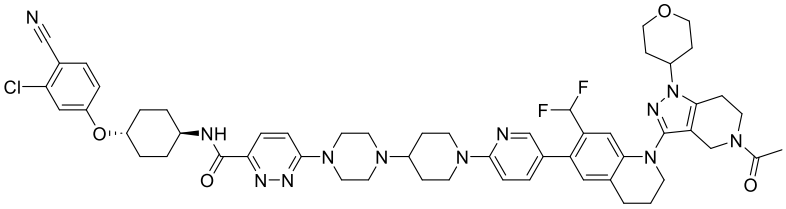
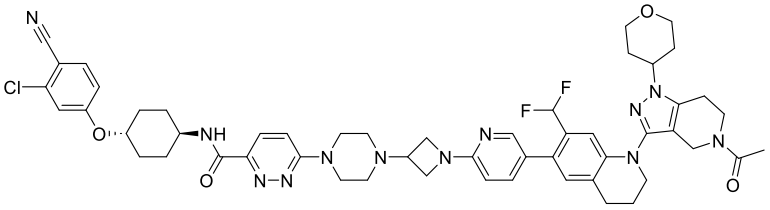
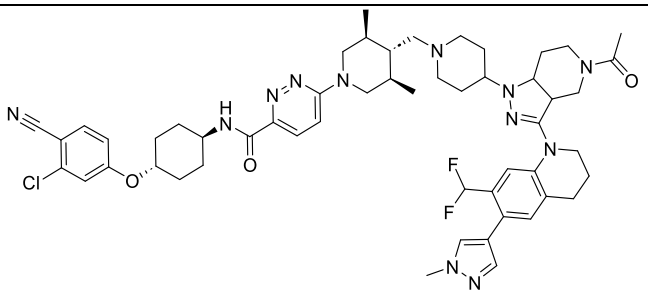
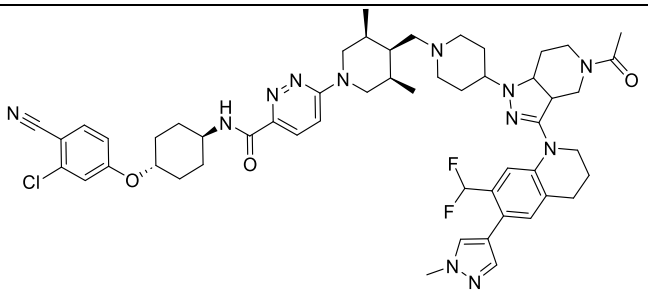
Compuesto	Estructura
187	
188	
189	
190	
191	

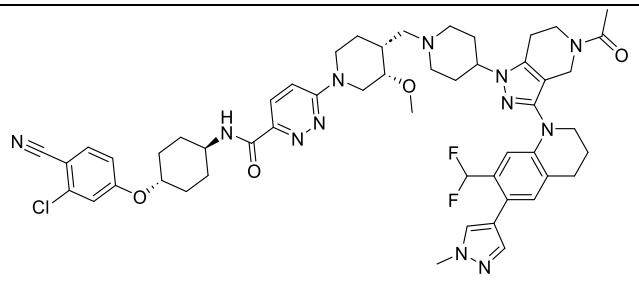
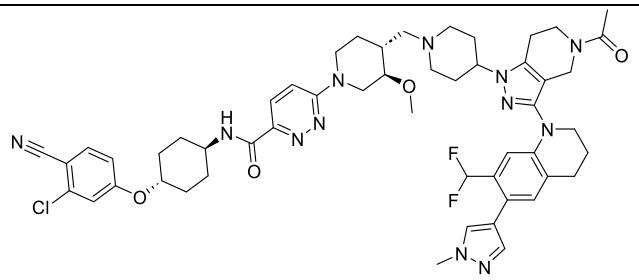
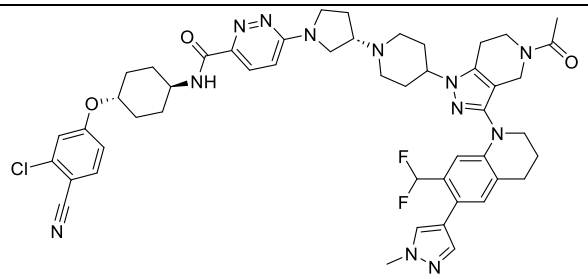
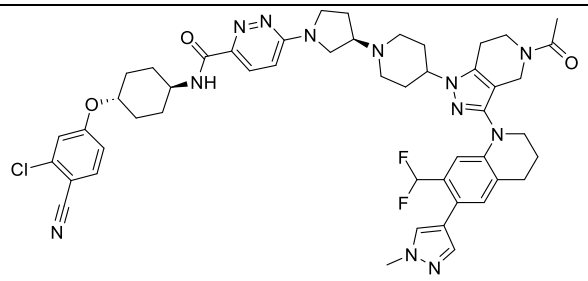
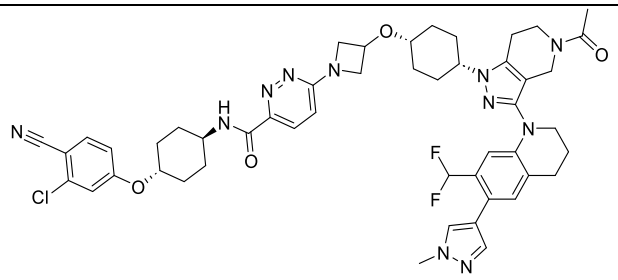
Compuesto	Estructura
192	
193	
194	
195	
196	

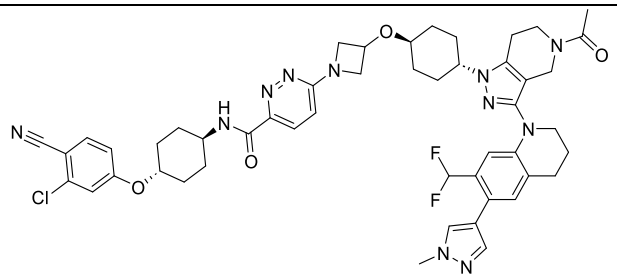
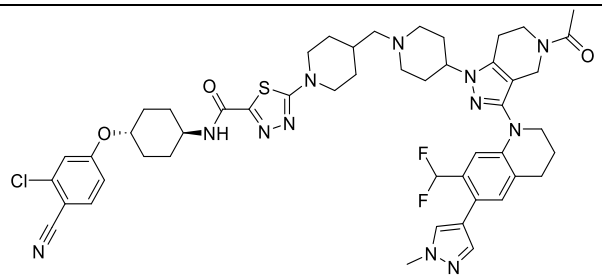
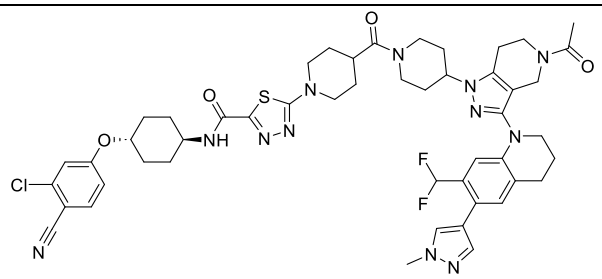
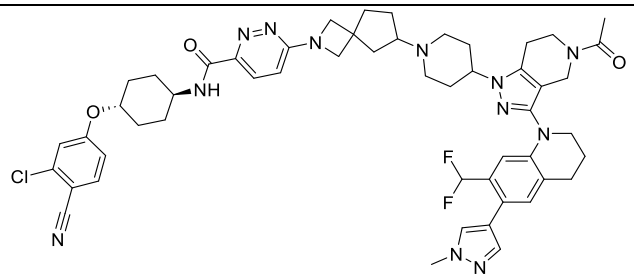
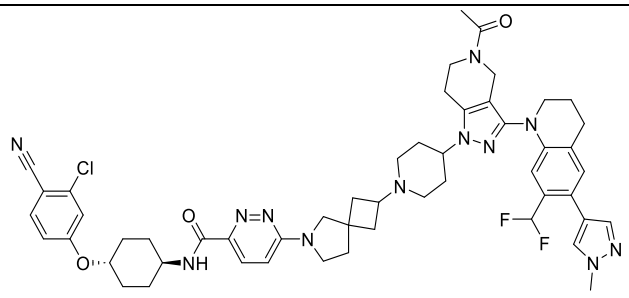
Compuesto	Estructura
197	
198	
199	
200	
201	

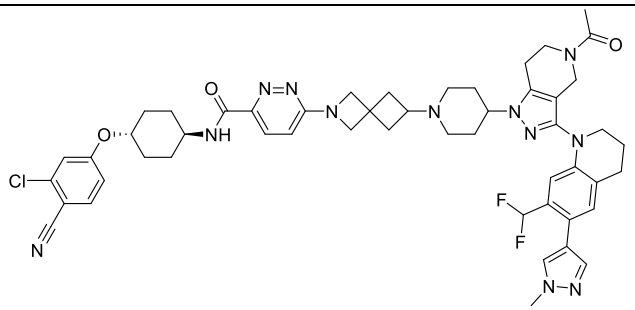
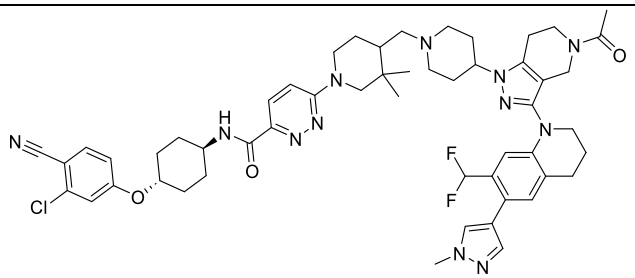
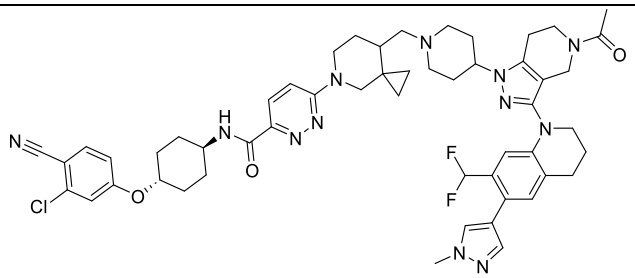
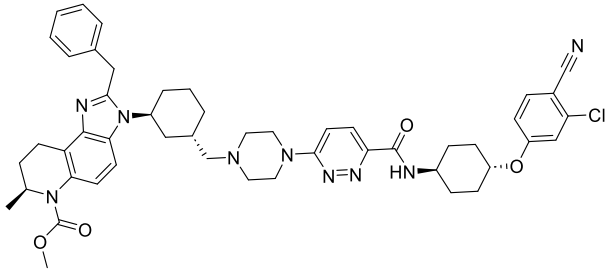
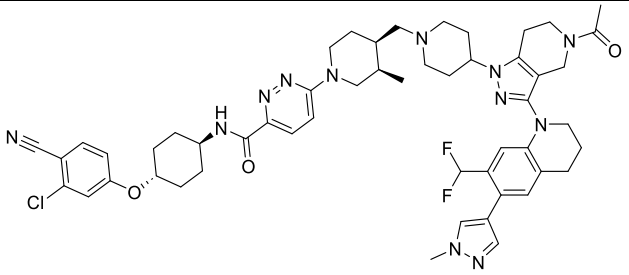
Compuesto	Estructura
202	
203	
204	
205	
206	

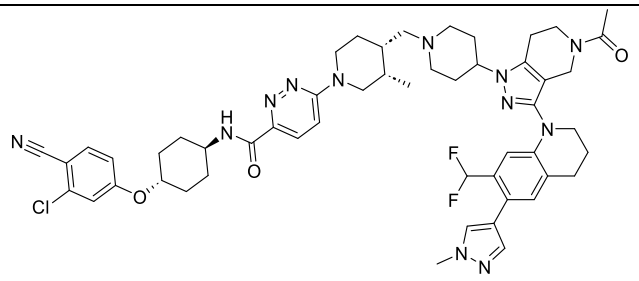
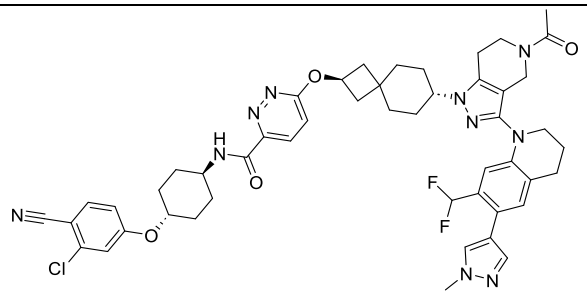
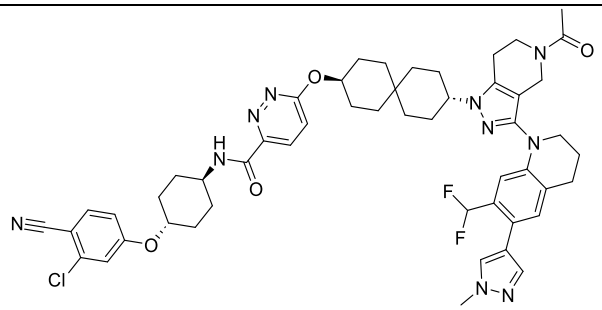
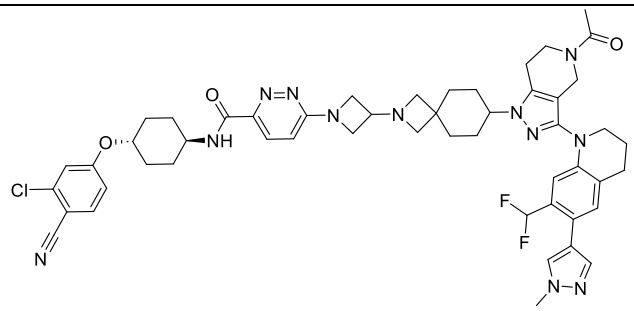
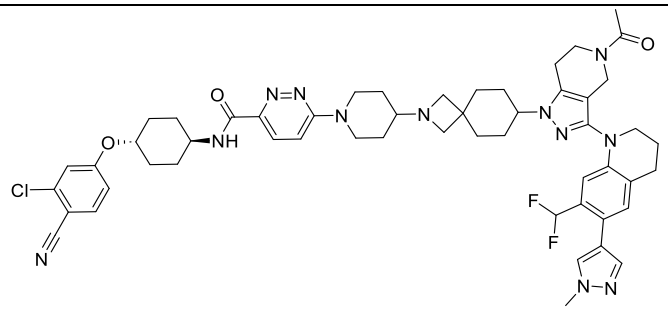
Compuesto	Estructura
207	
208	
209	
210	
211	
212	

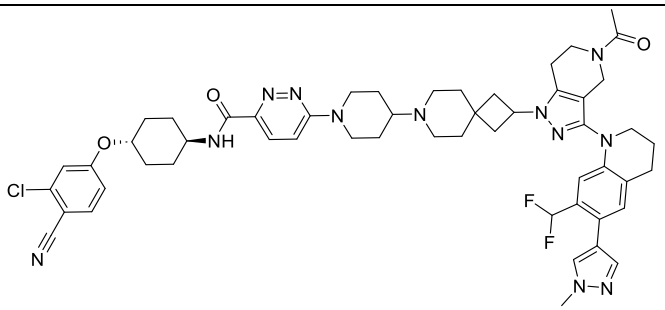
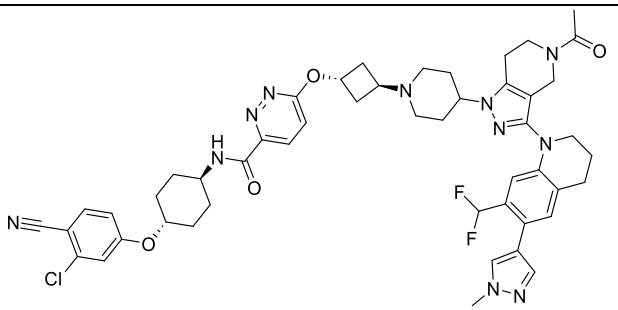
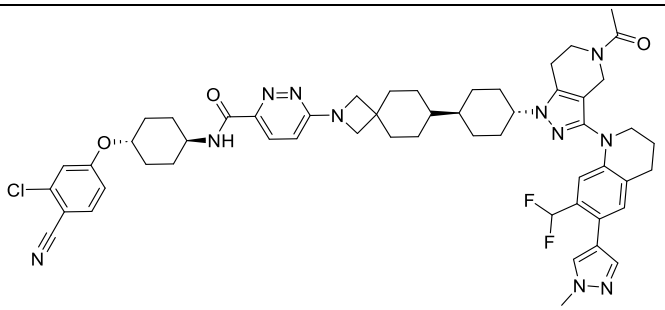
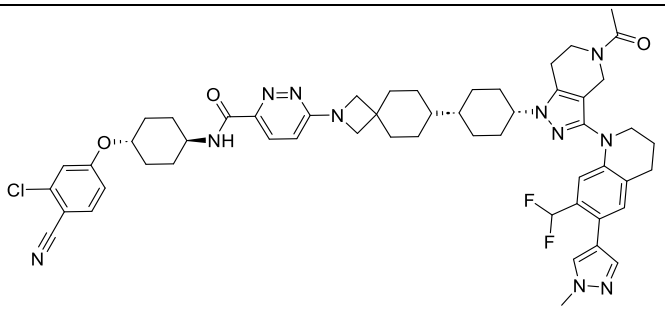
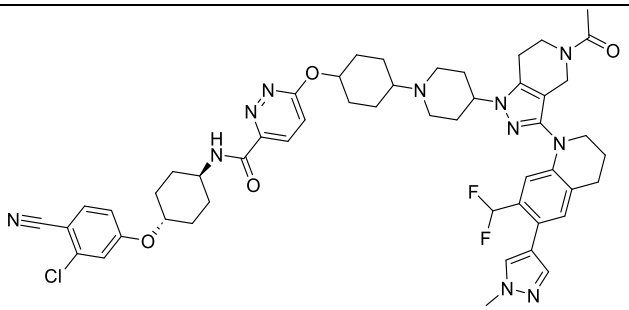
Compuesto	Estructura
213	
214	
215	
216	
217	
218	

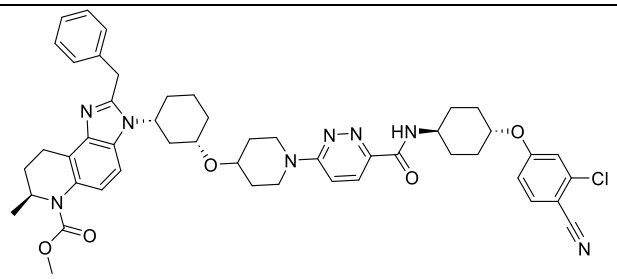
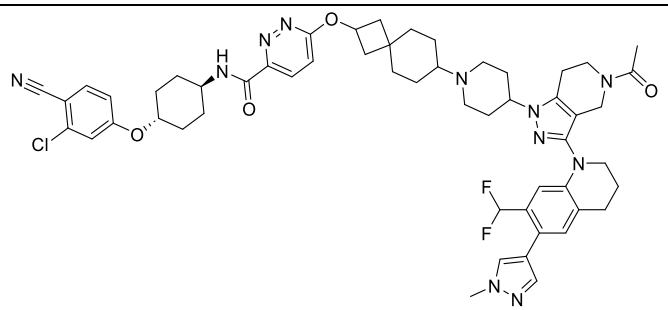
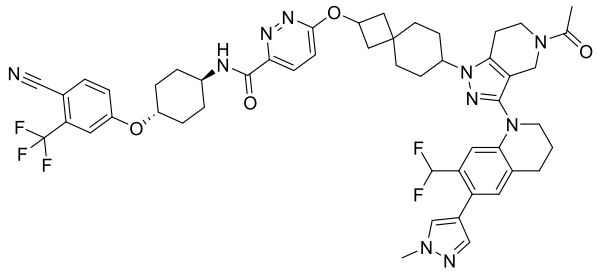
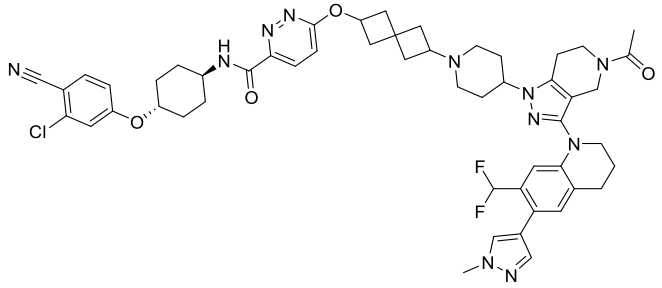
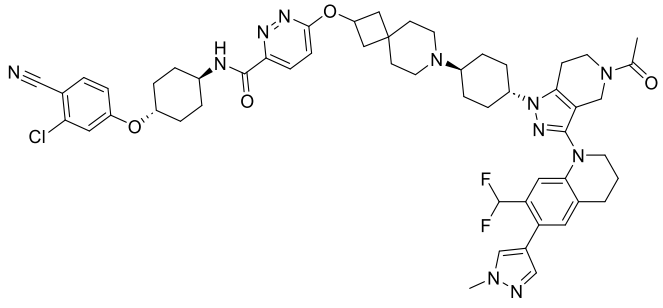
Compuesto	Estructura
219	
220	
221	
222	
223	

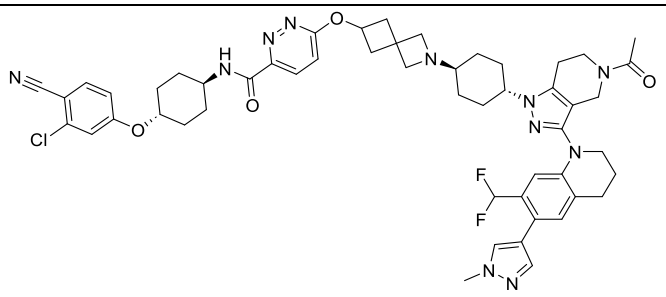
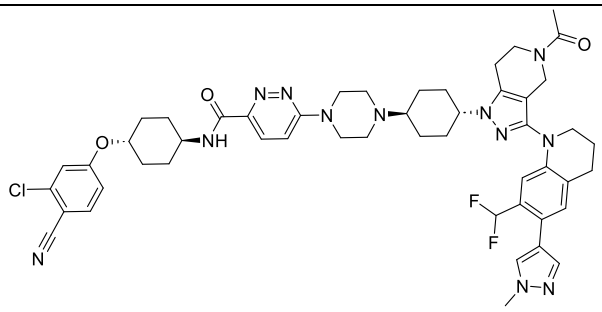
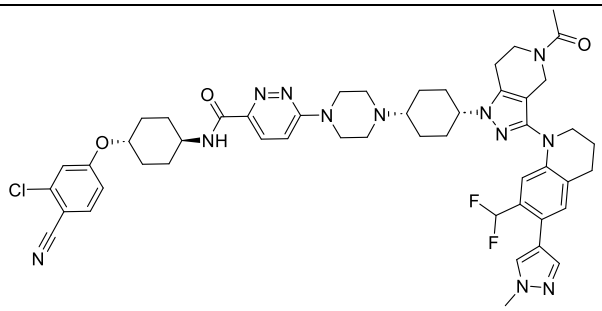
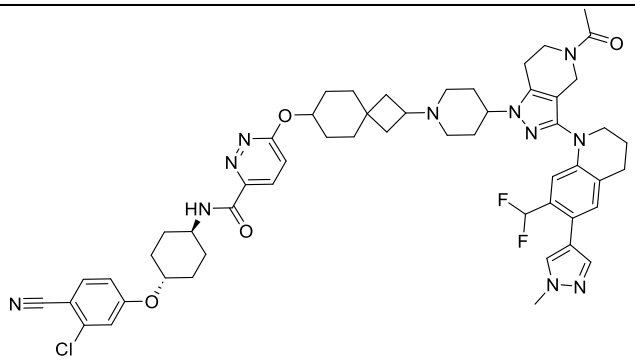
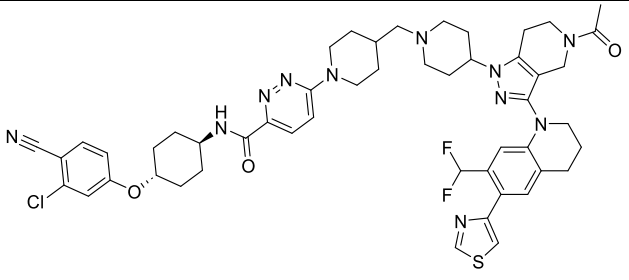
Compuesto	Estructura
224	
225	
226	
227	
228	

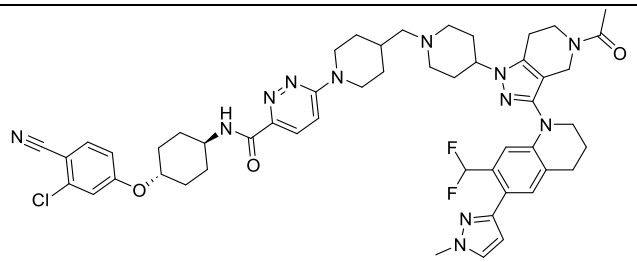
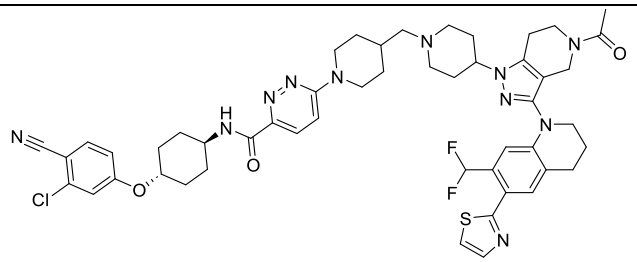
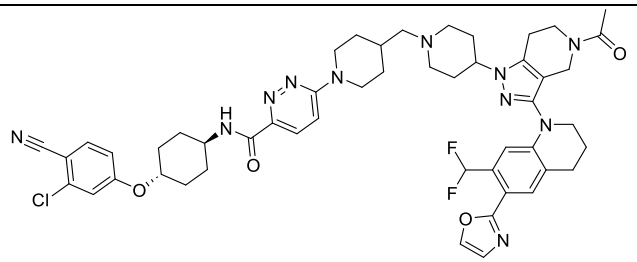
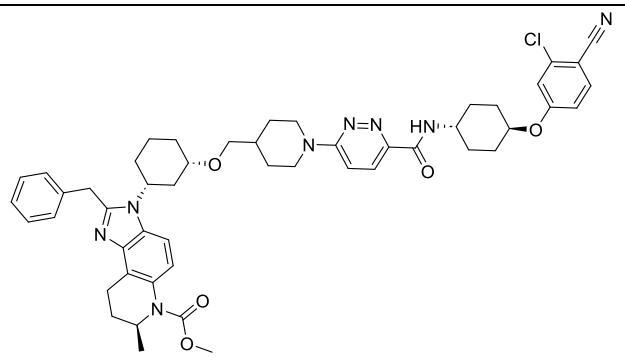
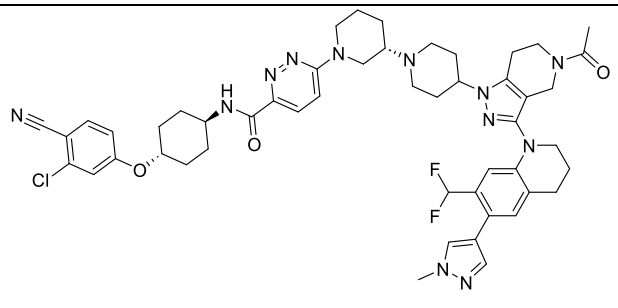
Compuesto	Estructura
229	
230	
231	
232	
233	

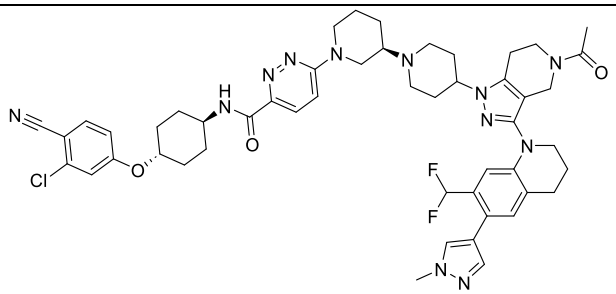
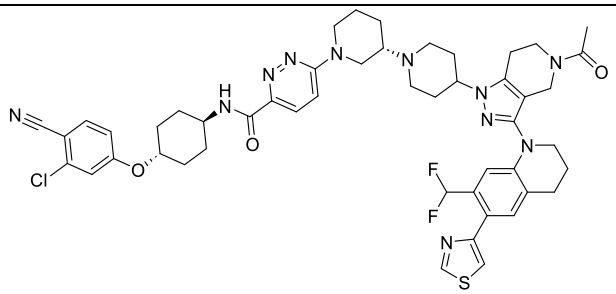
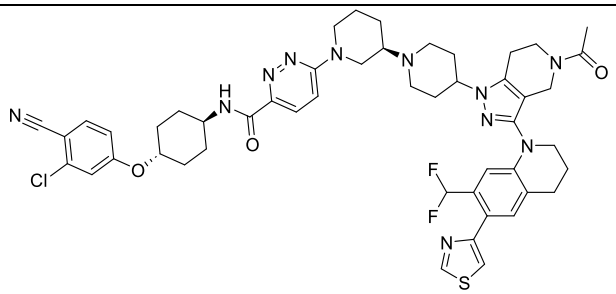
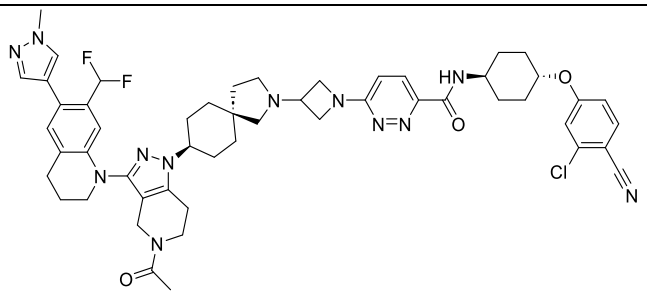
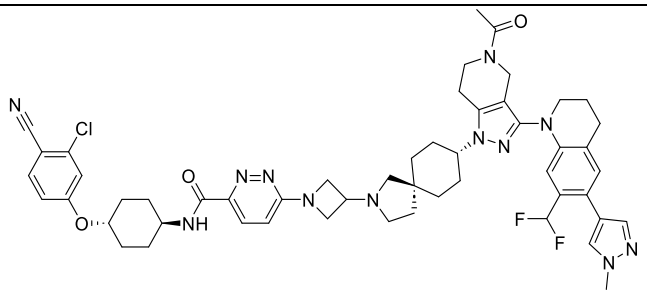
Compuesto	Estructura
234	
235	
236	
237	
238	

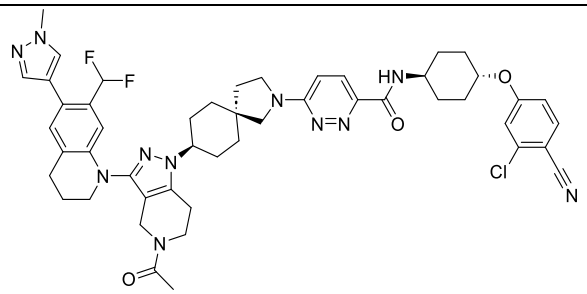
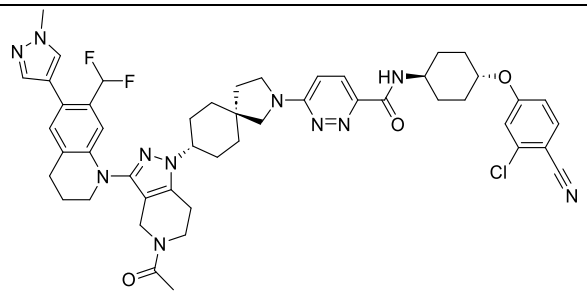
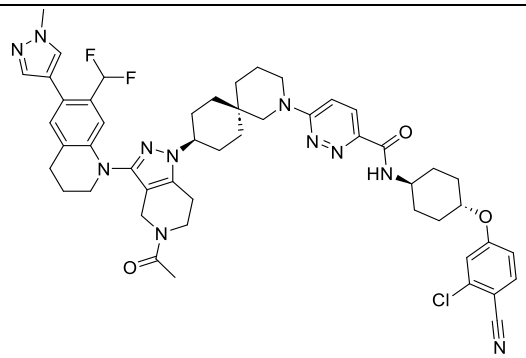
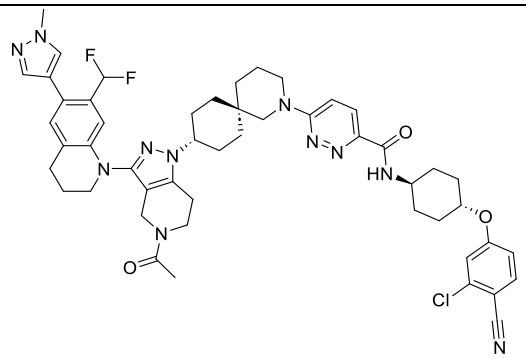
Compuesto	Estructura
239	
240	
241	
242	
243	

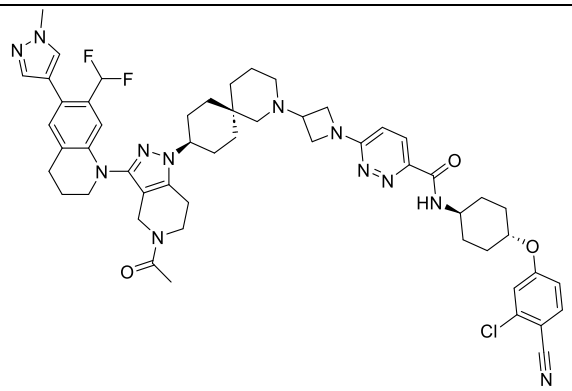
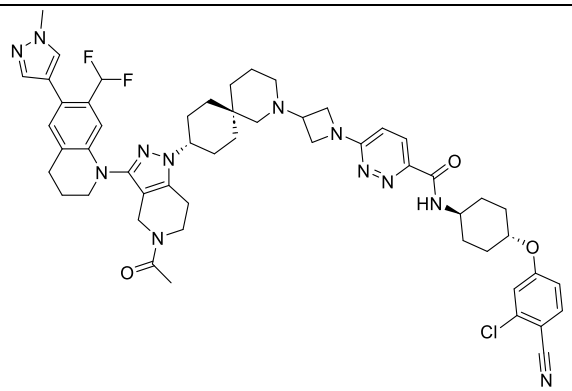
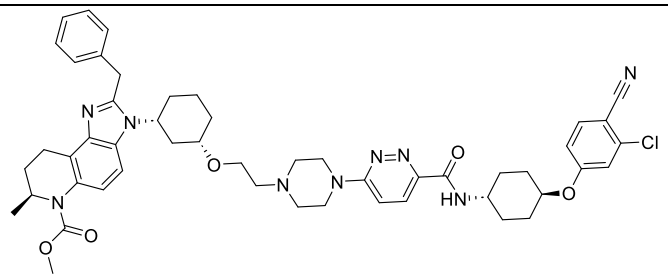
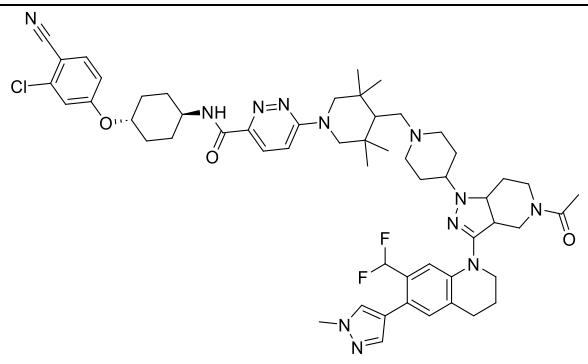
Compuesto	Estructura
244	
245	
246	
247	
248	

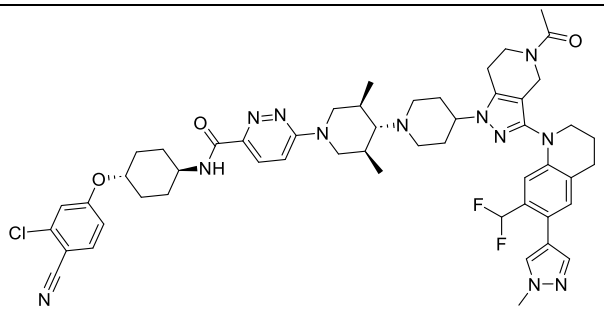
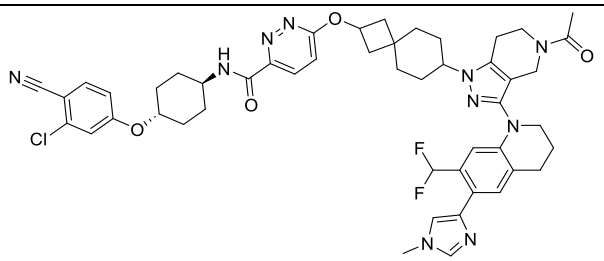
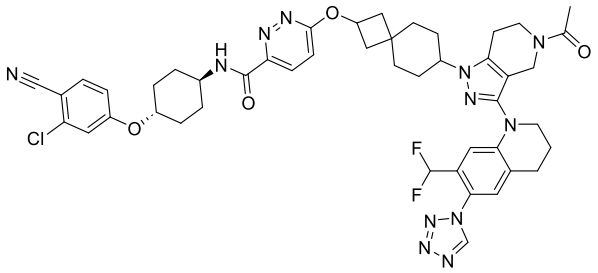
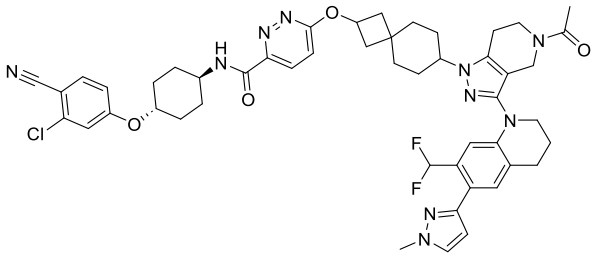
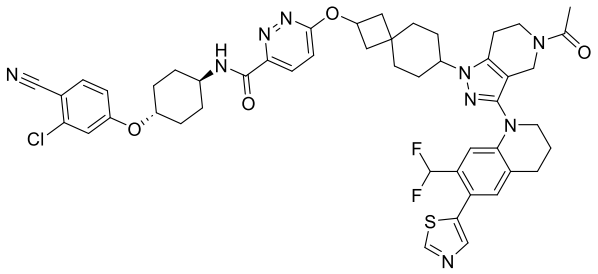
Compuesto	Estructura
249	
250	
251	
252	
253	

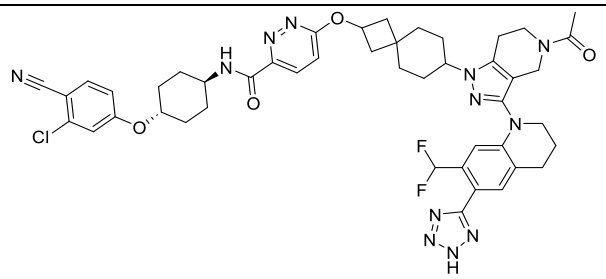
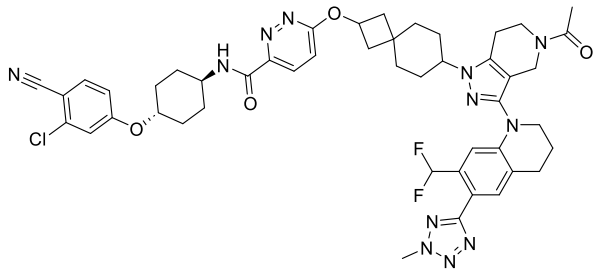
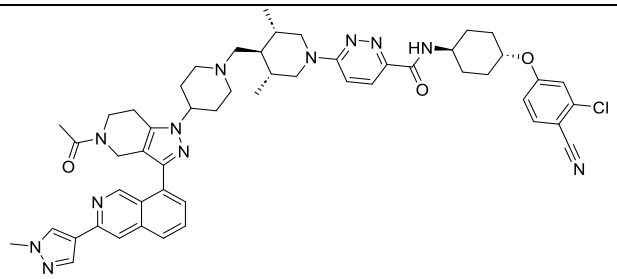
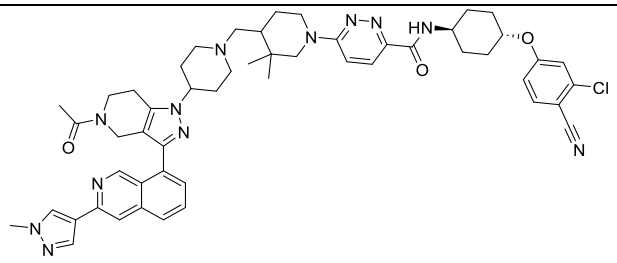
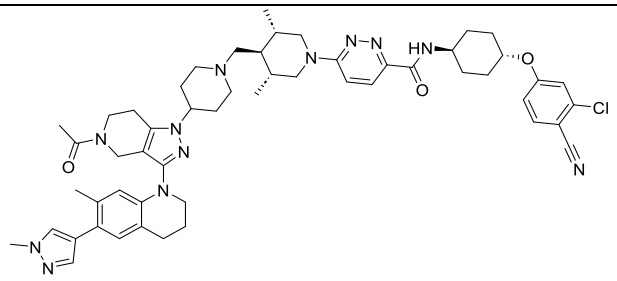
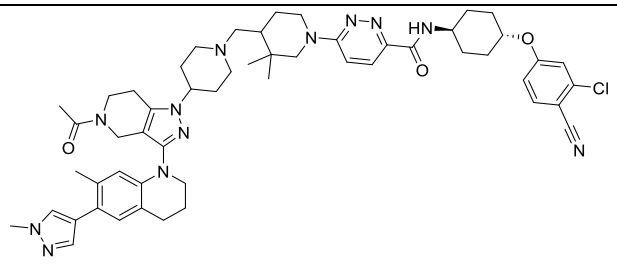
Compuesto	Estructura
254	
255	
256	
257	
258	

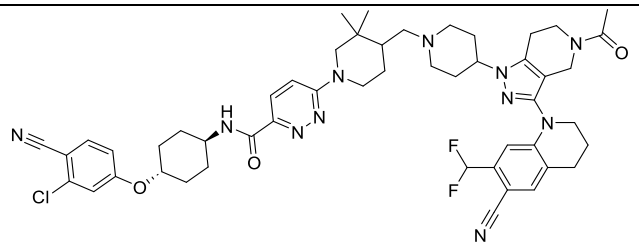
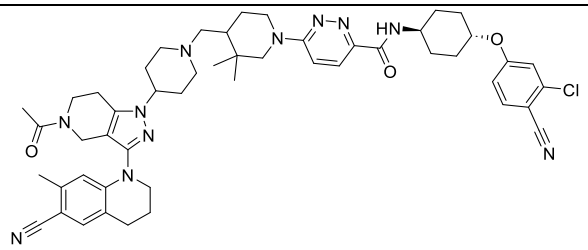
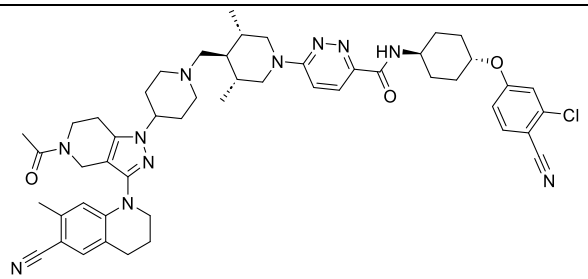
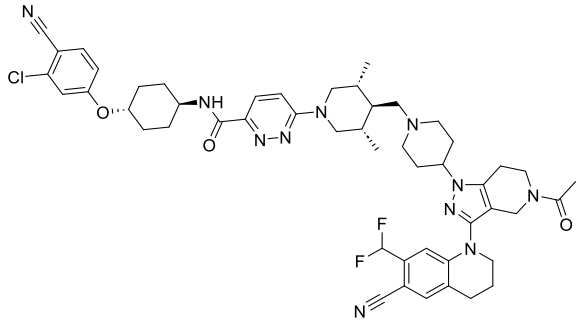
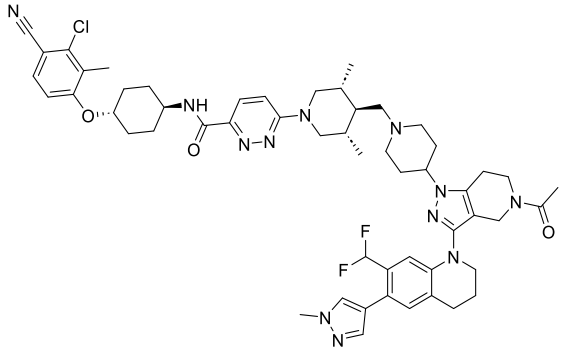
Compuesto	Estructura
259	
260	
261	
262	
263	

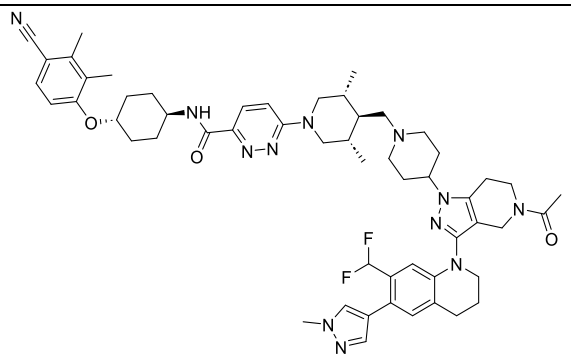
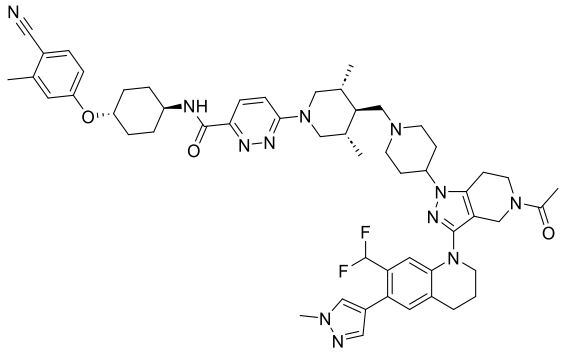
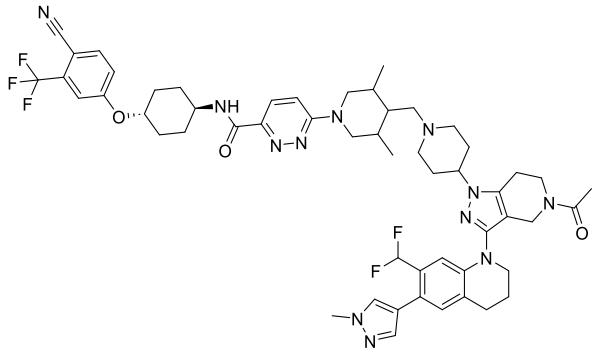
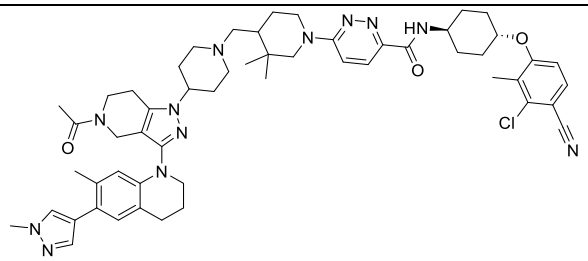
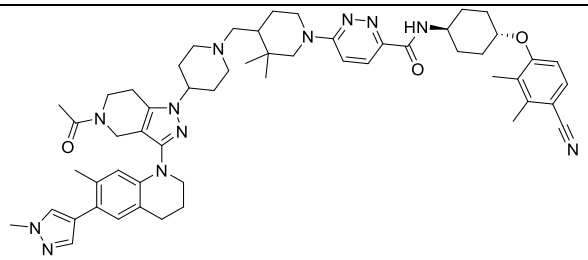
Compuesto	Estructura
264	
265	
266	
267	

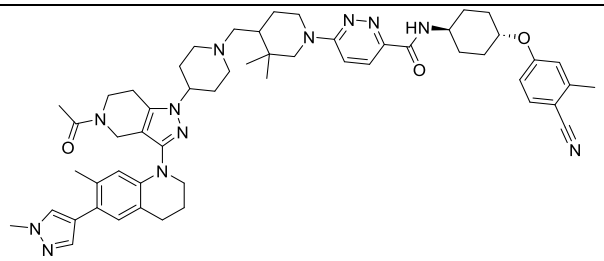
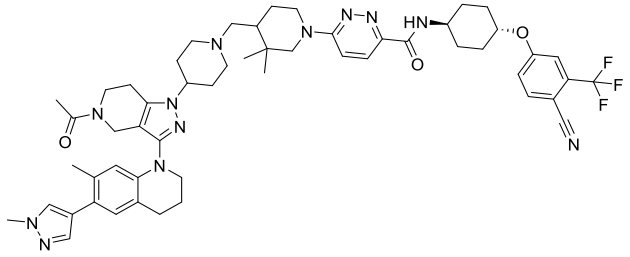
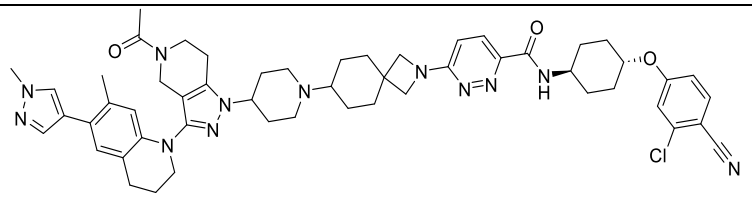
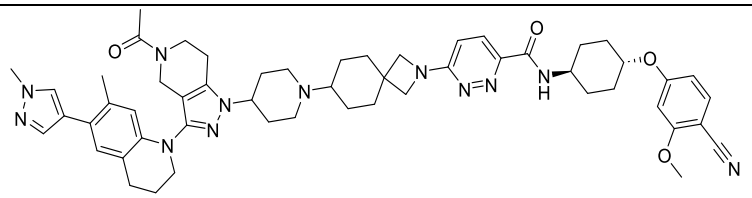
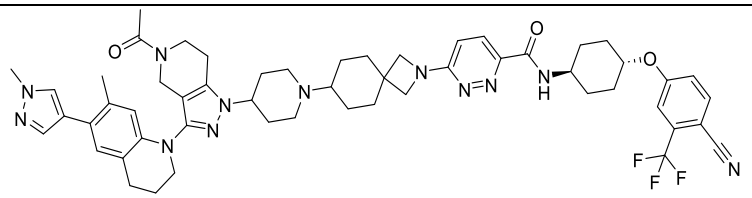
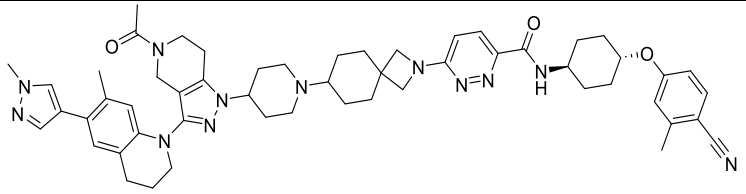
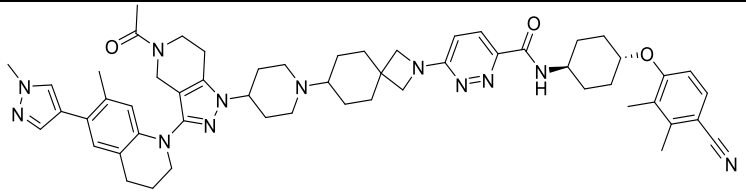
Compuesto	Estructura
268	
269	
270	
271	

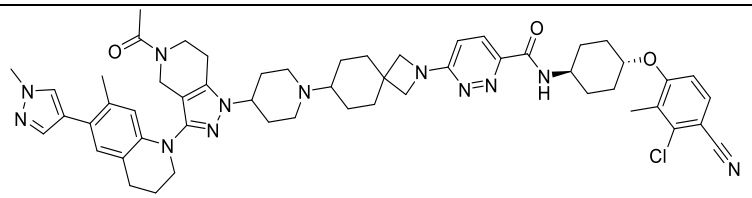
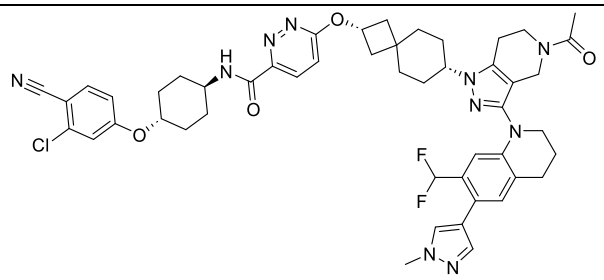
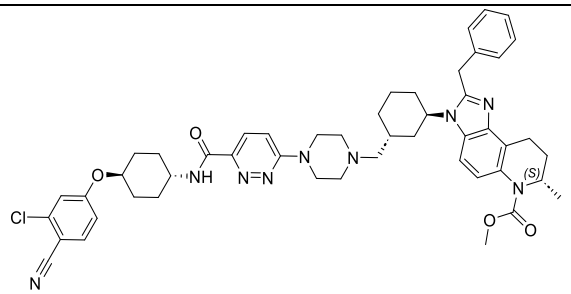
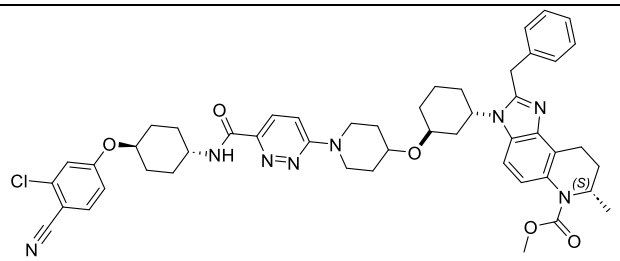
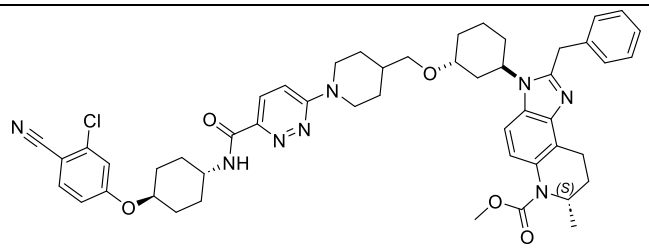
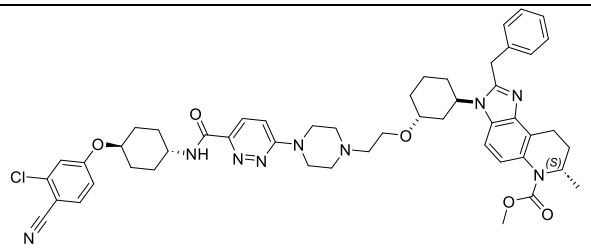
Compuesto	Estructura
272	
273	
274	
275	
276	

Compuesto	Estructura
277	
278	
279	
280	
281	
282	

Compuesto	Estructura
283	
284	
285	
286	
287	

Compuesto	Estructura
288	
289	
290	
291	
292	

Compuesto	Estructura
293	
294	
295	
296	
297	
298	
299	

Compuesto	Estructura
300	
301	
302	
303	
304	
305	

Formas adicionales de compuestos

[00316] En un aspecto, los compuestos descritos en la presente se presentan en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Asimismo, los metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad están incluidos en el alcance de la presente divulgación. Además, los compuestos descritos en la presente pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos descritos en la presente también se consideran divulgados en la presente.

[00317] La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, se refiere a un material, tal como un portador o un diluyente, que no anula la actividad biológica ni las propiedades del compuesto y que es relativamente no tóxico; es decir, el material se administra a un individuo sin causar efectos biológicos no deseados ni interactuar de manera perjudicial con ninguno de los componentes de la composición en la que está contenido.

[00318] La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una forma de un agente terapéuticamente activo que consiste en una forma catiónica del agente terapéuticamente activo en combinación con un anión adecuado, o en formas de realización alternativas, una forma aniónica del agente terapéuticamente activo en combinación con un catión adecuado. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl y C. G. Wermuth, editores, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zúrich:Wiley-VCH/VHCA, 2002. Las sales farmacéuticas suelen ser más solubles y se disuelven más rápidamente en los jugos estomacales e intestinales que las sustancias no iónicas, por lo que resultan útiles en formas de dosis sólidas. Además, debido a que su solubilidad suele depender del pH, es posible la disolución selectiva en una u otra parte del tracto digestivo, y esta capacidad puede manipularse como un aspecto de los mecanismos de liberación retardada y sostenida. Además, dado que la molécula formadora de sal puede estar en equilibrio con una forma neutra, se puede regular su paso a través de las membranas biológicas.

[00319] En algunas formas de realización, se obtienen sales farmacéuticamente aceptables mediante la reacción de un compuesto divulgado en la presente con un ácido. En algunas formas de realización, el compuesto divulgado en la presente (es decir, en forma de base libre) es básico y se hace reaccionar con un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Los ácidos inorgánicos incluyen, entre otros, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y ácido metafosfórico.

Los ácidos orgánicos incluyen, entre otros, ácido 1-hidroxi-2-naftoico; ácido 2,2-dicloroacético; ácido 2-hidroxietanosulfónico; ácido 2-oxoglutárico; ácido 4-acetamidobenzoico; ácido 4-aminosalicílico; ácido acético; ácido adípico; ácido ascórbico (L); ácido aspártico (L); ácido bencenosulfónico; ácido benzoico; ácido canfórico (+); ácido canfor-10-sulfónico (+); ácido cáprico (ácido decanoico); ácido caproico (ácido hexanoico); ácido caprílico (ácido octanoico); ácido carbónico; ácido cinámico; ácido cítrico; ácido ciclámico; ácido dodecilsulfúrico; ácido etano-1,2-disulfónico; ácido etanosulfónico; ácido fórmico; ácido fumárico; ácido galactárico; ácido gentísico; ácido glucoheptónico (D); ácido glucónico (D); ácido glucurónico (D); ácido glutámico; ácido glutárico; ácido glicerofosfórico; ácido glicólico; ácido hipúrico; ácido isobutírico; ácido láctico (DL); ácido lactobiónico; ácido láurico; ácido maleico; ácido málico (-L); ácido malónico; ácido mandélico (DL); ácido metanosulfónico; ácido naftaleno-1,5-disulfónico; ácido naftaleno-2-sulfónico; ácido nicotínico; ácido oleico; ácido oxálico; ácido palmítico; ácido pamoico; ácido fosfórico; ácido propiónico; ácido piroglutámico (-L); ácido salicílico; ácido sebácico; ácido esteárico; ácido succínico; ácido sulfúrico; ácido tartárico (+L); ácido tiociánico; ácido toluenosulfónico (*p*); y ácido undecilénico.

[00320] En algunas formas de realización, se obtienen sales farmacéuticamente aceptables mediante la reacción de un compuesto divulgado en la presente con una base. En algunas formas de realización, el compuesto divulgado en la presente es ácido y reacciona con una base. En tales situaciones, se reemplaza un protón ácido del compuesto divulgado en la presente por un ion de metal, por ejemplo, litio, sodio, potasio, magnesio, calcio o un ion de aluminio. En algunos casos, los compuestos descritos en la presente se coordinan con una base orgánica, tal como, entre otras, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, meglumina, N-metilglucamina, diciclohexilamina, tris(hidroximetil)metilamina. En otros casos, los compuestos descritos en la presente forman sales con aminoácidos tales como, entre otros, arginina, lisina y similares. Las bases inorgánicas aceptables utilizadas para formar sales con compuestos que incluyen un protón ácido incluyen, entre otros, hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio y similares. En algunas formas de realización, los compuestos proporcionados en la presente se preparan como sal de sodio, sal de calcio, sal de potasio, sal de magnesio, sal de meglumina, sal de N-metilglucamina o sal de amonio.

[00321] Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable

incluye las formas de adición de solvente. En algunas formas de realización, los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente y se forman durante el proceso de cristalización con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el solvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el solvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en la presente pueden prepararse o formarse convenientemente durante los procesos descritos en la presente. Además, los compuestos proporcionados en la presente pueden existir opcionalmente en formas no solvatadas, así como formas solvatadas.

[00322] Los métodos y formulaciones descritos en la presente incluyen el uso de *N*-óxidos (si corresponde), o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos que tienen la estructura divulgada en la presente, así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad.

[00323] En algunas formas de realización, los sitios de los radicales orgánicos (por ejemplo, grupos alquilo, anillos aromáticos) de los compuestos divulgados en la presente son susceptibles a diversas reacciones metabólicas. La incorporación de sustituyentes apropiados en los radicales orgánicos reducirá, minimizará o eliminará esta vía metabólica. En formas de realización específicas, el sustituyente apropiado para disminuir o eliminar la susceptibilidad del anillo aromático a las reacciones metabólicas es, solamente a modo de ejemplo, un halógeno, deuterio, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo o un grupo deuteroalquilo.

[00324] En otra forma de realización, los compuestos descritos en la presente se etiquetan de manera isotópica (por ejemplo, con un radioisótopo) o a través de otros medios que incluyen, entre otros, el uso de cromóforos o porciones fluorescentes, etiquetas bioluminiscentes o etiquetas quimioluminiscentes.

[00325] Los compuestos descritos en la presente incluyen compuestos etiquetados de manera isotópica, que son idénticos a los que se mencionan en las diversas fórmulas y estructuras expuestas en la presente, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo con una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos presentes incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor, cloro, yodo, fósforo tales como, por ejemplo, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{32}P y ^{33}P. En un aspecto, los compuestos etiquetados de manera isotópica descritos en la presente, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales

como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución de tejido de fármacos y/o sustratos. En un aspecto, la sustitución con isótopos tales como deuterio ofrece ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica tales como por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o una reducción de los requerimientos de dosis.

[00326] En algunas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente poseen uno o más estereocentros, y cada estereocentro existe independientemente en la configuración R o S. En algunas formas de realización, el compuesto divulgado en la presente existe en la configuración R. En algunas formas de realización, el compuesto divulgado en la presente existe en la configuración S. Los compuestos que se exponen en la presente incluyen todas las formas diastereoméricas, enantiómeros individuales, atropoisómeros y epiméricas, así como las mezclas apropiadas de estos. Los compuestos y métodos proporcionados en la presente incluyen todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como las mezclas apropiadas de estos.

[00327] Si se desea, los estereoisómeros individuales se obtienen a través de métodos tales como la síntesis estereoselectiva y/o la separación de estereoisómeros mediante columnas cromatográficas quirales, o la separación de diastereómeros mediante columnas cromatográficas quirales o no quirales, o la cristalización y recristalización en un solvente adecuado o una mezcla de solventes. En ciertas formas de realización, los compuestos divulgados en la presente se preparan como sus estereoisómeros individuales mediante la reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos/sales diastereoisoméricos, al separar los diastereómeros y recuperar los enantiómeros individuales ópticamente puros. En algunas formas de realización, la resolución de enantiómeros individuales se lleva a cabo mediante el uso de derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos descritos en la presente. En otra forma de realización, los diastereómeros se separan mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. En otras formas de realización, la separación de estereoisómeros se lleva a cabo mediante cromatografía o mediante la formación de sales diastereoméricas y su posterior separación a través de recristalización, cromatografía o cualquier combinación de estas. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. En algunas formas de realización, los estereoisómeros se obtienen mediante síntesis estereoselectiva.

[00328] En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente se

preparan como profármacos. Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original *in vivo*. Los profármacos suelen ser útiles porque, en algunas situaciones, son más fáciles de administrar que el fármaco original. Por ejemplo, están biodisponibles por vía oral, mientras que el compuesto original no. Además, o como alternativa, el profármaco también tiene una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas en comparación con el fármaco original. En algunas formas de realización, el diseño de un profármaco aumenta la solubilidad eficaz en agua. Un ejemplo, entre otros, de un profármaco es un compuesto descrito en la presente, que se administra como éster (el "profármaco") pero que luego se hidroliza metabólicamente para proporcionar la entidad activa. Otro ejemplo de profármaco es un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido, en donde el péptido se metaboliza para revelar la porción activa. En ciertas formas de realización, luego de la administración *in vivo*, un profármaco se convierte químicamente en la forma biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente activa del compuesto. En ciertas formas de realización, un profármaco se metaboliza enzimáticamente mediante una o más etapas o procesos hasta convertirse en la forma biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente activa del compuesto.

[00329] Los profármacos de los compuestos descritos en la presente incluyen, entre otros, ésteres, éteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acilo, derivados de N-aciloxialquilo, derivados de N-alquiloxiacilo, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de N-Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato y ésteres de sulfonato. Ver, por ejemplo, Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elseview, 1985 y Method in Enzymology, Widder, K. *et al*., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, págs. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" en A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Ed., 1991, Capítulo 5, págs. 113-191; y Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38, cada uno de los cuales se incorpora en la presente por referencia. En algunas formas de realización, un grupo hidroxilo en los compuestos divulgados en la presente se utiliza para formar un profármaco, en donde el grupo hidroxilo se incorpora a un éster de aciloxialquilo, éster de alcoxicarboniloxialquilo, éster de alquilo, éster de arilo, éster de fosfato, éster de azúcar, éter y similares. En algunas formas de realización, un grupo hidroxilo en los compuestos divulgados en la presente es un profármaco en donde el hidroxilo luego se metaboliza *in vivo* para proporcionar un grupo ácido carboxílico. En algunas formas de realización, se utiliza un grupo carboxilo para proporcionar un éster o amida (es decir, el profármaco), que luego se metaboliza *in vivo* para proporcionar un

grupo ácido carboxílico. En algunas formas de realización, los compuestos descritos en la presente se preparan como profármacos de éster de alquilo.

Terminología específica

[00330] A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en esta solicitud tienen las definiciones que se detallan a continuación. Además, el uso de la expresión "que incluye", así como de otras formas, tales como "incluir", "incluye" e "incluido" no es limitativa.

[00331] Como se usa en la presente, C_1-C_x incluye C_1-C_2, C_1-C_3. . . C_1-C_x. A modo de ejemplo únicamente, un grupo designado como "C_1-C_4" indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la porción, es decir, grupos que contienen 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono o 4 átomos de carbono. Por lo tanto, a modo de ejemplo únicamente, "C_1-C_4 alquilo" indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en el grupo alquilo, es decir, el grupo alquilo se selecciona de metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *t*-butilo.

[00332] El término "acilo", como se usa en la presente, se refiere al grupo -C(=O)-R, en donde R es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo o cualquier otra porción en la que el átomo unido al carbonilo sea carbono. Un grupo "acetilo" se refiere a un grupo –C(=O)CH_3.

[00333] El término "alquenilo", como se usa en la presente, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más enlaces dobles y contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En ciertas formas de realización, el grupo alquenilo incluye de 2 a 6 átomos de carbono. El término "alquenileno" se refiere a un alquenileno divalente. En algunas formas de realización, se selecciona un alquenilo de etenilo (es decir, vinilo), propenilo (es decir, alilo), butenilo, pentenilo, pentadienilo y similares. Los ejemplos no limitativos de un grupo alquenilo incluyen -CH=CH_2, -C(CH_3)=CH_2, -CH=CHCH_3, -C(CH_3)=CHCH_3 y –CH_2CH=CH_2.

[00334] El término "alcoxi" se refiere a un grupo (alquilo)-O-, en donde alquilo se define en la presente. En algunas formas de realización, el grupo alcoxi es un C_1-C_6alcoxi, que se refiere a un grupo (C_1-C_6alquilo)-O-. Algunos ejemplos de grupos alquilo son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *ter*-butoxi y similares.

[00335] Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático. En algunas formas de realización, el alquilo es un grupo hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. En ciertas formas de realización, el grupo alquilo incluye de 1 a 10 átomos de carbono. En formas de realización adicionales, el alquilo incluye de 1 a 8 átomos de carbono. Algunos ejemplos de

radicales alquilo son metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo, octilo, nonilo y similares. En algunas formas de realización, un alquilo es un C_1-C_6alquilo. En un aspecto, el grupo alquilo es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo o *t*-butilo. El término "alquileno" se refiere a un alquilo divalente, tal como metileno (-CH_2-). En algunas formas de realización, un alquileno es un C_1-C_6alquileno. En otras formas de realización, un alquileno es un C_1-C_4alquileno. Los grupos alquileno típicos incluyen, entre otros, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -$CH_2CH_2CH_2$-, -$CH_2CH_2CH_2CH_2$- y similares.

[00336] El término "amino", como se usa en la presente, se refiere a -NRR', en donde R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, acilo, heteroalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Además, R y R' pueden combinarse para formar heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. En un aspecto, "amino", como se usa en la presente, se refiere a un grupo -NH_2.

[00337] El término "alquinilo", como se usa en la presente, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más enlaces triples y contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En ciertas formas de realización, dicho alquinilo comprende de 2 a 6 átomos de carbono. En formas de realización adicionales, dicho alquinilo comprende de 2 a 4 átomos de carbono. En una forma de realización, un grupo alquenilo tiene la fórmula -C≡CR, en donde R se refiere a las porciones restantes del grupo alquinilo. En algunas formas de realización, R es H o un alquilo. En algunas formas de realización, se selecciona un alquinilo de etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. Ejemplos no limitativos de un grupo alquinilo incluyen -C≡CH, -C≡CCH_3 -C≡CCH_2CH_3, -CH_2C≡CH. El término "alquinileno" se refiere a un enlace triple carbono-carbono unido en dos posiciones tal como etinileno (-C≡C-). Algunos ejemplos de radicales alquinilo son etinilo, propinilo, hidroxipropinilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo, 3-metilbutin-1-ilo, el hexin-2-ilo y similares. A menos que se especifique lo contrario, el término "alquinilo" puede incluir grupos "alquinileno".

[00338] El término "aromático" se refiere a un anillo planar que tiene un sistema deslocalizado de πelectrones que contiene 4n+2 π electrones, en donde n es un número entero. El término "aromático" incluye tanto grupos arilo carbocíclicos ("arilo", por ejemplo, fenilo) como grupos arilo heterocíclicos (o "heteroarilo" o "heteroaromático") (por ejemplo, piridina). El término incluye grupos policíclicos monocíclicos o de anillos fusionados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono).

[00339] El término "carbocíclico" o "carbociclo" se refiere a un anillo o sistema de

anillos donde los átomos que forman la cadena principal del anillo son todos átomos de carbono. Por lo tanto, el término distingue los anillos carbocíclicos de los anillos "heterocíclicos" o "heterociclos", en los que la cadena principal del anillo contiene al menos un átomo diferente de carbono. En algunas formas de realización, al menos uno de los dos anillos de un carbociclo bicíclico es aromático. En algunas formas de realización, ambos anillos de un carbociclo bicíclico son aromáticos. Los carbociclos incluyen arilos y cicloalquilos.

[00340] El término "arilo", como se usa en la presente, se refiere a un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos, en donde dichos sistemas de anillos policíclicos están fusionados entre sí. El término "arilo" abarca radicales aromáticos, tales como, fenilo, naftilo, antracenilo y fenantrilo. En un aspecto, el arilo es fenilo o un naftilo. En algunas formas de realización, un arilo es un fenilo. En algunas formas de realización, un arilo es un fenilo, naftilo, indanilo, indenilo o tetrahiodronaftilo. En algunas formas de realización, un arilo es un C_6-C_{10}arilo. Según su estructura, un grupo arilo es un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo arileno).

[00341] Los términos "benzo" y "benc", como se usa en la presente, se refieren a un sistema de anillos bicíclicos o policíclicos fusionados que se forma con benceno como uno de los anillos. Son ejemplos benzofurano, benzotiofeno y benzimidazol.

[00342] El término "cicloalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente saturado, en donde cada porción cíclica contiene de 3 a 12 miembros del anillo de átomos de carbono y que opcionalmente puede ser un sistema de anillos fusionado de benceno que está opcionalmente sustituido como se define en la presente. En algunas formas de realización, los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos de anillo. En ciertas formas de realización, dicho cicloalquilo comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. En ciertas formas de realización, dicho cicloalquilo comprenderá de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de estos grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, indanilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, adamantilo y similares. Los términos "bicíclico" y "tricíclico", como se usa en la presente, incluyen tanto sistemas de anillos fusionados, tal como decahidronaftaleno y octahidronaftaleno, así como los de tipo multicíclico (multicéntrico), saturados o parcialmente insaturados. Este último tipo de isómero se ejemplifica generalmente con mediante biciclo[1,1,1]pentano, alcanfor, adamantano y biciclo[3,2,1]octano. En algunas formas de realización, un cicloalquilo es un C_3-C_6cicloalquilo. En algunas formas de realización, un cicloalquilo es un C_3-C_4cicloalquilo.

[00343] El término "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a anillos heteroaromáticos (también conocidos como heteroarilos) y anillos de heterocicloalquilo que contienen de uno a cuatro heteroátomos en el anillo o anillos, en donde cada heteroátomo en el anillo o anillos se selecciona de O, S y N, en donde cada grupo heterocíclico tiene de 3 a 10 átomos en su sistema de anillos, y con la condición de que ningún anillo contenga dos átomos de O o S adyacentes. Los grupos heterocíclicos no aromáticos (también conocidos como heterocicloalquilos) incluyen anillos que tienen de 3 a 10 átomos en su sistema de anillos, y los grupos heterocíclicos aromáticos incluyen anillos que tienen de 5 a 10 átomos en su sistema de anillos. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos fusionados con benceno. Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, oxazolidinonilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tioxanilo, piperazinilo, aziridinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, pirrolin-2-ilo, pirrolin-3-ilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo, indolin-2-onilo, isoindolin-1-onilo, isoindolina-1,3-dionilo, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-onilo, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-onilo, isoindolina-1,3-ditionilo, benzo[d]oxazol-2(3H)-onilo, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-onilo y quinolizinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos anteriores están unidos por C (o ligados por C) o *N*- cuando sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol incluye pirrol-1-ilo (unido a *N*) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado del imidazol incluye imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo (ambos unidos a *N*) o imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo (todos unidos a C). Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos fusionados con benceno. Los heterociclos no aromáticos se sustituyen opcionalmente con uno o dos porciones oxo (=O), tal como pirrolidin-2-ona. En algunas formas de realización, al menos uno de los dos anillos de un heterociclo bicíclico es aromático. En algunas formas de realización, ambos anillos de un heterociclo bicíclico

son aromáticos.

[00344] Los términos "heteroarilo" o, alternativamente, "heteroaromático" se refieren a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos en el anillo, seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, el término "heteroarilo", como se usa en la presente, se refiere a un anillo heteromonocíclico insaturado de 3 a 15 miembros, o a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico fusionado en el que al menos uno de los anillos fusionados es aromático y contiene al menos un átomo seleccionado de N, O y S. En ciertas formas de realización, dicho heteroarilo comprenderá de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo. En formas de realización adicionales, dicho heteroarilo comprenderá de 1 a 2 heteroátomos como miembros del anillo. En ciertas formas de realización, dicho heteroarilo comprenderá de 5 a 7 átomos. El término también abarca grupos policíclicos fusionados en donde los anillos heterocíclicos se fusionan con anillos de arilo, en donde los anillos de heteroarilo se fusionan con otros anillos de heteroarilo, en donde los anillos de heteroarilo se fusionan con anillos de heterocicloalquilo o en donde los anillos de heteroarilo se fusionan con anillos de cicloalquilo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, benzopiranilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolopiridazinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo y similares. Entre los grupos heterocíclicos tricíclicos de ejemplo se incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, dibenzofuranilo, acridinilo, el fenantridinilo, xantenilo y similares. En algunas formas de realización, un heteroarilo contiene de 0 a 4 átomos de N en el anillo. En algunas formas de realización, un heteroarilo contiene de 1 a 4 átomos de N en el anillo. En algunas formas de realización, un heteroarilo contiene 1 átomo de O en el anillo. En algunas formas de realización, un heteroarilo contiene 1 átomo de S en el anillo. En algunas formas de realización, un heteroarilo contiene de 1 a 4 átomos de N, de 0 a 1 átomo de O y de 0 a 1 átomo de S en el anillo. En algunas formas de realización, el heteroarilo es un C_1-C_9heteroarilo. En algunas formas de realización, el heteroarilo monocíclico es un C_1-C_5heteroarilo. En algunas formas de realización, el heteroarilo monocíclico es un heteroarilo de 5 o 6 miembros. En algunas formas de realización, el heteroarilo bicíclico es un C_6-C_9heteroarilo.

[00345] Un grupo "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, el término "heterocicloalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo heterocíclico, bicíclico o tricíclico saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado (pero no aromático) que contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, en donde cada uno de dichos heteroátomos puede seleccionarse independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas formas de realización, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo. En formas de realización adicionales, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 2 heteroátomos como miembros del anillo. En ciertas formas de realización, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 8 miembros del anillo en cada anillo. En formas de realización adicionales, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 7 miembros del anillo en cada anillo. En formas de realización adicionales, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 5 a 6 miembros del anillo en cada anillo. Los términos "heterocicloalquilo" y "heterociclo" tienen como objeto incluir sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos de miembro del anillo de nitrógeno terciarios y sistemas de anillos fusionados carbocíclicos y de benceno; además, ambos términos también incluyen sistemas en los que un anillo de heterocicloalquilo está fusionado a un grupo arilo, como se define en la presente, o a un grupo heterocíclico adicional. Ejemplos de grupos heterociclo incluyen aziridinilo, azetidinilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidrocinnolinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo y similares. Los grupos heterociclo pueden sustituirse opcionalmente, a menos que esté específicamente prohibido. En un aspecto, el heterocicloalquilo es un (C_2-C_{10})heterocicloalquilo. En otro aspecto, el heterocicloalquilo es un (C_4–C_{10})heterocicloalquilo. En algunas formas de realización, Un heterocicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas formas de realización, un heterocicloalquilo es monocíclico y es un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros. En algunas formas de realización, un heterocicloalquilo es monocíclico y es un anillo de 3, 4, 5 o 6 miembros. En algunas formas de realización, un heterocicloalquilo es monocíclico y es un anillo de 3 o 4 miembros. En algunas formas de realización, un heterocicloalquilo contiene 1-2 átomos de N en el anillo. En algunas formas de realización, un heterocicloalquilo contiene 1-2 átomos de O. En algunas formas de realización, un heterocicloalquilo contiene 1 átomo de S. En algunas formas de realización, un

heterocicloalquilo contiene 0-2 átomos de N, 0-2 átomos de O y de 0-1 átomo de S en el anillo.

[00346] El término "carbamato", como se usa en la presente, se refiere a un éster del ácido carbámico (-NHCOO-) que puede unirse a la porción molecular principal desde el extremo nitrogenado o ácido, y que puede sustituirse opcionalmente como se define en la presente.

[00347] El término "carboxilo" o "carboxi", como se usa en la presente, se refiere a -C(=O)OH o al anión "carboxilato" correspondiente, tal como el que se encuentra en una sal de ácido carboxílico.

[00348] El término "ciano", como se usa en la presente, se refiere a -CN.

[00349] El término "éster", como se usa en la presente, se refiere a un grupo carboxilo que une dos porciones ligadas por átomos de carbono.

[00350] El término "éter", como se usa en la presente, se refiere a un grupo oxi dos porciones ligadas por átomos de carbono.

[00351] El término "halo" o "halógeno", como se usa en la presente, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. En algunas formas de realización, el halo es flúor, cloro o bromo.

[00352] El término "haloalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un radical alquilo con el significado definido anteriormente, en donde uno o más hidrógenos se reemplazan por un halógeno. Específicamente, se incluyen los radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más átomos de halógeno iguales o una combinación de radicales halo diferentes. Ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. El término "haloalquileno" se refiere a un grupo haloalquilo unido en dos o más posiciones. Ejemplos son fluorometileno (-CFH-), difluorometileno ($-CF_2-$), clorometileno (-CHCl-) y similares. En un aspecto, el haloalquilo es un C_1-C_6haloalquilo. En otro aspecto, el haloalquilo es un C_1-C_4haloalquilo.

[00353] El término "haloalcoxi", como se usa en la presente, se refiere a un grupo haloalquilo unido a la porción molecular principal a través de un átomo de oxígeno. En un aspecto, el haloalcoxi es un C_1-C_6haloalcoxi, que se refiere a un grupo (C_1-C_6haloalquilo)-O-. En otro aspecto, el haloalcoxi es un C_1-C_4haloalcoxi, que se refiere a un grupo (C_1-C_4haloalquilo)-O-.

[00354] El término "heteroalquilo" se refiere a un alquilo en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por un heteroátomo. En algunas formas de realización, "heteroalquilo" se refiere a un alquilo en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan por uno o más heteroátomos que se seleccionan independientemente de NH, -N(alquilo), O, S, S(=O) y $S(=O)_2$. La unión de los heteroátomos al resto del compuesto se produce en los átomos de carbono del heteroalquilo. En algunas formas de realización, pueden ser consecutivos hasta dos heteroátomos tal como, por ejemplo, $-CH_2$-NH-OCH_3. En algunas formas de realización, "heteroalquilo" es un "alcoxialquilo", "alquiltioalquilo" o "alquilaminoalquilo". "Alcoxialquilo" se refiere a un alquilo en el que un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo alcoxi, como se define en la presente. En algunas formas de realización, un alcoxialquilo es un (alcoxiC_1-C_6)-C_1-C_6alquilo. Los grupos alcoxialquilo típicos incluyen, entre otros, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$ y similares. "Alquiltioalquilo" se refiere a un alquilo en el que un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquiltio, como se define en la presente. En algunas formas de realización, un alcoxialquilo es un (C_1-C_6alquiltio)-C_1-C_6alquilo. Los grupos alcoxialquilo típicos incluyen, entre otros, $-CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2SCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2SCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2SCH_2CH_3$ y similares. "Alquilaminoalquilo" se refiere a un alquilo en el que un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilamino, como se define en la presente. En algunas formas de realización, un alcoxialquilo es un (C_1-C_6alquilamino)-C_1-C_6alquilo. Los grupos alcoxialquilo típicos incluyen, entre otros, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_3$ y similares.

[00355] El término "hidroxilo" o "hidroxilo", como se usa en la presente, se refiere a -OH.

[00356] El término "hidroxialquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo hidroxilo unido a la porción molecular principal a través de un grupo alquilo. En algunas formas de realización, un hidroxialquilo es un C_1-C_4hidroxialquilo. Los grupos hidroxialquilo típicos incluyen, entre otros, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ y similares.

[00357] La expresión "cadena lineal de átomos" se refiere a la cadena lineal más larga de átomos seleccionados independientemente de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00358] El término "nitro", como se usa en la presente, se refiere a $-NO_2$.

[00359] El término "oxo", como se usa en la presente, se refiere a =O.

[00360] Los términos "sulfonato", "ácido sulfónico" y "sulfónico", como se usa en la presente, se refieren al grupo -SO_3H y a su anión, ya que el ácido sulfónico se utiliza en la formación de sales.

[00361] El término "sulfanilo", como se usa en la presente, se refiere a -S-.

[00362] El término "sulfinilo", como se usa en la presente, se refiere a -S(=O)-.

[00363] El término "sulfonilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo -$S(=O)_2$-, -$S(=O)_2R$ o -$S(=O)_2R$-, donde R es como se define en la presente.

[00364] Cualquier definición de la presente puede utilizarse en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento final de cualquier definición de este tipo es el que se adjunta a la porción principal. Por ejemplo, el grupo compuesto alquilamido representaría un grupo alquilo unido a la porción molecular principal a través de un grupo amido, y el término alcoxialquilo representaría un grupo alcoxi unido a la porción molecular principal a través de un grupo alquilo.

[00365] Cuando se define un grupo como "nulo", lo que se quiere decir es que dicho grupo está ausente.

[00366] En algunas formas de realización, la expresión "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo de referencia está sustituido opcionalmente con uno o más grupos adicionales seleccionados individual e independientemente de halógeno, -CN, -NH_2, -NH(alquilo), -$N(alquilo)_2$, -OH, -CO_2H, -CO_2alquilo, -$C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(alquilo), -$C(=O)N(alquilo)_2$, -$S(=O)_2NH_2$, -$S(=O)_2$NH(alquilo), -$S(=O)_2N(alquilo)_2$, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona y arilsulfona. En otras formas de realización, los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de halógeno, -CN, -NH_2, -$NH(CH_3)$, -$N(CH_3)_2$, -OH, -CO_2H, -$CO_2(C_1$-C_4alquilo), -$C(=O)NH_2$, -$C(=O)NH(C_1$-C_4alquilo), -$C(=O)N(C_1$-C_4alquilo$)_2$, -$S(=O)_2NH_2$, -$S(=O)_2NH(C_1$-C_4alquilo), -$S(=O)_2N(C_1$-C_4alquilo$)_2$, C_1-C_4alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, C_1-C_4heteroalquilo, C_1-C_4alcoxi, C_1-C_4fluoroalcoxi, -SC_1-C_4alquilo, -$S(=O)C_1$-C_4alquilo y -$S(=O)_2C_1$-C_4alquilo. En algunas formas de realización, los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de halógeno, -CN, -NH_2, -OH, -$NH(CH_3)$, -$N(CH_3)_2$, -CH_3, -CH_2CH_3, -CHF_2, -CF_3, -OCH_3, -$OCHF_2$, y -OCF_3. En algunas formas de realización, los grupos sustituidos se sustituyen con uno o dos de los grupos precedentes. En algunas formas de realización, un sustituyente opcional en un átomo de carbono alifático (acíclico o cíclico) incluye oxo

(=O).

[00367] El término "enlace" se refiere a una unión covalente entre dos átomos, o dos porciones cuando los átomos unidos por el enlace se consideran parte de una subestructura mayor. Un enlace puede ser simple, doble o triple, a menos que se especifique lo contrario. En el dibujo de una molécula, una línea discontinua entre dos átomos indica que puede haber o no un enlace adicional en esa posición.

[00368] El término "enfermedad" o "trastorno", como se usa en la presente, se refiere a cualquier afección que afecte el funcionamiento normal del cuerpo, tal como una anomalía funcional o una alteración que perjudique el funcionamiento normal.

[00369] El término "tratamiento conjunto" se refiere a la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o trastorno terapéutico descrito en la presente divulgación.

[00370] La expresión "terapéuticamente eficaz" tiene como objetivo calificar la cantidad de ingredientes activos utilizados en el tratamiento de una enfermedad o trastorno o el logro de un resultado clínico.

[00371] La expresión "terapéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos (o sales, profármacos, tautómeros, formas zwitteriónicas, etc.) que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin toxicidad, irritación ni respuesta alérgica excesivas, que presentan una relación beneficio/riesgo razonable y que son eficaces para el uso previsto.

[00372] Como se usa en la presente, "tratar", "tratamiento" y términos similares significan mejorar una enfermedad, de manera que se reduzca, mejore o elimine su causa, su progresión, su gravedad o uno o más de sus síntomas, o de otro modo, que se altere de manera beneficiosa la enfermedad en un sujeto. En ciertas formas de realización, la referencia a "tratar" o "tratamiento" de un sujeto en riesgo de desarrollar una enfermedad, o en riesgo de que la enfermedad progrese a un estado peor, incluye la profilaxis. La prevención de una enfermedad puede implicar una protección completa contra la enfermedad o la prevención de su progresión. La prevención de enfermedades también puede significar prevenir la progresión de una enfermedad a una etapa posterior.

[00373] El término "paciente" es generalmente sinónimo del término "sujeto" e incluye a todos los mamíferos, incluidos los seres humanos. Entre los ejemplos de pacientes se incluyen seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de simios y monos; ganado tal como vacas, cabras, ovejas, cerdos y conejos, y animales de compañía tales como perros, gatos, conejos y caballos. Preferentemente, el paciente

es un ser humano.

Composiciones y formulaciones farmacéuticas

[00374] Las formulaciones pueden prepararse a través de cualquier método adecuado, normalmente al mezclar uniformemente los compuestos activos con líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones requeridas y luego, si es necesario, darle a la mezcla resultante la forma deseada.

[00375] En los comprimidos y cápsulas para administración oral se pueden utilizar excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, agente de relleno, agentes humectantes aceptables, lubricantes para la elaboración de comprimidos y desintegrantes. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden presentarse en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas y jarabes. Como alternativa, las preparaciones orales pueden presentarse en forma de polvo seco que puede reconstituirse con agua u otro vehículo líquido adecuado antes de su uso. A las preparaciones líquidas se les pueden agregar aditivos adicionales tales como agentes suspensores o emulsionantes, vehículos no acuosos (incluidos aceites comestibles), conservantes, aromatizantes y colorantes. Las formas de dosis parenterales pueden prepararse al disolver el compuesto proporcionado en la presente en un vehículo líquido adecuado y esterilizar la solución mediante filtración antes de llenar y sellar un vial o ampolla apropiado. Estos son solo algunos ejemplos de los muchos métodos apropiados y muy conocidos en la técnica para la preparación de formas de dosis.

[00376] Un compuesto de la presente invención puede formularse en composiciones farmacéuticas mediante el uso de técnicas muy conocidas por las personas del oficio de nivel medio. Se conocen en la técnica otros portadores farmacéuticamente aceptables adecuados, además de los mencionados en la presente; por ejemplo, ver Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20.ª edición, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editores: Gennaro *et*. *al*.).

[00377] Por lo tanto, los compuestos proporcionados en la presente, junto con un adyuvante, portador o diluyente convencional, pueden presentarse en forma de formulaciones farmacéuticas y dosis unitarias de estos, y emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, geles o cápsulas rellenas con estos, todos para uso oral, o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluido el subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitarias de estas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas de dosis unitarias

pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo, acorde con el rango de dosis diaria a utilizar.

[00378] Para administración oral, la composición farmacéutica puede presentarse en forma de, por ejemplo, comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se elabora preferentemente en forma de unidad de dosis que contiene una cantidad determinada del ingrediente activo. Ejemplos de dichas unidades de dosis son cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos o una suspensión, con aditivos convencionales tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de papa; con aglutinantes tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, acacia, almidón de maíz o gelatinas; con desintegrantes tales como almidón de maíz, almidón de papa o carboximetilcelulosa de sodio; y con lubricantes tales como talco o estearato de magnesio. El ingrediente activo también puede administrarse mediante inyección como una composición en donde, por ejemplo, se puede utilizar solución salina, dextrosa o agua como portador farmacéuticamente aceptable adecuado.

[00379] Los compuestos proporcionados en la presente, o una sal, solvato o hidrato de estos, pueden utilizarse como ingredientes activos en composiciones farmacéuticas. La expresión "ingrediente activo", definida en el contexto de una "composición farmacéutica", se refiere a un componente de una composición farmacéutica que proporciona el efecto farmacológico principal, a diferencia de un "ingrediente inactivo", que generalmente se considera que no proporciona ningún beneficio farmacéutico.

[00380] La dosis al utilizar los compuestos proporcionados en la presente puede variar dentro de límites amplios y, como es habitual y sabe bien el médico u otro profesional clínico, debe adaptarse a las condiciones individuales de cada caso. Depende, por ejemplo, de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad a tratar, del estado del paciente, del compuesto empleado o de si se trata de una enfermedad aguda o crónica, o si se lleva a cabo profilaxis, o de si se administran otros compuestos activos además de los compuestos proporcionados en la presente. Las dosis representativas incluyen, entre otras, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2500 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 0,001 mg a 100 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg y de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 25 mg. Se pueden administrar dosis múltiples durante el día, especialmente cuando se considera que se necesitan cantidades relativamente grandes, por ejemplo, 2, 3 o 4

dosis. En función de cada persona y según lo considere apropiado el profesional sanitario, puede ser necesario ajustar las dosis descritas en la presente, tanto de manera ascendente como descendente.

[00381] La cantidad del ingrediente activo, o una sal activa o derivado de este, requerida para su uso en el tratamiento variará no solo con la sal particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se está tratando y la edad y condición del paciente, y será en última instancia a discreción del médico o clínico que lo atiende. En general, un persona del oficio de nivel medio entiende cómo extrapolar *in vivo* datos obtenidos en un sistema modelo, típicamente un modelo animal, a otro, tal como un ser humano. En algunos casos, estas extrapolaciones pueden basarse simplemente en el peso del modelo animal en comparación con otro, tal como un mamífero, preferentemente un ser humano; sin embargo, con mayor frecuencia, estas extrapolaciones no se basan simplemente en pesos, sino que incorporan una variedad de factores. Los factores representativos incluyen el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta y la condición médica del paciente, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como la actividad, la eficacia, los perfiles farmacocinéticos y toxicológicos del compuesto en particular empleado, si se utiliza un sistema de administración de fármacos, si se está tratando una enfermedad aguda o crónica, o si se está llevando a cabo profilaxis, o si se administran otros compuestos activos además de los compuestos proporcionados en la presente y como parte de una combinación de fármacos. El régimen de dosis para el tratamiento de una enfermedad con los compuestos y/o composiciones proporcionados en la presente se selecciona de acuerdo con diversos factores, como se mencionó anteriormente. De este modo, el régimen de dosis real empleado puede variar ampliamente y, por lo tanto, puede desviarse del régimen de dosis preferido, y un persona del oficio de nivel medio reconocerá que se pueden evaluar la dosis y el régimen de dosis fuera de estos rangos típicos y, cuando sea apropiado, se pueden utilizar en los métodos proporcionados en la presente.

[00382] Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones de agua o de agua-propilenglicol. Por ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parenteral pueden formularse como soluciones en solución acuosa de polietilenglicol. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleaginosas estériles inyectables, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados.

[00383] Las formulaciones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse al disolver o suspender el componente activo en agua y agregar colorantes, aromatizantes, agentes estabilizantes y espesantes adecuados, según se desee.

[00384] Se incluyen además preparaciones en forma sólida que estén destinados a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para su administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromatizantes, estabilizantes, amortiguadores, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

[00385] Para administración tópica en la epidermis, los compuestos proporcionados en la presente pueden formularse como pomadas, cremas o lociones, o como parche transdérmico.

[00386] Las pomadas y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa, a la que se le agregan agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y, por lo general, también contendrán uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, suspensores, espesantes o colorantes.

[00387] Las preparaciones farmacéuticas se presentan preferentemente en forma de dosis unitarias. De esta forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen las cantidades adecuadas del componente activo. La forma de dosis unitaria puede ser una preparación envasada, cuyo envase contiene cantidades discretas de la preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma de dosis unitaria puede ser una cápsula, un comprimido, un pastilla o una pastilla para chupar, o bien puede ser la cantidad adecuada de cualquiera de estas envasadas.

Métodos de dosis y regímenes de tratamiento

[00388] En una forma de realización, los compuestos divulgados en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se utilizan en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o afecciones en mamíferos. Los métodos para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en la presente en un mamífero que necesite dicho tratamiento, implican la administración de composiciones farmacéuticas que incluyan al menos un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, un metabolito activo, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptable de este, en cantidades terapéuticamente eficaces a dicho mamífero.

[00389] En ciertas formas de realización, las composiciones que contienen los compuestos descritos en la presente se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En ciertas aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya tiene una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o al menos interrumpir parcialmente al menos uno de los síntomas de la enfermedad o afección. Las cantidades eficaces para su uso dependen de la gravedad y el transcurso de la enfermedad o afección, tratamiento previo, el estado de salud del paciente, peso y respuesta a los fármacos y/o el criterio del médico tratante. Las dosis terapéuticamente eficaces se determinan opcionalmente mediante métodos que incluyen, entre otros, un ensayo clínico de escalada de dosis y/o de rango de dosis.

[00390] En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en la presente se administran a un paciente susceptible o en riesgo de padecer una enfermedad, trastorno o afección en particular. Dicha cantidad se define como una "cantidad o dosis profilácticamente eficaz". En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud del paciente, el peso y similares. Cuando se usan en un paciente, las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y curso de la enfermedad, trastorno o afección, tratamiento previo, el estado de salud del paciente y la respuesta a los fármacos y el criterio del médico tratante. En un aspecto, los tratamientos profilácticos incluyen la administración a un mamífero que previamente haya experimentado al menos un síntoma de la enfermedad que se está tratando y que actualmente se encuentre en remisión, de una composición farmacéutica que comprenda un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con el fin de prevenir la reaparición de los síntomas de la enfermedad o afección.

[00391] En ciertas formas de realización, en donde la afección del paciente no mejora, a discreción del médico, se administran los compuestos de forma crónica, es decir, durante un período prolongado, incluso durante toda la vida del paciente, con el fin de aliviar, controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o afección del paciente.

[00392] Una vez que las condiciones del paciente mejoraron, se administra una dosis de mantenimiento, en caso de ser necesaria. Posteriormente, en formas de realización específicas, las dosis o la frecuencia de administración, o ambas, se reduce, como una función de los síntomas, a un nivel en el cual la enfermedad, trastorno o afección mejorada se retiene. En ciertas formas de realización, sin embargo, el paciente requiere tratamiento intermitente a largo plazo ante cualquier recaída de los síntomas.

[00393] La cantidad de un agente determinado que corresponde a dicha cantidad varía

según factores, tales como el compuesto particular, el estado de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso, sexo) del sujeto o huésped que necesita el tratamiento, pero puede, no obstante, determinarse de acuerdo con las circunstancias particulares que rodean el caso, que incluyen, por ejemplo, el agente específico que se administra, la vía de administración, la afección que se trata y el sujeto o huésped que se trata.

[00394] En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento en adultos suelen estar en el rango de 0,01 mg a 2000 mg por día. En una forma de realización, la dosis deseada se presenta convenientemente en una única dosis o en dosis divididas administradas de manera simultánea o en intervalos adecuados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

[00395] En una forma de realización, las dosis diarias apropiadas para el compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, son de alrededor de 0,01 a alrededor de 50 mg/kg de peso corporal. En algunas formas de realización, la dosis diaria o la cantidad de principio activo en la forma de dosis son menores o mayores a los rangos indicados en la presente, en función de diversas variables relacionadas con el régimen de tratamiento individual. En diversas formas de realización, las dosis diarias y unitarias se modifican en función de una serie de variables que incluyen, entre otras, la actividad del compuesto utilizado, la enfermedad o afección a tratar, el modo de administración, las necesidades del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o afección que se está tratando y el criterio del médico.

[00396] La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos regímenes terapéuticos se determinan mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, que incluye, entre otros, la determinación de la LD_{50} y la ED_{50}. La relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, que se puede expresar como la relación LD_{50} y ED_{50}. En ciertas formas de realización, los datos obtenidos de ensayos de cultivo celular y estudios en animales se utilizan para formular el rango de dosis diaria terapéuticamente eficaz y/o la cantidad de dosis unitaria terapéuticamente eficaz para su uso en mamíferos, incluidos los seres humanos. En algunas formas de realización, la cantidad de dosis diaria de los compuestos descritos en la presente se encuentra dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen la ED_{50} con toxicidad mínima. En ciertas formas de realización, el rango de dosis diaria y/o la cantidad de dosis unitaria varían dentro de este rango dependiendo de la forma de dosis empleada y la vía de administración utilizada.

[00397] En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente, existen otras

formas de realización adicionales en las que la cantidad eficaz del compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra: (a) de forma sistémica al mamífero; y/o (b) de forma oral al mamífero; y/o (c) de forma intravenosa al mamífero; y/o (d) por inyección al mamífero; y/o (e) de forma tópica al mamífero; y/o (f) de forma no sistémica o local al mamífero.

[00398] En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente, existen otras formas de realización adicionales que comprenden administraciones únicas de la cantidad eficaz del compuesto, que incluye formas de realización adicionales en donde (i) el compuesto se administra una vez al día; o (ii) el compuesto se administra al mamífero varias veces en el transcurso de un día.

[00399] En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente, existen formas de realización adicionales que comprenden múltiples administraciones de la cantidad eficaz del compuesto, que incluye formas de realización adicionales en donde (i) el compuesto se administra de forma continua o intermitente: como en una única dosis; (ii) el tiempo entre múltiples administraciones es cada 6 horas; (iii) el compuesto se administra al mamífero cada 8 horas; (iv) el compuesto se administra al mamífero cada 12 horas; (v) el compuesto se administra al mamífero cada 24 horas. En otras formas de realización alternativas, el método comprende un periodo de descanso farmacológico, en donde se suspende temporalmente la administración del compuesto o se reduce temporalmente la dosis administrada; al finalizar dicho periodo, se reanuda la administración del compuesto. En una forma de realización, la duración del período de descanso farmacológico varía de 2 días a 1 año.

[00400] En ciertos casos, es apropiado administrar al menos un compuesto divulgado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con uno o más agentes terapéuticos.

[00401] Como se usa anteriormente, y a lo largo de la presente invención, las siguientes abreviaciones, a menos que se indique lo contrario, se deben entender de acuerdo con los siguientes significados:

ACN o MeCN	acetonitrilo
Ac	acetilo
Ac_2O	anhídrido acético
AcOH	ácido acético
AIBN	azobisisobutironitrilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1′-binaftaleno
Bn	bencilo

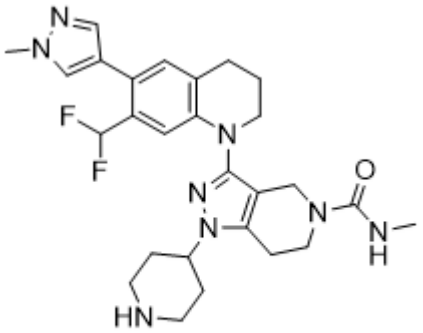
BOC o Boc	*ter*-butil carbamato
Boc_2O	di-ter-butil descarbonato o anhídrido Boc
BPO	peróxido de benzoilo
BrettPhos Pd G3	[(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato metanosulfonato
t-Bu	*ter*-butilo
C Phos Pd G3	[(2-diciclohexilfosfino-2′,6′-bis(N,N-dimetilamino)-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′-bifenil)] metanosulfonato de paladio(II)
Cy	cicíclohexilo
DBA o dba	dibencilidenacetona
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	dicloroetano ($ClCH_2CH_2Cl$)
DCM	diclorometano (CH_2Cl_2)
DIPEA o DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-(*N,N*-dimetilamino)piridina
DMF	dimetilformamida
DMA	*N,N*-dimetilacetamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Dppf	1,1'-(difenilfosfino)ferroceno
EEDQ	2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina
eq	equivalentes
Et	etilo
Et2O	éter dietílico
EtO	Hetanol
EtOAc	acetato de etilo
FA	ácido fórmico
HATU	3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
H_2O	agua
K_2CO_3	carbonato de potasio
LAH	anhídrido de litio y aluminio
LCMS	cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
Me	metilo
MeOH	metanol

MS	espectrometría de masas
MsCl	cloruro de mesilo
Na_2CO_3	carbonato de sodio
$NaBH(OAc)_3$	triacetoxiborohidruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
Na_2SO_4	sulfato de sodio
NBS	N-bromosuccinamida
NMP	*N*-metil-pirrolidina-2-ona
NMR	resonancia magnética nuclear
$Pd(dppf)Cl_2$	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro
Ph	fenilo
Pin	pinacolato
HPLC preparativa	cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa
i-Pr	*iso*-propilo
RP-HPLC	cromatografía líquida de alta presión-en fase inversa
RuPhos Pd G3	metasulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
TBS	ter-butildimetilsililo
TFA	ácido trifluoroacético
TEA	trietilamina
THF	tetrahidrofurano
TsCl	cloruro de tosilo
TLC	cromatografía en capa fina

EJEMPLOS

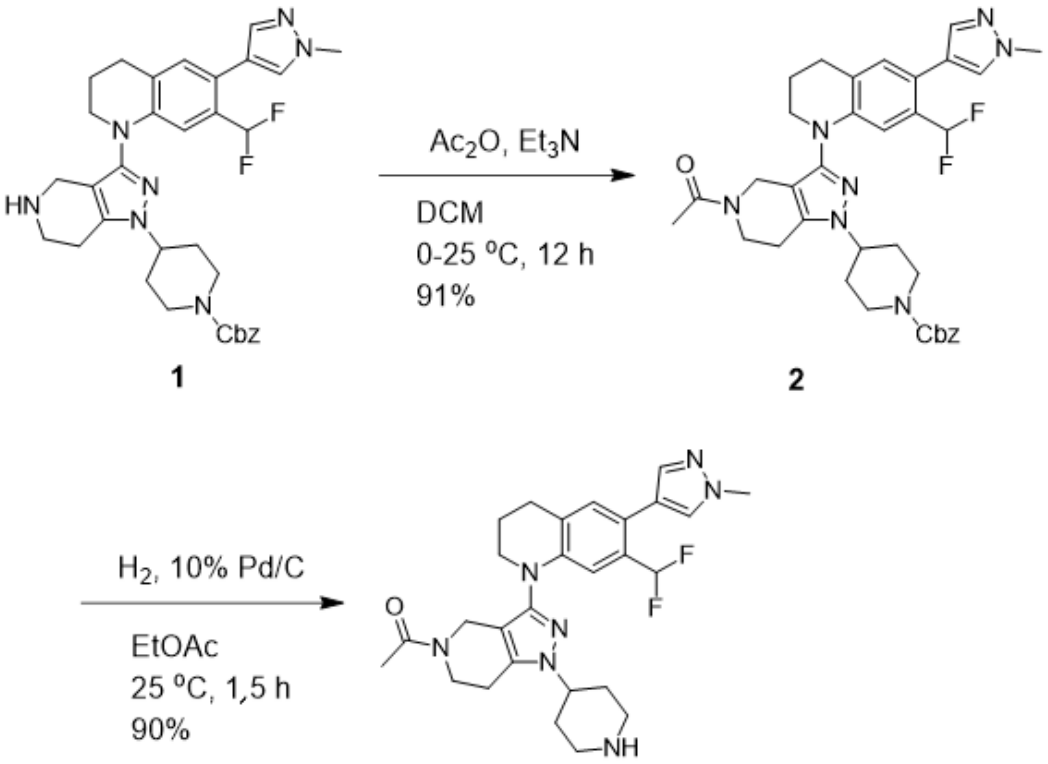
[00402] Los siguientes ejemplos se proporcionan solo a fines ilustrativos, y no se pretende que limiten el alcance de las reivindicaciones en la presente.

[00403] El **Compuesto A** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 2022/42707 A1.



Compuesto A

[00404] El **Compuesto C** se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:



Compuesto C

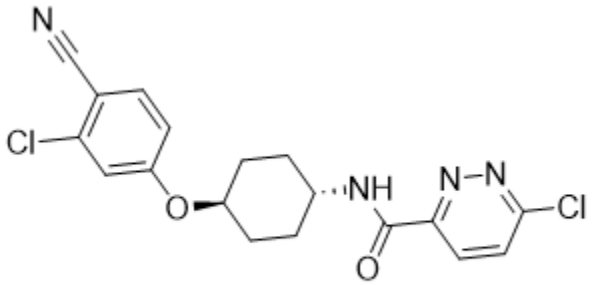
[00405] 1 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 2022/42707 A1.

[00406] A una solución de 4-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo (0,250 g, 349 µmol, 1,0 eq, TFA) en DCM (0,5 ml) se agregaron TEA (106 mg, 1,05 mmol, 146 µl, 3,0 eq) y Ac_2O (53,5 mg, 524 µmol, 49,2 µl, 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua helada (20 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (15 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó

con salmuera (10 ml × 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (sílice, diclorometano/alcohol metílico = 10/1). El compuesto 4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo (0,21 g, 316 µmol, 91 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro. LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,980 min, m/z = 644,3 [M + H^+]

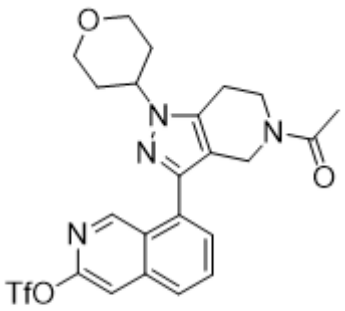
[00407] Pd/C (0,110 g, 10 % de Pd sobre carbono, p/p) se agregó a un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml en N_2, y luego se agregó EtOAc (10 ml) a 25 °C en N_2. Después de la adición, se agregó 4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo (0,210 g, 326 µmol, 1,0 eq) en N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó en H_2 (15 psi) a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con MeOH (20 ml x 3). El filtrado recolectado se concentró para obtener un residuo El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (0,15 g, 294 µmol, 90 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,429 min, m/z = 510,3 [M + H^+]

[00408] El **Compuesto D** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Journal of Medicinal Chemistry, 2023, 66, 7, 4784 – 4801 y WO2021/231174 A1.



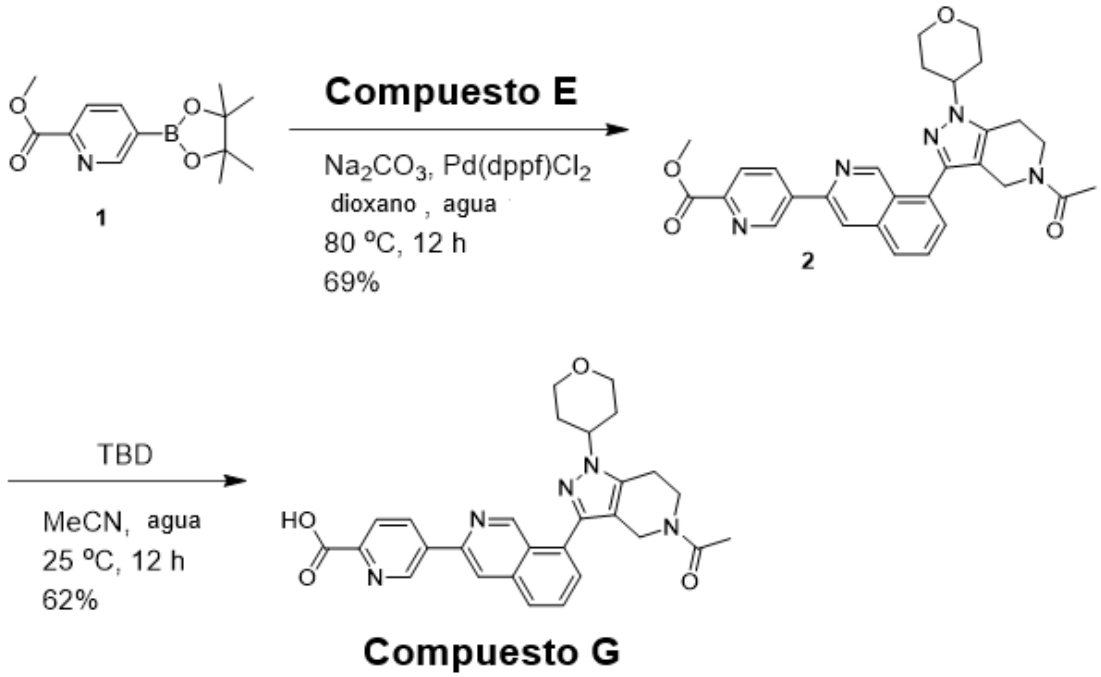
Compuesto D

[00409] El **Compuesto E** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en WO 2017/205538 A1.



Compuesto E

[00410] El **Compuesto G** se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:



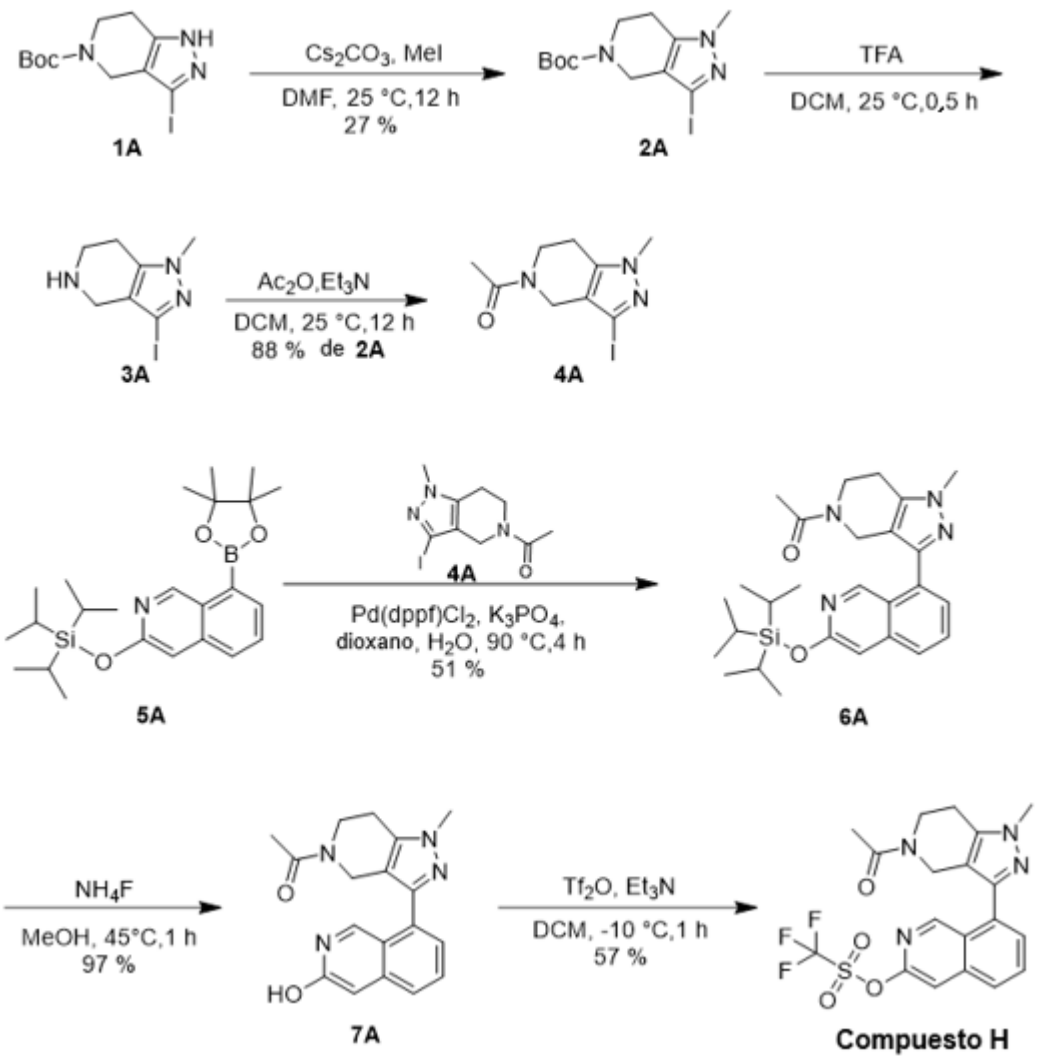
Compuesto G

[00411] A una solución de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxilato de metilo (0,15 g, 570,13 µmol, 1 eq) y Na_2CO_3 (120,86 mg, 1,14 mmol, 2 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (41,72 mg, 57,01 µmol, 0,1 eq) en dioxano (5 ml) y H_2O (0,5 ml) se agregó [8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil] trifluorometanosulfonato (299 mg, 570 µmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en H_2O (100 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 ml x 2). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml × 2), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílica, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 0:1, DCM/MeOH = 50/1 a 20/1). El compuesto 5-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-

il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]piridina-2-carboxilato de metilo (0,20 g, 390,95 µmol, 68 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,468 min, m/z = 512,2 [M + H^+]

[00412] A una solución de 5-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]piridina-2-carboxilato de metilo (0,20 g, 391 µmol, 1,0 eq) en MeCN (3 ml) y H_2O (1 ml) se agregó 3,4,6,7,8,9-hexahidro-2H-pirimido[1,2-a]pirimidina (109 mg, 782 µmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. A la mezcla se agregó HCl 1 M (0,10 ml) y se extrajo con DCM (100 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml × 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10um; fase móvil: [agua(HCl)-ACN]; gradiente: 13 %-43 % B durante 10 min). El compuesto ácido 5-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]piridina-2-carboxílico (0,12 g, 241 µmol, 62 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,477 min, m/z = 498,3 [M + Na^+]

[00413] El **Compuesto H** se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:



[00414] La síntesis de **5A** fue informada en WO2021/231174, 2021, A1.

[00415] Una mezcla de ter-butil 3-iodo-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato (15,0 g, 42,96 mmol, 1 eq) , Cs_2CO_3 (41,9 g, 128,88 mmol, 3,0 eq) en DMF (150 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces, y luego se agregó MeI (9,15 g, 64,44 mmol, 4,01 ml, 1,5 eq), la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en N_2. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de agua (1000 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (300 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 300 ml x 3), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo / acetato de etilo=10/1 a 2/1). El compuesto 3-iodo-1-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de ter-butilo (4,3 g, 11,84 mmol, 27 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00416] **1H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 4,09 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,59 (t, J = 5,6

Hz, 2H), 2,64 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H)

[00417] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,521 min, m/z = 364,1 [M + H^+]

[00418] A una solución de 3-yodo-1-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de ter-butilo (4,30 g, 11,84 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 ml) se agregó TFA (15,35 g, 134,62 mmol, 10 ml, 11,3 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El compuesto 3-yodo-1-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina (4,46 g) se obtuvo como un sólido blanco y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00419] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,218 min, m/z = 263,1 [M + H^+]

[00420] A una solución de 3-yodo-1-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridina (4,46 g, 11,83 mmol, 1,0 eq) en DCM (40 ml) se agregaron Et_3N (3,59 g, 35,48 mmol, 4,94 ml, 3,0 eq) y Ac_2O (1,81 g, 17,74 mmol, 1,67 ml, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 0/1). El compuesto 1-(3-yodo-1-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etanona (3,20 g, 10,49 mmol, 88 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un sólido blanco.

[00421] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,378 min, m/z = 306,1 [M + H^+]

[00422] Una mezcla de 1-(3-yodo-1-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etanona (3,00 g, 9,83 mmol, 1,0 eq), triisopropil-[[8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-isoquinolil]oxi]silano (7,00 g, 11,46 mmol, 1,1 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (359 mg, 491,62 µmol, 0,05 eq), K_3PO_4 (7,30 g, 34,41 mmol, 3,5 eq) y agua (50 ml) en dioxano (80 ml) fue desgasificado y purgado con N_2 durante 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 h en N_2. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada 500 ml y se extrajo con DCM (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 100 ml x 3), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, diclorometano: metanol= 100/1 a 20/1). El compuesto 1-[1-metil-3-(3-triisopropilsililoxi-8-isoquinolil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (2,43 g, 5,08 mmol, 51 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00423] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,893 min, m/z = 479,3 [M + H^+]

[00424] A una solución de 1-[1-metil-3-(3-triisopropilsililoxi-8-isoquinolil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (2,43 g, 5,08 mmol, 1,0 eq) en MeOH (20 ml) se agregó NH_4F (1,88 g, 50,76 mmol, 10,0 eq). La mezcla se agitó a 45 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo.

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, diclorometano : metanol = 50/1 a 10/1). El compuesto 1-[3-(3-hidroxi-8-isoquinolil)-1-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (1,6 g, 4,96 mmol, 97 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00425] **1H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,97 (br s, 1H), 9,44 - 9,21 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,28 - 7,17 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,89 - 3,72 (m, 5H), 2,92 - 2,71 (m, 2H), 2,14 - 1,94 (m, 3H)

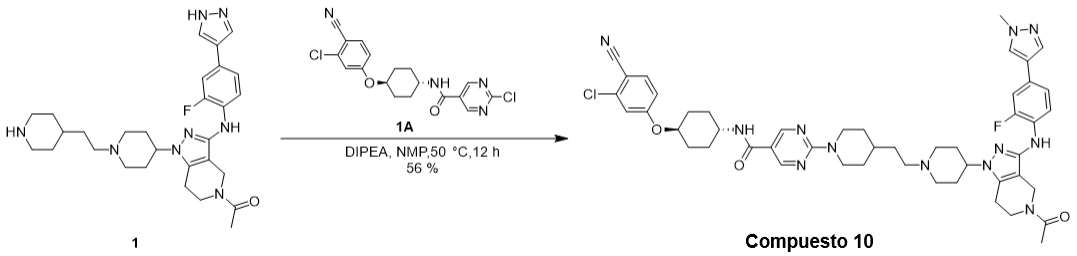
[00426] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,368 min, m/z = 323,2 [M + H^+]

[00427] A una solución de 1-[3-(3-hidroxi-8-isoquinolil)-1-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (1,60 g, 4,96 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 ml) se agregó Et_3N (1,51 g, 14,89 mmol, 2,07 ml, 3,0 eq) y Tf_2O (2,10 g, 7,45 mmol, 1,23 ml, 1,5 eq). La mezcla se agitó a -10 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua 200 ml y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 50 ml x 3), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, diclorometano : metanol = 50/1 a 10/1). El compuesto [8-(5-acetil-1-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil] trifluorometanosulfonato (1,3 g, 2,86 mmol, 57 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

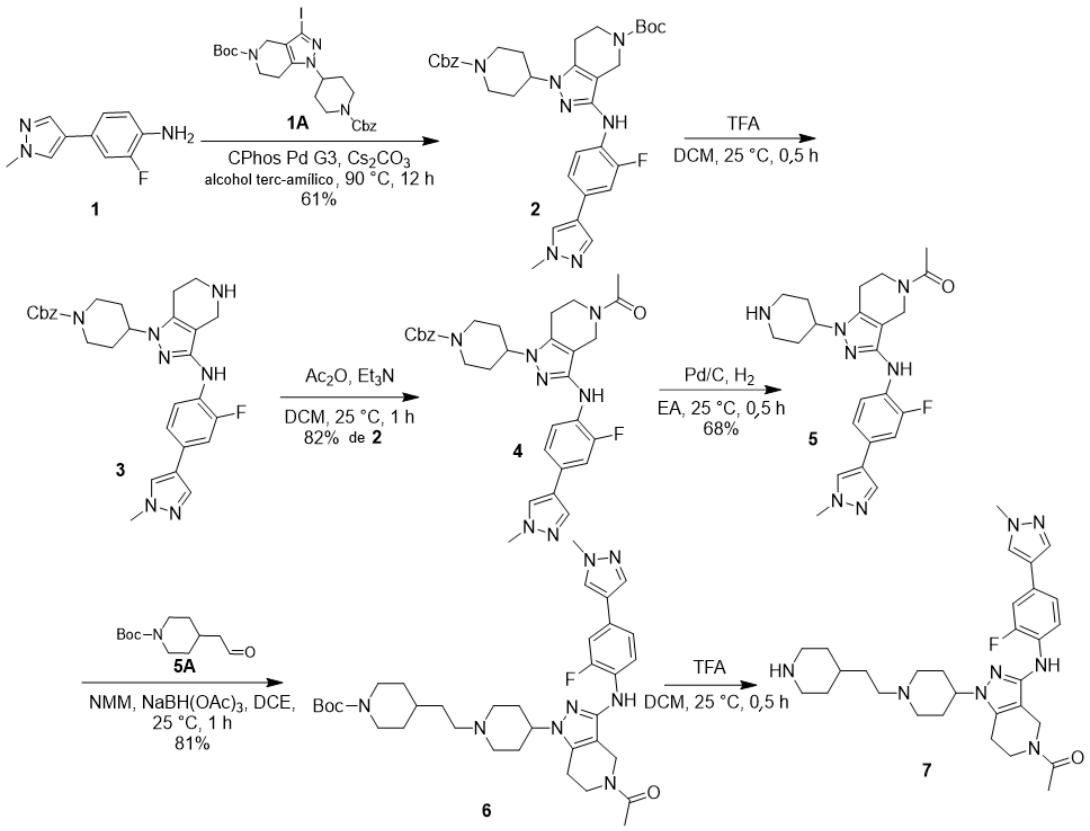
[00428] **1H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,82 - 9,76 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04 - 7,96 (m, 1H), 7,82 - 7,71 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,89 - 3,76 (m, 5H), 2,93 - 2,74 (m, 2H), 2,16 - 1,98 (m, 3H)

[00429] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,521 min, m/z = 455,2 [M + H^+]

[00430] **Ejemplo 1**: Síntesis de 2-[4-[2-[4-[5-acetil-3-[2-fluoro-4-(1-metilpirazol-4-il)anilino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]pirimidina-5-carboxamida (**Compuesto 10**)



[00431] Síntesis de **1**:



[00432] A una solución de 2-fluoro-4-(1-metilpirazol-4-il)anilina (500 mg, 2,6 mmol, 1,0 eq), Cs_2CO_3 (1,70 g, 5,2 mmol, 2,0 eq) y 1-(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)-3-iodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de ter-butilo (1,48 g, 1,6 mmol, 1,0 eq) en 2-metilbutan-2-ol (20 ml) se agregó Cphos Pd G_3 (105 mg, 130 µmol, 0,05 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se filtró y se lavó con acetato de etilo (200 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 3/1). El compuesto 1-(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)-3-[2-fluoro-4-(1-metilpirazol-4-il)anilino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de ter-butilo (1,00 g, 1,6 mmol, 61 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00433] A una solución de 1-(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)-3-[2-fluoro-4-(1-metilpirazol-4-il)anilino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de ter-butilo (1,00 g, 1,5 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) se agregó TFA (10 ml, 85,0 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró al vacío. El compuesto 4-[3-[2-fluoro-4-(1-metilpirazol-4-il)anilino]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo (800 mg) se obtuvo como un aceite amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00434] A una solución de 4-[3-[2-fluoro-4-(1-metilpirazol-4-il)anilino]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo (800 mg, 1,5 mmol, 1,0 eq) y Et_3N (458 mg, 4,5 mmol, 630 µl, 3,0 eq) en DCM (10 ml) se agregó Ac_2O (154 mg, 1,5 mmol, 141 µl, 1,0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml × 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 1/2). El compuesto 4-[5-acetil-3-[2-fluoro-4-(1-metilpirazol-4-il)anilino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo (707 mg, 1,2 mmol, 82 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00435] A una solución de 4-[5-acetil-3-[2-fluoro-4-(1-metilpirazol-4-il)anilino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo (707 mg, 1,2 mmol, 1,0 eq) en acetato de etilo (10 ml) se agregó Pd/C (141 mg, 132 µmol, 10 % de pureza) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de H_2. La mezcla se filtró y se lavó con diclorometano/metanol (10/1, 200 ml), y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (SiO_2, columna: YMC-Actus Triart C18 150*30mm*7um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 18 %-48 % B durante 10 min). El compuesto 1-[3-[2-fluoro-4-(1-metilpirazol-4-il)anilino]-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (370 mg, 845 µmol, 68 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00436] A una solución de 1-[3-[2-fluoro-4-(1-metilpirazol-4-il)anilino]-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (200 mg, 457 µmol, 1,0 eq)、NMM (138 mg, 1,3 mmol, 150 µl, 3,0 eq) y 4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (103 mg, 457 µmol, 1,0 eq) en DCE (2 ml), agitado durante 0,5 h. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (193 mg, 914 µmol, 2,0 eq) a la mezcla y se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml × 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, diclorometano/metanol = 10/1). El compuesto 4-[2-[4-[5-acetil-3-[2-fluoro-4-(1-metilpirazol-4-il)anilino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]etil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (240 mg, 369 µmol, 81 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00437] A una solución de 4-[2-[4-[5-acetil-3-[2-fluoro-4-(1-metilpirazol-4-il)anilino]-6,7-

dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]etil]piperidina-1-carboxilato de ter-butil (120 mg, 184 µmol, 1,0 eq) en DCM (2 ml) se agregó TFA (451 mg, 3,9 mmol, 293 µl, 21,0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró al vacío. El compuesto 1-[3-[2-fluoro-4-(1-metilpirazol-4-il)anilino]-1-[1-[2-(4-piperidil)etil]-4-piperidil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (100 mg) se obtuvo como un aceite amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

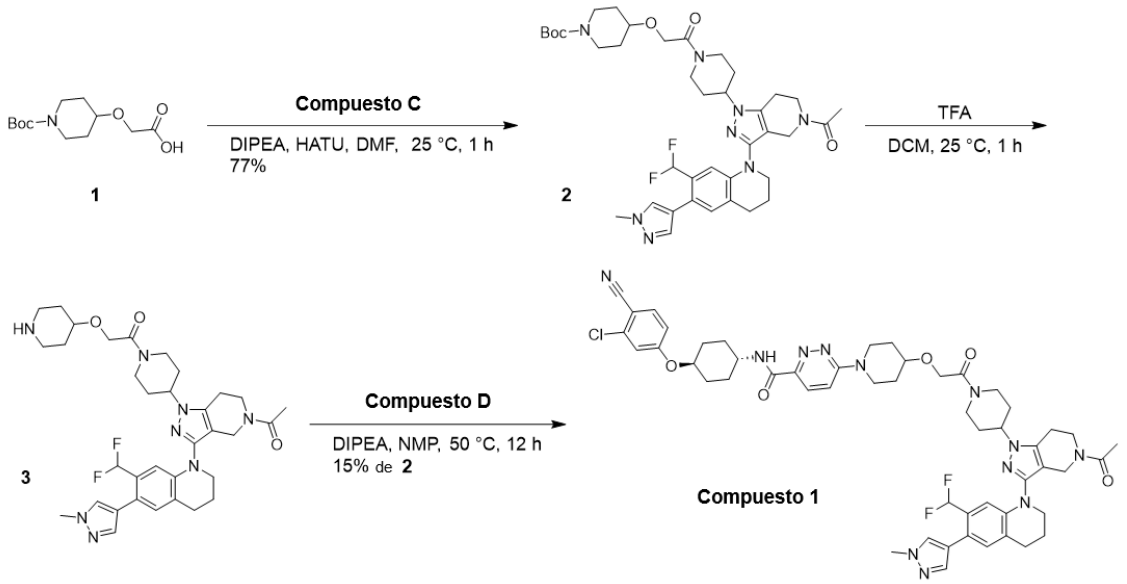
[00438] Síntesis del **Compuesto 10:**

[00439] A una solución de 1-[3-[2-fluoro-4-(1-metilpirazol-4-il)anilino]-1-[1-[2-(4-piperidil)etil]-4-piperidil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (122 mg, 184,09 µmol, 1,0 eq), 2-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]pirimidina-5-carboxamida (72 mg, 184,09 µmol, 1,0 eq) en NMP (2 ml) se agregó DIPEA (443 mg, 3,43 mmol, 598,04 µl, 18,6 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de 30 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condición FA; columna: Welch Xtimate C18 150*25mm*5um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 28 %-48 % B durante 10 min). El compuesto 2-[4-[2-[4-[5-acetil-3-[2-fluoro-4-(1-metilpirazol-4-il)anilino]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]pirimidina-5-carboxamida (93,79 mg, 103,63 µmol, 56 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00440] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ = 8,66 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,78 - 7,48 (m, 4H), 7,19 - 7,07 (m, 2H), 6,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 5,97 (br dd, J = 8,0, 12,4 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 2,8, 10,0 Hz, 1H), 4,82 (br d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 2H), 4,07 - 3,88 (m, 5H), 3,74 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,28 - 3,13 (m, 2H), 2,91 (br t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,77 (br t, J = 5,2 Hz, 1H), 2,70 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,62 - 2,53 (m, 3H), 2,41 - 2,24 (m, 4H), 2,22 - 2,12 (m, 7H), 2,08 - 1,95 (m, 2H), 1,80 (br d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,72 - 1,51 (m, 5H), 1,49 - 1,36 (m, 2H), 1,26 - 1,13 (m, 2H)

[00441] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 2,178 min, m/z = 903,5 [M + H$^+$].

[00442] **Ejemplo 2**: Síntesis de 6-[4-[2-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-2-oxo-etoxi]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 1**)



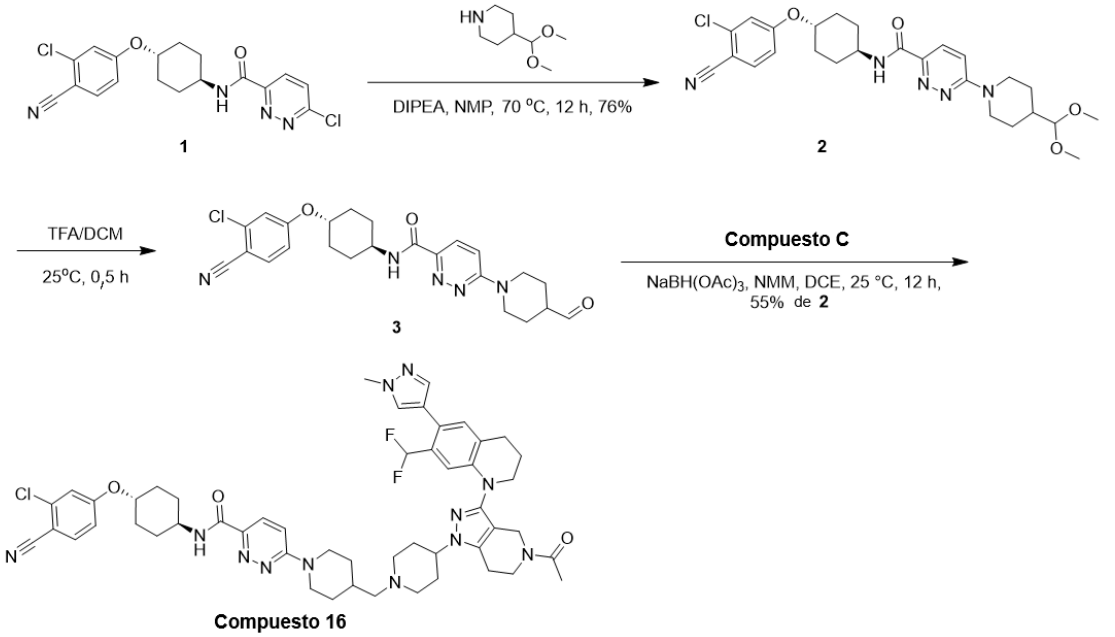
[00443] **1** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en WO2017/89390 A1. A una solución de ácido 2-[(1-ter-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]acético (38,2 mg, 147 µmol, 1,0 eq), 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (75,0 mg, 147,2 µmol, 1,0 eq), DIPEA (57,1 mg, 442 µmol, 80 µl, 3,0 eq) en DMF (2 ml) se agregó HATU (67,2 mg, 177 µmol, 1,2 eq) y se agitó a 25 °C durante 1 h. El residuo se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 3). El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, DCM: MeOH = 10:1). El compuesto 4-[2-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-2-oxo-etoxi]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (85,0 mg, 113 µmol, 77 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco. LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,586 min, m/z = 751,7 [M + H^+]

[00444] A una solución de 4-[2-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-2-oxo-etoxi]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (85,0 mg, 113 µmol, 1,0 eq) en DCM (2 ml) se agregó TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 1 ml, 119 eq) y se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El compuesto 1-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-2-(4-piperidiloxi)etanona (86 mg) como un sólido blanco se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,488 min, m/z = 651,6 [M + H^+]

[00445] A una solución de 1-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-

dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-2-(4-piperidiloxi)etanona (86,0 mg), 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (46,3 mg, 118 µmol, 1,1 eq) en NMP (0,5 ml) se agregó DIPEA (41,7 mg, 323 µmol, 56,2 µl, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se neutralizó al agregar 10 ml de agua y se extrajo con DCM (20 ml × 3). Las fase naranja se lavó con salmuera (20 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna: Phenomenex luna C18 150× 25mm× 10um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 47 %-77 % B durante 10 min). El compuesto 6-[4-[2-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-2-oxo-etoxi]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 1**, 15,9 mg, 15,6 µmol, 15 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 2,863 min, m/z = 1005,4 [M + H+]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,67 - 8,50 (m, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 2H), 6,95 - 6,61 (m, 2H), 4,62 - 4,48 (m, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 2H), 4,29 - 4,20 (m, 2H), 4,19 - 4,14 (m, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 3H), 4,01 - 3,92 (m, 1H), 3,86 (s, 4H), 3,78 - 3,64 (m, 3H), 3,56 (br d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,44 - 3,38 (m, 2H), 3,24 - 3,11 (m, 1H), 2,90 - 2,69 (m, 5H), 2,16 - 2,04 (m, 4H), 2,01 - 1,84 (m, 10H), 1,83 - 1,73 (m, 1H), 1,70 - 1,58 (m, 2H), 1,57 - 1,42 (m, 4H)

[00446] Ejemplo 3: Síntesis de 6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 16**)



[00447] A una solución de 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (150 mg, 383,39 µmol, 1,0 eq) en NMP (3 ml) se agregaron DIPEA (396 mg, 3,07 mmol, 534,23 µl, 8,0 eq) y 4-(dimetoximetil)piperidina (73 mg, 460,06 µmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) El compuesto N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (150 mg, 291,82 µmol, 76 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00448] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,96 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,02 - 6,94 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 2H), 3,38 (s, 6H), 3,04 - 2,97 (m, 2H), 2,38 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 2,18 (t, J = 9,6 Hz, 4H), 1,70 - 1,64 (m, 2H), 1,50 - 1,33 (m, 4H)

[00449] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,533 min, m/z = 514,3 [M + H^+]

[00450] A una solución de N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (150 mg, 291,82 µmol, 1,0 eq) en DCM (5 ml) se agregó TFA (7,68 g, 67,31 mmol, 5,00 ml, 230,67 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto. El compuesto N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-(4-formil-1-

piperidil)piridazina-3-carboxamida (130 mg) se obtuvo como un aceite amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

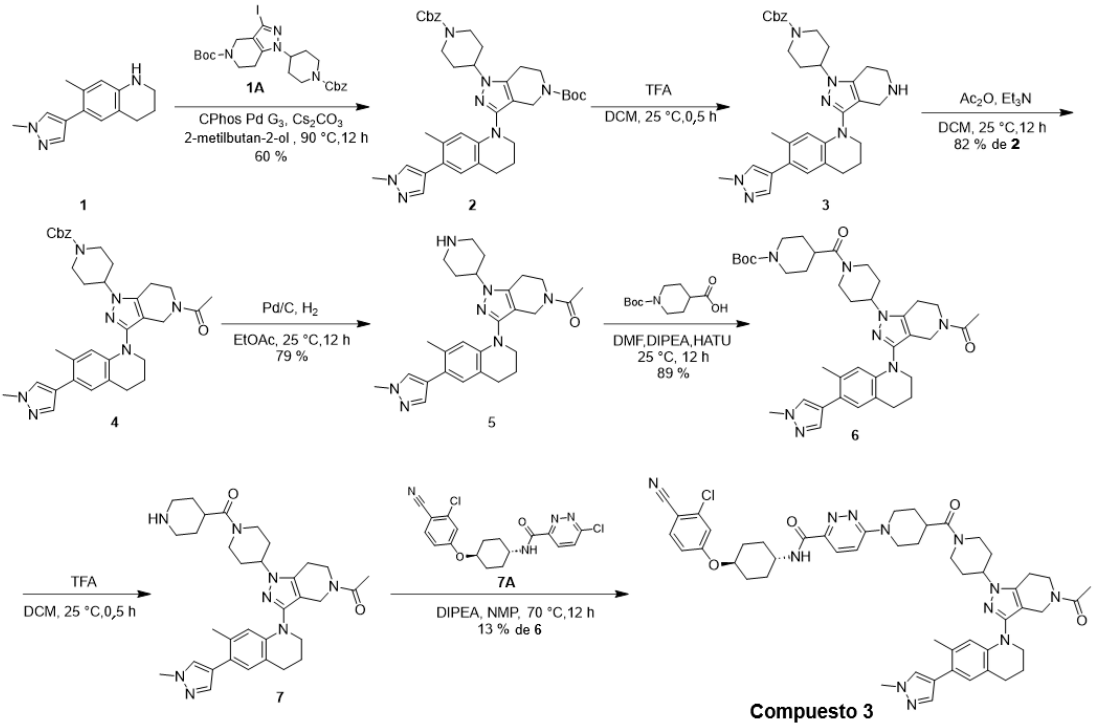
[00451] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,509 min, m/z = 468,3 [M + H^+]

[00452] A una solución de N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-(4-formil-1-piperidil)piridazina-3-carboxamida (130 mg, 277,81 µmol, 1,5 eq) en DCE (5 ml) se le agregó NMM (298 mg, 2,95 mmol, 323,93 µl, 16,37 eq) y 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (100 mg, 179,98 µmol, 1,0 eq, FA). $NaBH(OAc)_3$ (114 mg, 539,94 µmol, 3,0 eq) se agregó y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml×3), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, diclorometano: metanol = 15:1). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 25 % - 55 % B durante 1 min) para obtener el compuesto deseado. Luego se liofilizó. El compuesto 6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (96,74 mg, 99,30 µmol, 55 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un sólido blanco.

[00453] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,31 - 8,28 (m, 1H), 7,97 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,41 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,07 - 6,96 (m, 3H), 6,91 - 6,84 (m, 2H), 6,69 - 6,37 (m, 1H), 4,50 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,40 - 4,21 (m, 2H), 4,15 - 4,05 (m, 2H), 3,98 - 3,89 (m, 5H), 3,79 - 3,67 (m, 3H), 3,15 - 3,00 (m, 4H), 2,88 (td, J = 5,6, 11,0 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 12,4 Hz, 4H), 2,24 - 2,11 (m, 7H), 2,06 (s, 2H), 1,96 (d, *J* = 13,2 Hz, 4H), 1,76 - 1,62 (m, 5H), 1,53 - 1,43 (m, 2H), 1,32 - 1,21 (m, 2H)

[00454] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 2,172 min, m/z = 961,5 [M + H^+]

[00455] Ejemplo 4: Síntesis de 6-[4-[4-[5-acetil-3-[7-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carbonil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 3**)



[00456] Una mezcla de 7-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (450 mg, 1,98 mmol, 1 eq), 1-(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)-3-iodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de ter-butilo (1,12 g, 1,98 mmol, 1,0 eq), Cphos Pd G_3 (159 mg, 197,97 µmol, 0,1 eq), Cs_2CO_3 (1,94 g, 5,94 mmol, 3,0 eq) en 2-metilbutan-2-ol (15 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en N_2. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 0/1). El compuesto 1-(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)-3-[7-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de ter-butilo (800 mg, 1,20 mmol, 60 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00457] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,634 min, m/z = 666,5 [M + H^+]

[00458] A una solución de 1-(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)-3-[7-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de ter-butilo (800 mg, 1,20 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) se le agregó TFA (1,64 g, 14,36 mmol, 1,07 ml, 11,9 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El compuesto 4-[3-[7-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo (816 mg) se obtuvo como un sólido blanco y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin

purificación adicional.

[00459] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,481 min, m/z = 566,5 [M + H^+]

[00460] A una solución de 4-[3-[7-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo (816 mg, 1,20 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) se agregaron Et3N (364 mg, 3,60 mmol, 501,27 µl, 3,0 eq) y Ac_2O (183 mg, 1,80 mmol, 169,12 µl, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 0-25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 0/1). El compuesto 4-[5-acetil-3-[7-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo (600 mg, 987,26 µmol, 82 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un sólido blanco.

[00461] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,548 min, m/z = 608,5 [M + H^+]

[00462] A una solución de 4-[5-acetil-3-[7-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo (600 mg, 987,26 µmol, 1,0 eq) en acetato de etilo (10 ml) se agregó paladio sobre carbono (300 mg, 281,90 µmol, 0,3 eq) en N2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó en H_2 (15 psi) a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condición FA; columna: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10um; fase móvil: [agua(HCl)-ACN]; gradiente: 10 %-40 % B durante 10 min). El compuesto 1-[3-[7-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (400 mg, 784,20 µmol, 79 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00463] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,414 min, m/z = 474,4 [M + H^+]

[00464] A una solución de 1-[3-[7-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (100 mg, 196,05 µmol, 1,0 eq) en DMF (3 ml) se agregó DIPEA (76 mg, 588,15 µmol, 102,44 µl, 3,0 eq), ácido 1-ter-butoxicarbonilpiperidina-4-carboxílico (44 mg, 196,05 µmol, 1,0 eq) y HATU (149 mg, 392,10 µmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de 50 ml de agua y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, DCM: MeOH = 20:1). El compuesto 4-[4-[5-acetil-3-[7-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-

4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carbonil]piperidina-1-carboxilato ter-butil (120 mg, 175,22 µmol, 89 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00465] LC-MS: MS (ESI$^+$): t_R = 0,537 min, m/z = 685,5 [M + H$^+$]

[00466] A una solución de 4-[4-[5-acetil-3-[7-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carbonil]piperidina-1-carboxilato ter-butilo (120 mg, 175,22 µmol, 1,0 eq) en DCM (2 ml) se agregó TFA (767 mg, 6,73 mmol, 0,5 ml, 38,4 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El compuesto 1-[3-[7-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-[1-(piperidina-4-carbonil)-4-piperidil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (122 mg) se obtuvo como un sólido blanco y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00467] LC-MS: MS (ESI$^+$): t_R = 0,417 min, m/z = 585,5 [M + H$^+$]

[00468] A una solución de 1-[3-[7-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-[1-(piperidina-4-carbonil)-4-piperidil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (122 mg, 174,59 µmol, 1,0 eq), 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (68 mg, 174,59 µmol, 1,0 eq) en NMP (2 ml) se agregó DIPEA (371 mg, 2,87 mmol, 0,5 ml, 16,4 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condición FA; columna: Welch Xtimate C18 150*25mm*5um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 45 %-75 % B durante 10 min).

[00469] El compuesto 6-[4-[4-[5-acetil-3-[7-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carbonil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (22,89 mg, 23,89 µmol, 13 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un sólido blanco.

[00470] 1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ = 8,00 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,47 (m, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,07 - 6,92 (m, 3H), 6,86 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,75 (br dd, J = 2,8, 13,2 Hz, 1H), 4,60 - 4,44 (m, 2H), 4,40 - 4,23 (m, 2H), 4,19 – 4,11 (m, 3H), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 4H), 3,84 - 3,55 (m, 3H), 3,34 - 3,12 (m, 3H), 2,94 - 2,71 (m, 6H), 2,33 - 2,12 (m, 10H), 2,11 - 2,01 (m, 6H), 1,99 - 1,85 (m, 5H), 1,68 (br s, 1H), 1,53 - 1,44 (m, 2H).

[00471] LC-MS: MS (ESI$^+$): t_R = 2,736 min, m/z = 470,4 [M / 2]

[00472] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de forma similar a como se describe en el Ejemplo 4.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR ($CDCl_3$)**	**LC-MS [M + H$^+$]**
11	2-[4-[[4-[5-acetil-3-[6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]pirimidina-5-carboxamida	δ = 8,66 (s, 2H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,19 - 6,96 (m, 3H), 6,89 - 6,81 (m, 1H), 6,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,90 - 4,78 (m, 2H), 4,35 - 4,24 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,95 - 3,87 (m, 5H), 3,77 - 3,62 (m, 3H), 3,06 - 2,69 (m, 8H), 2,34 - 2,14 (m, 9H), 2,13 - 2,00 (m, 6H), 1,93 - 1,76 (m, 5H), 1,46 - 1,33 (m, 3H), 1,28 - 1,06 (m, 3H)	911,6
12	4-[4-[2-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-2-oxo-etoxi]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-N-metil-anilino)ciclohexil]benzamida	(DMSO-d6) δ = 8,21 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 3H), 7,59 (d, *J* = 9,2Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,95 - 6,88 (m, 3H), 6,85 - 6,80 (m, 1H), 6,80 - 6,62 (m, 2H), 4,47 - 4,29 (m, 2H), 4,27 - 4,08 (m, 4H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,82 - 3,66 (m, 4H), 3,62 - 3,53 (m, 5H), 3,20 - 3,13 (m, 1H), 2,98 (br t, *J* = 10,4 Hz, 2H), 2,89 - 2,73 (m, 8H), 2,07 (s, 2H), 1,94 (br d, *J* = 14,4 Hz, 10H), 1,82 - 1,62 (m, 5H), 1,60 - 1,47 (m, 4H)	1016,6
13	4-[4-[2-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-	δ = 7,66 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,53 (d, 1H, J=6,0 Hz), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,0-7,1 (m, 1H), 6,9-7,0 (m, 3H), 6,73 (d, 1H, J=2,4 Hz), 6,4-6,7 (m, 2H), 5,89 (dd, 1H, J=4,2,	1000,5

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
	pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-N-metil-anilino)ciclohexil]benzamida	7,6 Hz), 4,7-4,8 (m, 1H), 4,1-4,3 (m, 3H), 3,96 (d, 3H, J=2,4 Hz), 3,7-3,9 (m, 3H), 3,6-3,7 (m, 3H), 3,20 (t, 1H, J=12,4 Hz), 2,7-2,9 (m, 10H), 2,32 (d, 2H, J=6,4 Hz), 2,25 (d, 2H, J=11,2 Hz), 2,18 (s, 2H), 2,0-2,1 (m, 8H), 1,7-1,9 (m, 8H), 1,3-1,5 (m, 5H)	
14	6-[4-[2-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ=7,97 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J*=8,00 Hz, 1 H) 7,57 (d, *J*=8,40 Hz, 1 H) 7,51 - 7,55 (m, 1 H) 7,35 - 7,45 (m, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 6,98 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 6,84 - 6,90 (m, 2 H) 6,37 - 6,69 (m, 1 H) 4,71 - 4,84 (m, 1 H) 4,45 - 4,59 (m, 2 H) 4,31 - 4,39 (m, 1 H) 4,29 (br s, 1 H) 4,13 (s, 2 H) 4,00 - 4,09 (m, 2 H) 3,96 (d, *J*=2,00 Hz, 3 H) 3,90 (br t, *J*=6,40 Hz, 1 H) 3,73 - 3,81 (m, 1 H) 3,65 - 3,73 (m, 2 H) 3,20 (br t, *J*=12,00 Hz, 1 H) 3,09 (br t, *J*=12,40 Hz, 2 H) 2,84 - 2,96 (m, 2 H) 2,70 - 2,83 (m, 3 H) 2,29 - 2,36 (m, 2 H) 2,13 - 2,25 (m, 7 H) 2,09 (br d, *J*=5,60 Hz, 2 H) 2,06 (s, 2 H) 2,03 (br d, *J*=4,80 Hz, 1 H) 1,96 (br d, *J*=13,20 Hz, 3 H) 1,69 (br d, *J*=12,00 Hz, 2 H) 1,62 - 1,66 (m, 1 H) 1,46 (br d, *J*=12,00 Hz, 2 H) 1,25 - 1,37 (m, 2 H).	989,5
17	2-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-	δ = 8,66 (s, 2H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,41 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,05	961,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
	metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]pirimidina-5-carboxamida	(d, J = 17,6 Hz, 1H), 7,01 - 6,89 (m, 2H), 6,83 – 6,86 (m, 1H), 6,39 - 6,69 (m, 1H), 6,11 - 5,86 (m, 1H), 4,85 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 4,40 - 4,27 (m, 2H), 4,26 - 4,10 (m, 2H), 4,00 – 4,08 (m, 1H), 3,96 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 3,91 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,65 – 3,71 (m, 2H), 3,54 - 3,23 (m, 2H), 3,00 - 2,78 (m, 6H), 2,78 - 2,51 (m, 3H), 2,31 - 2,13 (m, 8H), 2,12 - 1,95 (m, 7H), 1,70 - 1,58 (m, 4H), 1,52 - 1,43 (m, 2H), 1,23 (d, J = 1,2 Hz, 2H)	
18	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridina-3-carboxamida	δ = 8,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,92 - 7,80 (m, 1H), 7,62 - 7,47 (m, 2H), 7,41 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,10 - 6,95 (m, 2H), 6,93 - 6,80 (m, 2H), 6,73 - 6,32 (m, 2H), 5,87 - 5,68 (m, 1H), 4,48 - 4,36 (m, 2H), 4,35 - 4,23 (m, 2H), 4,18 - 4,00 (m, 2H), 3,99 - 3,85 (m, 5H), 3,80 - 3,61 (m, 3H), 3,06 - 2,72 (m, 8H), 2,31 - 2,13 (m, 9H), 2,13 - 2,02 (m, 5H), 1,96 - 1,83 (m, 3H), 1,76 - 1,61 (m, 4H), 1,49 - 1,35 (m, 3H), 1,29 - 1,10 (m, 2H)	960,6
61	6-[4-[4-[5-acetil-3-(6-ciano-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-	(DMSO-d_6) δ = 8,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 - 7,76 (m, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 3H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 7,20 - 7,09 (m, 1H), 6,49 - 6,34 (m, 1H), 4,60 - 4,32 (m, 5H), 4,23 - 4,07 (m, 3H), 3,91 - 3,74	870,4

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
	carbonil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(m, 2H), 3,73 - 3,68 (m, 1H), 3,63 - 3,58 (m, 2H), 3,28 - 3,03 (m, 4H), 2,90 - 2,66 (m, 5H), 2,15 - 2,06 (m, 4H), 2,01 - 1,85 (m, 8H), 1,77 - 1,45 (m, 9H)	
62	6-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carbonil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d6) δ = 8,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 6,98 - 6,60 (m, 3H), 4,61 - 4,44 (m, 4H), 4,41 - 4,28 (m, 1H), 4,23 - 4,05 (m, 3H), 3,94 - 3,80 (m, 1H), 3,79 - 3,67 (m, 2H), 3,60 - 3,53 (m, 2H), 3,29 - 3,19 (m, 1H), 3,18 - 3,03 (m, 3H), 2,90 - 2,85 (m, 1H), 2,82 (br t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,78 - 2,72 (m, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 4H), 1,98 - 1,85 (m, 8H), 1,80 - 1,44 (m, 10H)	895,5
66	rac-6-(4-((4-(5-acetil-3-(6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-1,7-naftiridin-1(2H)-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil)piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d_6) δ = 8,58 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82–7,65 (m, 3H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (br d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 4,60–4,40 (m, 3H), 4,25–4,13 (m, 2H), 4,07–3,95 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78–3,65 (m, 2H), 3,61–3,50 (m, 2H), 3,07–2,89 (m, 4H), 2,86–2,75 (m, 3H), 2,73–2,64 (m, 1H), 2,19 (br d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,15–1,99 (m, 8H), 1,97–1,91 (m, 2H), 1,91–1,75 (m, 7H), 1,63 (br d, J	912,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
		= 13,2 Hz, 2H), 1,56–1,45 (m, 2H), 1,16–1,04 ppm (m, 2H).	
67	6-[4-[4-[5-acetil-3-[6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-1,7-naftiridin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carbonil]-1-piperidilo]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d_6) δ = 8,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,23–8,06 (m, 1H), 7,94–7,83 (m, 2H), 7,82–7,72 (m, 2H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 4,61–4,43 (m, 4H), 4,36 (br d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,30–4,09 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,82–3,67 (m, 2H), 3,66–3,51 (m, 2H), 3,16–3,04 (m, 3H), 2,88 (br s, 3H), 2,81–2,65 (m, 2H), 2,11 (br s, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,03–1,95 (m, 4H), 1,95–1,85 (m, 4H), 1,80–1,64 (m, 4H), 1,64–1,41 ppm (m, 6H).	926,4
77	6-[4-[[3-[5-acetil-3-(6-ciano-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclobutil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d_6): δ = 8,60 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46–7,37 (m, 2H), 7,36–7,27 (m, 2H), 7,17–7,07 (m, 1H), 6,52–6,39 (m, 1H), 4,92–4,77 (m, 1H), 4,62–4,41 (m, 3H), 4,19–4,06 (m, 2H), 3,92–3,79 (m, 1H), 3,76–3,57 (m, 4H), 2,97 (br t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,86–2,56 (m, 6H), 2,47–2,36 (m, 1H), 2,16–2,05 (m, 6H), 2,02–1,93 (m, 3H), 1,89 (br d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,74 (br d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,69–1,44 (m, 7H), 1,21–1,05 (m, 2H).	820,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
94	6-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]but-1-inil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 6,91 - 6,83 (m, 2H), 6,70 - 6,35 (m, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 2H), 4,02 - 3,93 (m, 4H), 3,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 3H), 3,14 (s, 2H), 2,90 - 2,73 (m, 8H), 2,30 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,26 - 2,18 (m, 4H), 2,11 - 2,07 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 2H), 1,79 - 1,65 (m, 6H), 1,60 - 1,52 (m, 2H)	916,6
100	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-4-metil-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d6) δ = 8,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 6,95 - 6,62 (m, 2H), 4,61 - 4,44 (m, 1H), 4,20 - 4,08 (m, 2H), 4,06 - 3,94 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,77 - 3,65 (m, 2H), 3,62 - 3,54 (m, 2H), 3,42 (br t, J = 10,4 Hz, 2H), 2,83 (br s, 5H), 2,72 (br s, 1H), 2,41 (br t, J = 11,2 Hz, 2H), 2,23 (br s, 2H), 2,14 - 1,83 (m, 12H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,66 - 1,57 (m, 2H), 1,56 - 1,45 (m, 4H), 1,41 - 1,30 (m, 2H), 1,00 (s, 3H)	975,6
102	6-[4-[[4-[5-acetil-3-(6-ciano-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6,7-	δ = 7,97 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,87 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27–7,13 (m, 2H),	870,5

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
	dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-4-metil-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	7,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 3,6, 8,4 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,17–4,00 (m, 4H), 3,91 (s, 2H), 3,75 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,67 (td, J = 5,6, 12,0 Hz, 2H), 3,49–3,32 (m, 2H), 3,04–2,87 (m, 2H), 2,87–2,78 (m, 3H), 2,73 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,45 (br s, 2H), 2,25 (br s, 3H), 2,22–2,12 (m, 6H), 2,12–1,98 (m, 4H), 1,85–1,76 (m, 2H), 1,75–1,58 (m, 5H), 1,54–1,39 (m, 4H), 1,05 (br s, 2H)	
106	6-[4-[[4-[5-acetil-3-(3,4-dihidro-2H-1,7-naftiridin-1-il)-6,7-dihidro-4Hpirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(4-cloro-3-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,33 - 8,11 (m, 1H), 7,97 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,94 - 7,76 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,05 - 6,92 (m, 2H), 6,90 - 6,81 (m, 1H), 4,51 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 2H), 4,25 (s, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 1H), 3,97 - 3,76 (m, 2H), 3,75 - 3,61 (m, 2H), 3,47 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,28 - 3,13 (m, 1H), 3,08 - 2,96 (m, 4H), 2,93 - 2,68 (m, 4H), 2,35 (s, 4H), 2,20 (s, 5H), 2,17 - 2,05 (m, 5H), 2,00 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,75 - 1,62 (m, 2H), 1,60 - 1,43 (m, 2H), 1,43 - 1,19 (m, 3H).	920,6
107	6-[4-[[4-[5-acetil-3-(6-metil-3,4-dihidro-2H-1,7-naftiridin-1-il)-6,7-	1,17 - 1,31 (m, 2 H) 1,40 - 1,52 (m, 2 H) 1,63 - 1,75 (m, 2 H) 1,81 - 1,97 (m, 5 H) 1,99 - 2,10 (m, 3	846,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
	dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	H) 2,11 - 2,23 (m, 8 H) 2,25 - 2,28 (m, 2 H) 2,41 (s, 3 H) 2,72 (br t, J=5,63 Hz, 1 H) 2,77 - 2,88 (m, 3 H) 2,96 - 3,11 (m, 4 H) 3,62 - 3,69 (m, 2 H) 3,73 (br t, J=5,63 Hz, 1 H) 3,80 - 3,97 (m, 3 H) 4,01 - 4,09 (m, 1 H) 4,14 (s, 1 H) 4,27 - 4,37 (m, 2 H) 4,49 (br d, J=13,13 Hz, 2 H) 6,79 - 6,89 (m, 2 H) 6,94 - 7,04 (m, 2 H) 7,56 (d, J=8,76 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=14,76 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=8,25 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=9,63 Hz, 1 H).	
108	6-[4-[[4-[5-acetil-3-(6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-1,7-naftiridin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,39 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04–6,93 (m, 2H), 6,85 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,49 (br d, J = 13,6 Hz, 2H), 4,39–4,25 (m, 2H), 4,15–3,98 (m, 2H), 3,97–3,82 (m, 2H), 3,72 (br t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,68–3,58 (m, 2H), 3,03 (br t, J = 11,2 Hz, 4H), 2,88–2,63 (m, 4H), 2,34–2,14 (m, 11H), 2,13–2,01 (m, 4H), 2,00–1,80 (m, 6H), 1,77–1,59 (m, 2H), 1,54–1,37 (m, 2H), 1,32–1,15 (m, 2H), 1,00–0,76 (m, 4H).	872,6
109	6-[4-[[4-[5-acetil-3-(6-metoxi-3,4-dihidro-2H-1,7-naftiridin-1-il)-	*δ* = 7,96 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,04–	862,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
	6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	6,95 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,50 (br d, J = 13,6 Hz, 2H), 4,38–4,26 (m, 2H), 4,13–4,02 (m, 2H), 3,91–3,80 (m, 5H), 3,75–3,58 (m, 3H), 3,10–2,96 (m, 4H), 2,84–2,68 (m, 4H), 2,30–2,14 (m, 10H), 2,10–2,00 (m, 5H), 1,97–1,82 (m, 5H), 1,76–1,63 (m, 2H), 1,52–1,40 (m, 2H), 1,31–1,17 (m, 2H)	
118	6-[6-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d6): δ = 8,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91–7,82 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,17–7,04 (m, 3H), 6,95–6,63 (m, 2H), 4,61–4,47 (m, 1H), 4,21–4,08 (m, 2H), 4,07–3,95 (m, 1H), 3,93–3,80 (m, 5H), 3,79–3,64 (m, 4H), 3,58 (br s, 1H), 3,04–2,88 (m, 2H), 2,87–2,70 (m, 4H), 2,69–2,56 (m, 2H), 2,42 (br s, 1H), 2,28 (br d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,11 (br s, 2H), 2,10–2,06 (m, 3H), 2,06–1,86 (m, 9H), 1,86–1,75 (m, 2H), 1,74–1,58 (m, 2H), 1,57–1,47 (m, 2H), 1,46–1,38 (m, 1H).	973,7
126	6-[3-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-	δ = 7,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,89 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,41 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,10 - 6,98 (m, 2H), 6,92 - 6,77 (m, 3H), 6,72 - 6,34 (m, 1H), 4,88	987,6

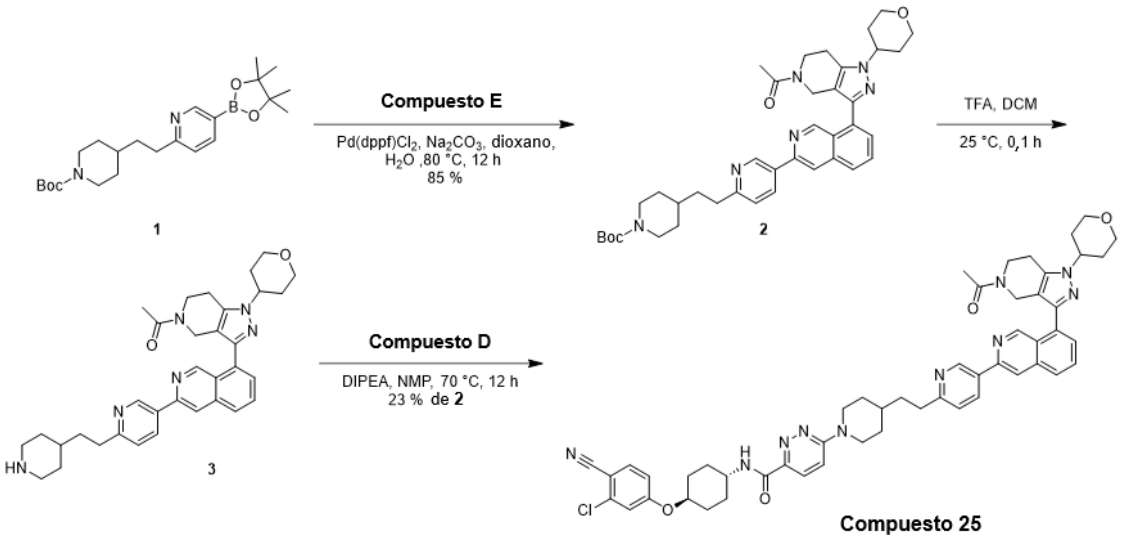
Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
	pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-8-azabiciclo[3.2.1] octan-8-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]pirid azina-3-carboxamida	- 4,52 (m, 2H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,15 - 4,01 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (br t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,79 - 3,65 (m, 3H), 2,97 (br s, 2H), 2,91 - 2,84 (m, 2H), 2,82 - 2,69 (m, 2H), 2,27 - 2,03 (m, 18H), 1,95 - 1,83 (m, 4H), 1,78 - 1,61 (m, 4H), 1,57 - 1,34 (m, 4H)	
139	4-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]benz amida	(DMSO-d_6): δ = 7,98–7,91 (m, 1H), 7,88–7,82 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,74–7,68 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41–7,34 (m, 1H), 7,16–7,08 (m, 2H), 6,94–6,64 (m, 4H), 4,59–4,46 (m, 1H), 4,21–4,08 (m, 2H), 4,07–3,96 (m, 1H), 3,90–3,71 (m, 7H), 3,70–3,67 (m, 1H), 3,65–3,53 (m, 2H), 2,97–2,69 (m, 8H), 2,24–2,14 (m, 2H), 2,13–1,94 (m, 11H), 1,92–1,70 (m, 7H), 1,58–1,43 (m, 4H), 1,24–1,09 (m, 2H).	959,7
140	4-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(4-ciano-3-metoxifenoxi)ciclohex il]benzamida	(DMSO-d_6) δ = 8,17 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,80–7,65 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,86–6,60 (m, 4H), 4,54–4,39 (m, 1H), 4,20–4,09 (m, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,91–3,78 (m, 9H), 3,75–3,67 (m, 2H), 3,62–3,56 (m, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,88–2,69 (m, 6H), 2,19 (m, 2H), 2,14–1,94 (m, 10H), 1,94–1,64 (m, 8H), 1,50 (m, 4H), 1,16 (m,	954,51

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
		2H).	
141	6-[4-[[(3R,4R)-4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-fluoro-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d6) δ = 8,65–8,54 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82–7,74 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (br d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,17–7,09 (m, 2H), 6,97–6,63 (m, 2H), 4,94–4,67 (m, 1H), 4,61–4,38 (m, 3H), 4,27–4,12 (m, 2H), 4,17–4,02 (m, 1H), 3,87 (s, 4H), 3,78–3,68 (m, 1H), 3,72–3,55 (m, 3H), 3,07–2,95 (m, 2H), 2,94–2,68 (m, 5H), 2,31–2,22 (m, 2H), 2,16–1,80 (m, 12H), 1,68–1,58 (m, 2H), 1,56–1,46 (m, 2H), 1,16–1,04 (m, 2H)	979,4
152	6-[4-[[(1R,5S)-3-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,00 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,86 (br d, J = 8,00 Hz, 1 H) 7,57 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 4,80 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 5,20 Hz, 1 H) 7,05 (br d, J = 19,60 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 6,98–7,01 (m, 1 H) 6,82–6,92 (m, 2 H) 6,36–6,69 (m, 1 H) 4,56 (br d, J = 13,20 Hz, 3 H) 4,27–4,38 (m, 2 H) 4,16 (s, 1 H) 4,03–4,10 (m, 1 H) 3,96 (s, 3 H) 3,89 (br t, J = 5,60 Hz, 1 H) 3,74 (br t, J = 5,60 Hz, 2 H) 3,61–3,71 (m, 3 H) 3,42–3,60 (m, 1 H) 3,14 (br t, J = 12,00 Hz, 2 H) 2,83–2,94 (m, 2 H) 2,69–2,82 (m, 3 H) 2,40–2,68 (m, 3 H) 2,21 (br s, 4 H) 2,13–2,20 (m, 6 H) 2,10	987,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
		(br d, J = 5,20 Hz, 2 H) 1,96–2,08 (m, 4 H) 1,63–1,76 (m, 3 H) 1,38–1,54 (m, 4 H).	
158	6-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carbonil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridina-3-carboxamida	(DMSO-d_6) δ = 8,62–8,55 (m, 1H), 8,12–8,04 (m, 1H), 8,00–7,90 (m, 1H), 7,90–7,80 (m, 1H), 7,79–7,72 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42–7,36 (m, 1H), 7,17–7,08 (m, 2H), 6,95–6,65 (m, 3H), 4,59–4,45 (m, 2H), 4,40–4,29 (m, 3H), 4,24–4,06 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,83–3,65 (m, 3H), 3,63–3,53 (m, 2H), 3,28–3,18 (m, 1H), 3,10–2,95 (m, 3H), 2,90–2,80 (m, 3H), 2,78–2,65 (m, 2H), 2,20–2,05 (m, 4H), 2,04–1,85 (m, 8H), 1,80–1,64 (m, 3H), 1,57–1,45 (m, 6H)	974,4
219	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3-metoxi-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d6) δ = 8,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81–7,73 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,17–7,10 (m, 2H), 6,96–6,64 (m, 2H), 4,90–4,77 (m, 1H), 4,60–4,47 (m, 2H), 4,20–4,11 (m, 2H), 4,09–3,98 (m, 1H), 3,92–3,83 (m, 4H), 3,78–3,67 (m, 2H), 3,63–3,55 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,08–2,88 (m, 5H), 2,88–2,72 (m, 4H), 2,24–1,95 (m, 14H), 1,93–1,83 (m, 4H), 1,70–1,59 (m, 2H), 1,56–1,41 (m, 4H)	991,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
220	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3-metoxi-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,00 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,06–6,97 (m, 3H), 6,92–6,83 (m, 2H), 6,69–6,37 (m, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,36–4,29 (m, 1H), 4,28–4,12 (m, 2H), 4,11–4,02 (m, 2H), 3,96 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 3,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,79–3,66 (m, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,18 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,14–3,00 (m, 3H), 3,00–2,91 (m, 1H), 2,87 (td, J = 6,0, 11,6 Hz, 2H), 2,83–2,73 (m, 2H), 2,73–2,61 (m, 1H), 2,34–2,02 (m, 15H), 2,00–1,79 (m, 3H), 1,75–1,68 (m, 2H), 1,52–1,41 (m, 2H), 1,40–1,30 (m, 1H)	991,7

[00473] Ejemplo 5: Síntesis de 6-[4-[2-[5-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]-2-piridil]etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 25**)



[00474] Preparación de **1:**

[00475] A una solución de 9-BBN (0,5 M, 85,19 ml, 3,0 *eq*) se le agregó 4-vinilpiperidina-1-carboxilato de ter-butilo (3 g, 14,20 mmol, 1,0 *eq*), la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó 2,5-dibromopiridina (3,36 g, 14,20 mmol, 1,0 *eq*), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (347 mg, 425,94 µmol, 0,03 *eq*), K_2CO_3 (7,85 g, 56,79 mmol, 4,0 *eq*), DMF (100 ml) y H_2O (10 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se neutralizó con l adición de 100 ml de agua helada y luego se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml × 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150*40mm* 15um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 55 %-85 % B durante 15 min). El compuesto 4-[2-(5-bromo-2-piridil)etil]piperidina-1-carboxilato de ter-butil (5,1 g, 13,81 mmol, 97 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo.

[00476] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,590 min, m/z = 315,5 [M + H^+]

[00477] A una solución de 4-[2-(5-bromo-2-piridil)etil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (900 mg, 2,44 mmol, 1 *eq*) en dioxano (10 ml) se agregó BPD (928 mg, 3,66 mmol, 1,5 *eq*), KOAc (717 mg, 7,31 mmol, 3,0 *eq*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (53 mg, 73,11 µmol, 0,03 *eq*). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml x 3), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de

acetato de etilo/éter de petróleo de 0~90 % a 80 ml/min). El compuesto 4-[2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]etil]piperidina-1-carboxilato de ter-butil (300 mg, 720,53 µmol, 29 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00478] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,452 min, m/z = 335,3 [M - 82 + H^+]

[00479] Preparación del **Compuesto 25:**

[00480] A una solución de 4-[2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]etil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (119 mg, 285,98 µmol, 1,5 *eq*) y [8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil] trifluorometanosulfonato (100 mg, 190,65 µmol, 1,0 *eq*) en dioxano (5 ml) y H_2O (0,5 ml) se agregó K_2CO_3 (79 mg, 571,96 µmol, 3,0 *eq*) y Pd(dppf)Cl_2 (13 mg, 19,07 µmol, 0,1 *eq*). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, DCM: MeOH = 15:1). El compuesto 4-[2-[5-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]-2-piridil]etil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (108 mg, 162,45 µmol, 85 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00481] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,495 min, m/z = 665,4 [M + H^+]

[00482] A una solución de 4-[2-[5-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]-2-piridil]etil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (108 mg, 162,45 µmol, 1,0 *eq*) en DCM (3 ml) se agregó TFA (4,61 g, 40,39 mmol, 3 ml, 248,62 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,1 h. La mezcla se concentró al vacío. El compuesto 1-[3-[3-[6-[2-(4-piperidil)etil]-3-piridil]-8-isoquinolil]-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (90 mg) se obtuvo como un sólido amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00483] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,399 min, m/z = 565,3 [M + H^+]

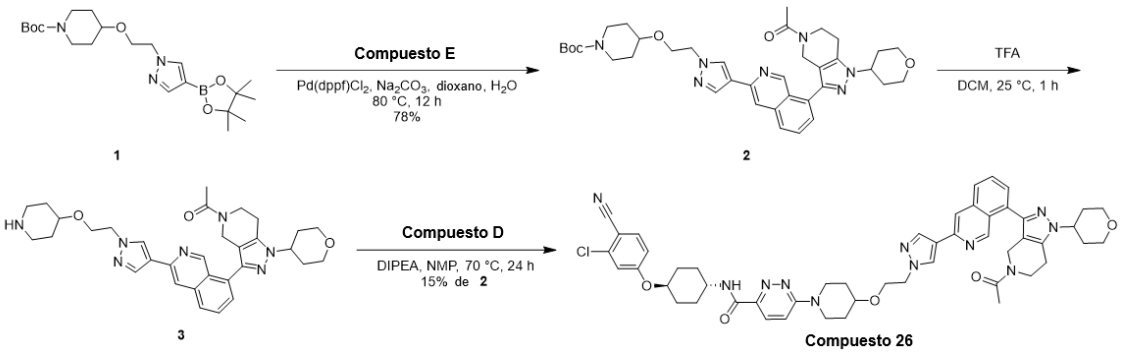
[00484] A una solución de 1-[3-[3-[6-[2-(4-piperidil)etil]-3-piridil]-8-isoquinolil]-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (90 mg, 159,37 µmol, 1,0 *eq*) en NMP (3 ml) se agregó DIPEA (102 mg, 796,86 µmol, 138,80 µl, 5,0 *eq*) y 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (62 mg, 159,37 µmol, 1,0 *eq*) La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: YMC-Actus Triart C18 150*30mm*7um; fase móvil: [agua(FA)-ACN];

gradiente: 35 %-65 % B durante 10 min). El compuesto 6-[4-[2-[5-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]-2-piridil]etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (34,01 mg, 36,95 µmol, 23 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un sólido blanquecino.

[00485] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9,85 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 9,25 (br s, 1H), 8,40 (dt, J = 2,3, 7,9 Hz, 1H), 8,17–8,09 (m, 1H), 8,02–7,86 (m, 3H), 7,83–7,73 (m, 1H), 7,65–7,55 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 4,8, 7,9 Hz, 1H), 7,05–6,95 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 2,3, 8,8 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,60–4,46 (m, 3H), 4,39–4,26 (m, 2H), 4,19 (br d, J = 11,6 Hz, 2H), 4,13–4,01 (m, 2H), 3,88 (br t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,59 (br t, J = 12,1 Hz, 2H), 3,12–3,01 (m, 2H), 3,01–2,92 (m, 3H), 2,89 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,54–2,40 (m, 2H), 2,25–2,16 (m, 5H), 2,10 (s, 1H), 2,02–1,94 (m, 4H), 1,87–1,79 (m, 3H), 1,70 (br s, 2H), 1,53–1,45 (m, 2H), 1,42–1,27 (m, 3H)

[00486] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R=2,508 min, m/z=460,1 [M/2+H$^+$]

[00487] **Ejemplo 6**: Síntesis de 6-[4-[2-[4-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]pirazol-1-il]etoxi]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 26**)



[00488] Preparación de **1:**

[00489] A una solución de 4-(2-metilsulfoniloxietoxi)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (800 mg, 2,47 mmol, 1,0 eq) en DMF (15 ml) se agregaron K_2CO_3 (1,03 g, 7,42 mmol, 3,0 eq), 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (65 mg, 247,37 µmol, 0,1 eq) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (480 mg, 2,47 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Luego se vertió en agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 ml × 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10 % - 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo). El compuesto 4-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]etoxi]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (670 mg, 1,59 mmol, 64 % de rendimiento) se obtuvo como una goma incolora.

[00490] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 0,564 min, m/z = 422,3 [M + H$^+$]

[00491] Preparación del **Compuesto 26:**

[00492] Una mezcla de 4-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]etoxi]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (120 mg, 285,98 µmol, 1,5 eq), [8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil] trifluorometanosulfonato (100 mg, 190,65 µmol, 1,0 eq), Pd(dppf)Cl_2 (14 mg, 19,07 µmol, 0,1 eq), Na_2CO_3 (61 mg, 571,96 µmol, 3,0 eq) y H_2O (0,4 ml) en dioxano (4 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego se agitó la mezcla a 80 °C durante 12 h en atmósfera de N2. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 % - 10 % de metanol en diclorometano). El compuesto 4-[2-[4-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]pirazol-1-il]etoxi]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (100 mg, 149,30 µmol, 78 % de rendimiento) se obtuvo como una goma amarilla.

[00493] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 0,485 min, m/z = 670,4 [M + H$^+$]

[00494] A una solución de 4-[2-[4-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]pirazol-1-il]etoxi]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (100 mg, 149,30 µmol, 1,0 eq) en DCM (3 ml) se agregó TFA (1,54 g, 13,46 mmol, 1 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El compuesto 1-[3-[3-[1-[2-(4-piperidiloxi)etil]pirazol-4-il]-8-isoquinolil]-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (100 mg) se obtuvo como una goma amarilla y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00495] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 0,388 min, m/z = 570,4 [M + H$^+$]

[00496] A una solución de 1-[3-[3-[1-[2-(4-piperidiloxi)etil]pirazol-4-il]-8-isoquinolil]-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (100 mg) en NMP (2 ml) se agregó DIPEA (95 mg, 731,29 µmol, 127 µl, 5,0 eq) y 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (57 mg, 146,26 µmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 24 h. Luego se vertió en agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml × 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (SiO_2, diclorometano:metanol = 15:1) y posteriormente mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150*25mm*5um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 33 %-63 % B durante 10 min). El compuesto 6-[4-[2-[4-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]pirazol-1-il]etoxi]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-

ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (20,91 mg, 22,62 µmol, 15 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un sólido blanco.

[00497] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9,81–9,58 (m, 1H), 8,15 (br s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 2,4, 9,6 Hz, 1H), 7,88–7,73 (m, 3H), 7,73–7,63 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54–7,43 (m, 1H), 7,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 4,0, 9,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,69–4,46 (m, 2H), 4,39 (br t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,35–4,23 (m, 2H), 4,17 (br d, J = 12,0 Hz, 2H), 4,08–3,99 (m, 2H), 3,95 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,93–3,77 (m, 3H), 3,65–3,49 (m, 5H), 2,97–2,82 (m, 2H), 2,52–2,37 (m, 2H), 2,24–2,06 (m, 7H), 1,96 (br d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,92–1,84 (m, 2H), 1,75–1,68 (m, 4H), 1,50–1,39 (m, 2H).

[00498] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 2,459 min, m/z = 924,1 [M + H$^+$]

[00499] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el Ejemplo 6.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR ($CDCl_3$)**	**LC-MS [M + H$^+$]**
7	6-[4-[[4-[8-(5-acetil-1-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]pirazol-1-il]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,77–9,59 (m, 1H), 8,10 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 7,96–7,99 (m, 1H), 7,91–7,77 (m, 3H), 7,73 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,60–7,48 (m, 2H), 7,04–6,95 (m, 2H), 6,84–6,87 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,55 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,36–4,27 (m, 1H), 4,11 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,09–3,98 (m, 2H), 3,90 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 3,84 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,94–2,79 (m, 2H), 2,47–2,30 (m, 1H), 2,23–2,15 (m, 5H), 2,06 (s, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,72–1,64 (m, 4H), 1,51–1,37 (m, 4H)	824,4
8	6-[4-[2-[4-[8-(5-acetil-1-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]pirazol-1-il]etil]-1-	δ = 9,79 - 9,62 (m, 1H), 8,19 - 8,05 (m, 2H), 8,00 - 7,93 (m, 1H), 7,91 - 7,77 (m, 3H), 7,76 - 7,67 (m, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 2H), 7,03 - 6,93 (m, 2H), 6,84 - 6,87 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,55 - 4,41 (m, 3H), 4,38 - 4,23 (m, 3H), 4,10 - 3,98 (m, 2H), 3,90 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 3,84 (t, J = 5,6	838,4

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
	piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	Hz, 1H), 3,02 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,24 - 2,11 (m, 6H), 2,06 (s, 2H), 1,94 - 1,86 (m, 4H), 1,69 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,52 - 1,42 (m, 2H), 1,39 - 1,28 (m, 2H).	
19	6-[4-[[5-[8-(5-acetil-1-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]-2-piridil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,79 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,42 (br d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 8,00 - 7,84 (m, 3H), 7,78 (td, J = 8,8, 12,0 Hz, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,04 - 6,93 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,57 - 4,45 (m, 3H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 2H), 3,92 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 3,85 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,04 (br t, J = 11,2 Hz, 2H), 2,95 - 2,79 (m, 4H), 2,23 - 2,06 (m, 7H), 1,87 (br d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,70 - 1,64 (m, 3H), 1,52 - 1,39 (m, 4H).	835,5
20	6-[4-[2-[5-[8-(5-acetil-1-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]-2-piridil]etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,80 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,53 - 8,37 (m, 1H), 8,13 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 8,02 - 7,85 (m, 3H), 7,79 (td, *J* = 7,7, 11,3 Hz, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 2H), 6,88 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,60 - 4,45 (m, 3H), 4,41 - 4,29 (m, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 2H), 3,93 (d, *J* = 3,3 Hz, 3H), 3,87 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,11 - 2,95 (m, 4H), 2,94 - 2,83 (m, 2H), 2,32 - 2,12 (m, 6H), 2,08 (s, 1H), 1,98 (br d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,87 - 1,80 (m, 2H), 1,71 (br d, *J* = 12,6 Hz, 3H), 1,53 - 1,46 (m, 2H), 1,40 - 1,31 (m, 2H)	849,7

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
21	6-[4-[[5-[8-(5-acetil-1-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]-2-piridil]metoximetil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,80 (br d, J = 12,4 Hz, 1H), 9,28 (br s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 8,14 (br d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,04 - 7,85 (m, 3H), 7,83 - 7,71 (m, 1H), 7,68 - 7,51 (m, 3H), 7,05 - 6,93 (m, 2H), 6,86 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,74 (br s, 2H), 4,64 (br s, 1H), 4,55 (br d, J = 12,4 Hz, 2H), 4,48 (br s, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 1H), 4,13 - 3,99 (m, 2H), 3,95 - 3,82 (m, 4H), 3,50 (br s, 2H), 3,09 (br t, J = 11,7 Hz, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 2H), 2,28 - 2,13 (m, 6H), 2,07 (br s, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,71 - 1,63 (m, 2H), 1,51 - 1,35 (m, 4H)	865,6
22	6-[4-[[4-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]pirazol-1-il]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,14 - 8,03 (m, 2H), 7,98 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,90 - 7,76 (m, 3H), 7,75 - 7,65 (m, 1H), 7,58 - 7,46 (m, 2H), 7,03 - 6,94 (m, 2H), 6,85 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,55 (br d, J = 13,6 Hz, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,36 - 4,24 (m, 2H), 4,19 - 3,99 (m, 6H), 3,85 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,57 (br t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,04 (br t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,93 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,86 (br t, J = 6,0 Hz, 1H), 2,49 - 2,35 (m, 3H), 2,23 - 2,06 (m, 8H), 1,98 (br s, 2H), 1,83 (br d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,68 - 1,63 (m, 1H), 1,51 - 1,35 (m, 4H).	894,5
23	6-[4-[[5-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-	δ = 9,84 (d, 1H, J=5,2 Hz), 9,27 (d, 1H, J=2,4 Hz), 8,37 (dt, 1H, J=2,4, 7,8 Hz), 8,11 (d, 1H, J=10,8 Hz), 7,8-8,0 (m, 3H), 7,77 (td, 1H, J=7,7, 12,0 Hz), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,3-7,3 (m, 1H), 6,9-7,1 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H, J=2,4, 8,8 Hz),	453,1 [M/2 + H^+];

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
	isoquinolil]-2-piridil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	4,67 (s, 1H), 4,4-4,6 (m, 3H), 4,2-4,4 (m, 2H), 4,17 (d, 2H, J=11,6 Hz), 4,0-4,1 (m, 2H), 3,86 (t, 1H, J=5,6 Hz), 3,58 (t, 2H, J=12,0 Hz), 3,04 (t, 2H, J=12,0 Hz), 2,94 (t, 1H, J=6,0 Hz), 2,8-2,9 (m, 3H), 2,4-2,6 (m, 2H), 2,1-2,3 (m, 6H), 1,98 (d, 2H, J=12,8 Hz), 1,86 (br d, 2H, J=11,6 Hz), 1,6-1,8 (m, 4H), 1,3-1,5 (m, 4H)	
24	6-[4-[2-[4-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]pirazol-1-il]etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,6-9,8 (m, 1H), 8,0-8,3 (m, 2H), 7,7-8,0 (m, 5H), 7,5-7,6 (m, 2H), 6,9-7,0 (m, 2H), 6,8-6,9 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,4-4,6 (m, 3H), 4,2-4,4 (m, 4H), 4,17 (d, 2H, J=11,6 Hz), 4,0-4,1 (m, 2H), 3,8-3,9 (m, 1H), 3,57 (t, 2H, J=11,6 Hz), 2,8-3,2 (m, 4H), 2,3-2,6 (m, 2H), 2,1-2,2 (m, 5H), 2,08 (s, 1H), 1,9-2,0 (m, 6H), 1,7-1,8 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 3H), 1,2-1,4 (m, 3H)	908,6
27	6-[4-[2-[5-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]-2-piridil]etoxi]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]p	δ = 9,85 (d, 1H, J=5,6 Hz), 9,28 (s, 1H), 8,46 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,12 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,8-8,0 (m, 3H), 7,78 (td, 1H, J=7,7, 10,0 Hz), 7,5-7,7 (m, 2H), 7,44 (d, 1H, J=8,0 Hz), 6,9-7,1 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H, J=2,4, 8,8 Hz), 4,67 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,2-4,4 (m, 2H), 4,17 (d, 2H, J=11,6 Hz), 4,0-4,1 (m, 2H), 3,9-4,0 (m, 4H), 3,86 (t, 1H, J=5,6 Hz), 3,68 (d, 1H, J=2,0 Hz), 3,5-3,6 (m, 4H), 3,1-3,3 (m, 2H), 2,8-3,0 (m, 2H), 2,4-	935,5

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
	iridazina-3-carboxamida	2,5 (m, 2H), 2,1-2,2 (m, 6H), 1,9-2,0 (m, 5H), 1,6-1,7 (m, 4H), 1,4-1,5 (m, 2H)	
28	6-[4-[2-[5-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]-2-piridil]etil]piperazin-1-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,84 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 9,28 - 9,21 (m, 1H), 8,45 - 8,36 (m, 1H), 8,14 - 7,99 (m, 2H), 7,96 - 7,85 (m, 2H), 7,77 (td, J = 7,6, 11,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,72 - 4,64 (m, 1H), 4,55 - 4,49 (m, 1H), 4,42 - 4,13 (m, 5H), 4,12 - 3,76 (m, 7H), 3,58 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,28 - 3,11 (m, 2H), 3,01 - 2,73 (m, 6H), 2,51 - 2,41 (m, 2H), 2,23 - 2,18 (m, 4H), 2,04 - 1,91 (m, 3H), 1,90 - 1,76 (m, 2H), 1,69 - 1,59 (m, 2H), 1,56 - 1,40 (m, 3H)	920,6
29	6-[4-[2-[4-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]pirazol-1-il]etil]piperazin-1-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d6) δ = 9,82 (s, 1H), 8,63 (br d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,94 - 7,75 (m, 4H), 7,62 - 7,47 (m, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,60 - 4,44 (m, 4H), 4,40 - 4,29 (m, 2H), 4,02 (br d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,87 - 3,77 (m, 3H), 3,70 (br s, 4H), 3,57 - 3,48 (m, 2H), 2,99 - 2,82 (m, 4H), 2,68 - 2,58 (m, 4H), 2,13 - 2,07 (m, 5H), 2,02 (s, 1H), 1,99 - 1,86 (m, 4H), 1,70 - 1,46 (m, 4H), 1,23 (s, 1H)	909,5
30	6-[4-[2-[5-[8-(5-acetil-1-metil-6,7-dihidro-4H-	δ = 9,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 9,31 - 9,22 (m, 1H), 8,45 - 8,36 (m, 1H), 8,11 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 8,07 - 7,98 (m, 1H),	850,7

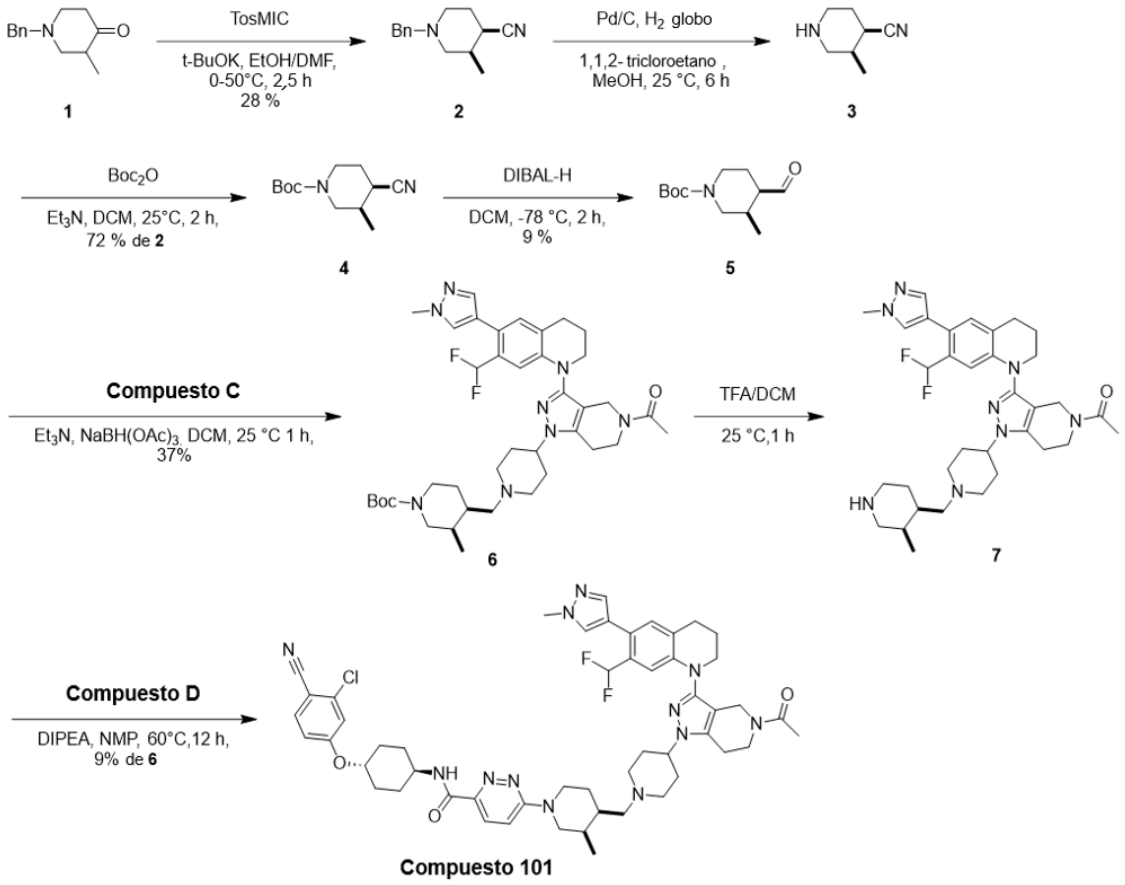
Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
	pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]-2-piridil]etil]piperazin-1-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	7,96 - 7,84 (m, 2H), 7,82 - 7,72 (m, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,51 - 4,45 (m, 1H), 4,37 - 4,30 (m, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 3H), 3,98 - 3,81 (m, 7H), 3,38 - 3,01 (m, 4H), 2,98 (s, 6H), 2,25 - 2,15 (m, 6H), 1,74 - 1,64 (m, 3H), 1,53 - 1,45 (m, 2H)	
65	6-[4-[2-[4-[8-(5-acetil-1-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]pirazol-1-il]etoxi]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	1,34 - 1,34 (m, 1 H) 1,40 - 1,50 (m, 2 H) 1,63 - 1,73 (m, 4 H) 1,88 (td, J=8,63, 3,50 Hz, 2 H) 2,06 (s, 2 H) 2,17 - 2,22 (m, 4 H) 2,83 (br t, J=5,69 Hz, 1 H) 2,89 (br t, J=5,63 Hz, 1 H) 3,51 - 3,65 (m, 3 H) 3,81 - 3,93 (m, 6 H) 3,95 (t, J=5,19 Hz, 2 H) 3,98 - 4,06 (m, 2 H) 4,28 - 4,43 (m, 3 H) 4,47 (s, 1 H) 4,63 (s, 1 H) 6,86 (dd, J=8,76, 2,38 Hz, 1 H) 6,92 (dd, J=9,57, 4,31 Hz, 1 H) 7,00 (d, J=2,25 Hz, 1 H) 7,48 - 7,60 (m, 2 H) 7,67 - 7,89 (m, 4 H) 7,92 (dd, J=9,51, 1,38 Hz, 1 H) 8,11 (s, 2 H) 9,57 - 9,80 (m, 1 H).	854,1
71	6-[4-[2-[4-[5-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)quinazolin-2-il]pirazol-1-il]etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]p	δ = 10,15 - 9,92 (m, 1H), 8,42 - 8,22 (m, 2H), 8,02 - 7,80 (m, 4H), 7,60 - 7,43 (m, 2H), 7,05 - 6,93 (m, 2H), 6,91 - 6,82 (m, 1H), 4,77 - 4,54 (m, 2H), 4,50 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 4,37 - 4,23 (m, 4H), 4,21 - 4,12 (m, 2H), 4,10 - 3,98 (m, 2H), 3,93 - 3,79 (m, 1H), 3,64 - 3,52 (m, 2H), 3,51 - 3,47 (m, 1H), 3,09 - 2,97 (m, 2H), 2,97 - 2,82 (m, 2H), 2,52 - 2,36 (m, 2H), 2,22 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 6H), 1,70 (s, 2H), 1,51	909,4

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
	iridazina-3-carboxamida	- 1,42 (m, 2H), 1,38 - 1,28 (m, 2H)	
72	6-[4-[2-[4-[5-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[3,2-d]pirimidin-2-il]pirazol-1-il]etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d_6): δ = 8,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,11 - 8,02 (m, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 4,60 - 4,51 (m, 1H), 4,49 - 4,41 (m, 2H), 4,34 - 4,17 (m, 5H), 4,02 - 3,92 (m, 2H), 3,90 - 3,81 (m, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 2H), 3,63 - 3,54 (m, 2H), 3,45 (br t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,02 - 2,71 (m, 6H), 2,17 - 2,03 (m, 6H), 2,01 - 1,77 (m, 11H), 1,69 - 1,58 (m, 2H), 1,57 - 1,44 (m, 3H), 1,23 - 1,11 (m, 2H)	914,4
73	6-[4-[2-[5-[5-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)quinazolin-2-il]-2-piridil]etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 10,15 (s, 1H), 9,81 - 9,73 (m, 1H), 9,09 - 8,68 (m, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 1H), 8,02 - 7,93 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,67 - 7,53 (m, 2H), 7,49 - 7,32 (m, 1H), 7,04 - 6,94 (m, 2H), 6,84 - 6,8 (m, 1H), 4,77 - 4,57 (m, 2H), 4,53 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 4,38 - 4,26 (m, 2H), 4,24 - 4,16 (m, 2H), 4,12 - 4,00 (m, 2H), 3,87 (t, *J* = 60 Hz, 1H), 3,59 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,16 - 2,96 (m, 4H), 2,96 - 2,85 (m, 2H), 2,52 - 2,39 (m, 2H), 2,23 (s, 2H), 2,21 - 2,15 (m, 3H), 2,12 (s, 2H), 2,02 - 1,94 (m, 4H), 1,88 - 1,79 (m, 2H), 1,75 - 1,65 (m, 3H), 1,52 - 1,45 (m, 2H), 1,41 - 1,31 (m, 2H)	920,4

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
82	6-[4-[2-[4-[8-(5-acetil-1-ciclopropil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]pirazol-1-il]etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ ppm 9,52 - 9,74 (m, 1 H) 9,52 - 9,75 (m, 1 H) 8,07 (s, 2 H) 7,96 (m, 1 H) 7,75 - 7,92 (m, 3 H) 7,61 - 7,74 (m, 1 H) 7,56 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H) 7,43 - 7,53 (m, 1 H) 6,94 - 7,05 (m, 2 H) 6,86 (m, 1 H) 4,61 (s, 1 H) 4,39 - 4,57 (m, 3 H) 4,21 - 4,39 (m, 3 H) 3,93 - 4,15 (m, 2 H) 3,83 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H) 3,46 (m, 1 H) 2,90 - 3,11 (m, 4 H) 2,12 - 2,25 (m, 1 H) 2,12 - 2,28 (m, 5 H) 2,05 - 2,06 (m, 1 H) 2,06 (s, 1 H) 1,87 - 1,99 (m, 4 H) 1,64 - 1,74 (m, 5 H) 1,41 – 1,52 (m, 2 H) 1,25 - 1,40 (m, 4 H) 1,05 - 1,15 (m, 2 H)	864,4
83	6-[4-[2-[4-[8-(5-acetil-1-ciclobutil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]pirazol-1-il]etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi) ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	9,64 - 9,87 (m, 1 H) 8,02 - 8,28 (m, 2 H) 7,96 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H) 7,77 - 7,92 (m, 3 H) 7,65 - 7,76 (m, 1 H) 7,45 - 7,62 (m, 2 H) 6,92 - 7,05 (m, 2 H) 6,86 (m, 1 H) 4,60 - 4,84 (m, 2 H) 4,41 - 4,56 (m, 3 H) 4,23 - 4,40 (m, 3 H) 3,93 - 4,13 (m, 2 H) 3,81 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H) 2,95 - 3,12 (m, 2 H) 2,74 - 2,94 (m, 4 H) 2,38 - 2,55 (m, 2 H) 2,17 - 2,27 (m, 4 H) 2,06 (s, 1 H) 1,86 - 1,98 (m, 6 H) 1,63 - 1,76 (m, 5 H) 1,30 - 1,50 (m, 4 H)	878,4
84	6-[4-[2-[4-[8-[5-acetil-1-(oxetan-3-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-isoquinolil]pirazol-1-il]etil]-1-	δ = 9,95 - 9,69 (m, 1H), 8,34 - 8,14 (m, 1H), 8,13 - 8,04 (m, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,94 - 7,83 (m, 3H), 7,82 - 7,71 (m, 1H), 7,66 - 7,51 (m, 2H), 7,03 - 6,93 (m, 2H), 6,90 - 6,82 (m, 1H), 5,52 - 5,40 (m, 1H), 5,38 - 5,27 (m, 2H), 5,05 (m, 2H), 4,70 - 4,60 (m, 1H), 4,55 - 4,42 (m, 3H),	880,5

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
	piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	4,37 - 4,22 (m, 3H), 4,13 - 3,95 (m, 2H), 3,89 - 3,77 (m, 1H), 3,10 - 2,96 (m, 2H), 2,93 - 2,74 (m, 2H), 2,26 - 2,12 (m, 6H), 2,07 (s, 2H), 1,97 - 1,90 (m, 4H), 1,54 - 1,40 (m, 3H), 1,38 - 1,23 (m, 3H)	

[00500] **Ejemplo 7**: Síntesis de 6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3-metil-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 101**)



[00501] A una solución de 3-metil-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (10,00 g, 46,0 mmol, 1,0 eq) en DMF (100 ml) se agregó t-BuOK (1 M, 140 ml, 3,0 eq) a 0 °C, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min. Después de la adición, a la mezcla se agregó una solución de 1-(isocianometilsulfonil)-4-metilbenceno (14,00 g, 70,0 mmol,

1,5 eq) y EtOH (7 ml) a esta temperatura. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/THF = 20/1). Se obtuvo el compuesto 1-bencil-3-metil-piperidina-4-carbonitrilo (3,00 g, 14,0 mmol, 28 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[00502] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,45 - 7,15 (m, 5H), 3,46 (s, 2H), 2,70 - 2,55 (m, 2H), 2,22 - 2,07 (m, 1H), 1,96 - 1,68 (m, 4H), 0,95 (br d, *J* = 5,6 Hz, 3H).

[00503] A una solución de 1-bencil-3-metil-piperidina-4-carbonitrilo (3,00 g, 14,0 mmol, 1,0 *eq*), 1,1,2-tricloroetano (1,88 g, 14,1 mmol, 1,31 ml, 1,0 *eq*) en MeOH (60 ml) se agregó Pd/C (1,50 g, 1,41 mmol, 10 % de pureza, 0,1 *eq*) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó en un globo de H_2 (15 psi) a 25 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El compuesto 3-metilpiperidina-4-carbonitrilo (1,70 g) se obtuvo como un aceite incoloro y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00504] **^{1}H NMR** (400 MHz, cloroformo-d) δ = 3,85 - 3,53 (m, 2H), 3,37 (br d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,22 – 3,01 (m, 2H), 2,92 – 2,76 (m, 1H), 2,56 – 2,30 (m, 2H), 2,24 – 2,12 (m, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

[00505] A una solución de 3-metilpiperidina-4-carbonitrilo (1,70 g), Et_3N (4,36 g, 43,1 mmol, 6 ml, 3,2 *eq*) en DCM (20 ml) se agregó Boc_2O (3,33 g, 15,2 mmol, 3,5 ml, 1,1 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1). El compuesto 4-ciano-3-metil-piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (2,20 g, 9,81 mmol, 72 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un aceite incoloro.

[00506] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ = 4,03 - 3,63 (m, 2H), 3,21 - 3,09 (m, 1H), 3,03 - 2,64 (m, 2H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,88 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,67 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

[00507] A una solución de 4-ciano-3-metil-piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (2,2 g, 9,81 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (20 ml) se agregó DIBAL-H (1 M, 29 ml, 3,0 *eq*) a -78 °C en N_2. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ a 0 °C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo / acetato de etilo = 50/1 a 15/1)**.** Se obtuvo el compuesto 4-formil-3-metil-piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (201 mg, 884 µmol, 9 % de rendimiento) como un

aceite incoloro.

[00508] **LC-MS:** MS (ESI+): t_R = 0,558 min, m/z = 172,1 [M - tBu+]

[00509] A una solución de 4-formil-3-metil-piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (50 mg, 220 µmol, 1,1 *eq*), 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (100 mg, 196 µmol, 1,0 *eq*) en DCM (1 ml) y se agregó Et_3N (145 mg, 1,44 mmol, 200 µl, 7,3 *eq*) a 25 °C durante 0,1 h. A la mezcla se agregó $NaBH(OAc)_3$ (130 mg, 613 µmol, 3,1 *eq*) y se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en cloruro de amonio saturado (5 ml) y agua helada (5 ml) a 0 °C, se extrajo con DCM (20 ml × 3). La fase naranja se lavó con salmuera (10 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el residuo. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 22 % - 52 % B durante 10 min). El compuesto 4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3-metil-piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (52 mg, 72,1 µmol, 37 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00510] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,538 min, m/z = 721,6 [$M + H^+$].

[00511] A una solución de 4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3-metil-piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (52 mg, 72,1 µmol, 1,0 *eq*) en DCM (0,5 ml) se agregó TFA (260 µl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El compuesto 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-[1-[(3-metil-4-piperidil)metil]-4-piperidil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il] etanona (45 mg) se obtuvo como un sólido amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00512] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,473 min, m/z = 621,6 [$M + H^+$].

[00513] A una solución de 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-[1-[(3-metil-4-piperidil)metil]-4-piperidil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (45 mg), 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (32 mg, 81,8 µmol, 1,1 *eq*) en NMP (0,5 ml) se agregó DIPEA (69 mg, 535 µmol, 93,3 µl, 7,4 *eq*). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en cloruro de amonio saturado (10 ml) y agua helada (10 ml) a 0 °C, y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). La fase naranja se lavó con salmuera (10 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El

producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 29 %-59 % B durante 10 min). El compuesto 6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3-metil-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (6,48 mg, 6,51 µmol, 9 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un sólido blancuzco.

[00514] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,61 - 8,52 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 2H), 6,97 - 6,62 (m, 2H), 4,60 - 4,49 (m, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 2H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,23 - 3,17 (m, 1H), 3,08 – 2,99 (m, 2H), 2,97 - 2,91 (m, 1H), 2,90 - 2,81 (m, 4H), 2,76 - 2,72 (m, 1H), 2,24 - 2,19 (m, 1H), 2,17 - 1,94 (m, 14H), 1,93 - 1,82 (m, 4H), 1,69 - 1,58 (m, 2H), 1,57 - 1,38 (m, 4H), 0,78 (br d, *J* = 6,0 Hz, 3H) °

[00515] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 2,212 min, m/z = 975,4 [M + H$^+$].

[00516] **SFC:** t_R = 2,639 min, 48 %, t_R = 3,154 min, 52 %

[00517] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el ejemplo 7.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR ($CDCl_3$)**	**LC-MS [M + H$^+$]**
103	6-[4-[[4-[5-acetil-3-(6-ciano-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3-metil-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d_6) δ = 8,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 6,49 - 6,36 (m, 1H), 4,62 - 4,39 (m, 2H), 4,30 (br d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,21 - 3,99 (m, 3H), 3,93 - 3,81 (m, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 2H), 3,64 - 3,53 (m, 2H), 3,25 - 3,17 (m, 1H), 3,05 (br t, *J* = 11,4 Hz, 2H), 2,93 - 2,77 (m, 4H), 2,73 (br t, *J* = 5,4	870,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
		Hz, 1H), 2,30 - 1,74 (m, 19H), 1,71 - 1,59 (m, 2H), 1,58 - 1,39 (m, 4H), 0,78 (br d, *J* = 6,4 Hz, 3H)	
104	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3-metil-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d6) δ = 8,57 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 2H), 6,96 - 6,62 (m, 2H), 4,59 - 4,48 (m, 1H), 4,43 (br, d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,37 - 4,27 (m, 1H), 4,20 - 4,08 (m, 2H), 4,07 - 3,96 (m, 1H), 3,92 - 3,79 (m, 4H), 3,77 - 3,64 (m, 2H), 3,63 - 3,53 (m, 2H), 3,09 - 2,96 (m, 2H), 2,84 (br d, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,77 - 2,62 (m, 2H), 2,46 - 2,38 (m, 1H), 2,18 - 1,81 (m, 14H), 1,70 - 1,56 (m, 2H), 1,56 - 1,43 (m, 3H), 1,41 - 1,28 (m, 1H), 1,18 - 1,04 (m, 1H), 0,97 (br d, *J* = 6,4 Hz, 3H)	975,4
105	6-[4-[[4-[5-acetil-3-(6-ciano-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-	(DMSO-d6) δ = 8,58 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8	870,4

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
	1-il]-1-piperidil]metil]-3-metil-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 6,47 - 6,37 (m, 1H), 4,60 - 4,49 (m, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 4,21 - 4,09 (m, 2H), 4,08 - 3,97 (m, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 1H), 3,78 - 3,65 (m, 2H), 3,64 - 3,54 (m, 2H), 3,10 - 2,94 (m, 2H), 2,88 - 2,78 (m, 4H), 2,77 - 2,65 (m, 2H), 2,46 - 2,38 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 6H), 2,02 - 1,79 (m, 11H), 1,70 - 1,57 (m, 2H), 1,57 - 1,44 (m, 3H), 1,41 - 1,29 (m, 1H), 1,18 - 1,04 (m, 1H), 0,97 (br d, *J* = 6,4 Hz, 3H)	
230	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3,3-dimetil-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 7,94 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 -7,51 (m, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 6,95 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 6,70 - 6,35 (m, 1H), 4,48 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,38 - 4,24 (m, 2H), 4,22 - 4,11 (m, 2H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,99 - 3,89 (m, 5H), 3,79	989,7

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
		- 3,65 (m, 3H), 3,11 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,03 - 2,93 (m, 2H), 2,92 - 2,72 (m, 5H), 2,50 - 2,39 (m, 1H), 2,27 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 2,22 - 2,13 (m, 6H), 2,12 - 2,00 (m, 6H), 1,96 - 1,89 (m, 3H), 1,74 - 1,57 (m, 3H), 1,52 - 1,37 (m, 3H, 1,07 (s, 3H), 0,83 (s, 3H)	
231	6-[8-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-5-azaspiro[2,5]octan-5-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,25 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,84 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,41 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,08 - 6,98 (m, 2H), 6,96 - 6,82 (m, 3H), 6,69 - 6,38 (m, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 2H), 4,18 - 4,00 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,93 - 3,50 (m, 9H), 3,36 - 3,04 (m, 2H), 2,97 - 2,71 (m, 5H), 2,30 - 1,99 (m, 15H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,67 - 1,62 (m, 2H), 1,51 - 1,41 (m, 2H), 0,50 (br s, 4H)	987,4
233	6-[(3R,4R)-4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3-metil-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-	(DMSO-d6) δ = 8,60 - 8,53 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32	973,4

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
	ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 6,96 - 6,63 (m, 2H), 4,59 - 4,40 (m, 2H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 4,21 - 4,09 (m, 2H), 4,08 - 3,97 (m, 1H), 3,91 - 3,82 (m, 4H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 3,64 - 3,56 (m, 2H), 3,22 - 3,19 (m, 1H), 3,06 - 2,91 (m, 3H), 2,85 (br d, J =5,4 Hz, 3H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,25 - 2,17 (m, 2H), 2,12 - 1,96 (m, 13H), 1,91 - 1,81 (m, 4H), 1,69 - 1,59 (m, 2H), 1,56 - 1,41 (m, 4H), 0,78 (br d, J = 6,4 Hz, 3H)	
234	6-[(3S,4S)-4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3-metil-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d6) δ = 10,70 - 9,79 (m, 1H), 8,57 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 2H), 6,98 - 6,62 (m, 2H), 4,59 - 4,51 (m, 1H), 4,49 - 4,42 (m, 1H), 4,37 - 4,27 (m, 1H), 4,19 - 4,11 (m, 2H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,76 - 3,69 (m, 2H), 3,62 - 3,58 (m,	975,7

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
		2H), 3,22 - 3,19 (m, 1H), 3,09 - 2,96 (m, 3H), 2,95 - 2,84 (m, 4H), 2,22 - 1,96 (m, 15H), 1,89 (br d, J = 13,2 Hz, 4H), 1,70 - 1,58 (m, 2H), 1,57 - 1,39 (m, 4H), 0,78 (br d, J = 6,4 Hz, 3H)	
282	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3,3-dimetil-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,28 (s, 1H), 7,95 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,86 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 1H), 7,04 - 6,93 (m, 3H), 6,86 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 1H), 4,37 - 4,19 (m, 3H), 4,13 (s, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 2H), 3,98 - 3,87 (m, 5H), 3,75 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 2H), 3,03 - 2,94 (m, 1H), 2,89 - 2,67 (m, 6H), 2,40 - 2,12 (m, 13H), 2,10 - 1,94 (m, 7H), 1,74 - 1,61 (m, 4H), 1,52 - 1,38 (m, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,84 (s, 3H)	953,6
283	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[6-ciano-7-(difluorometil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3,3-dimetil-1-	δ = 8,25 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,03 -	934,5

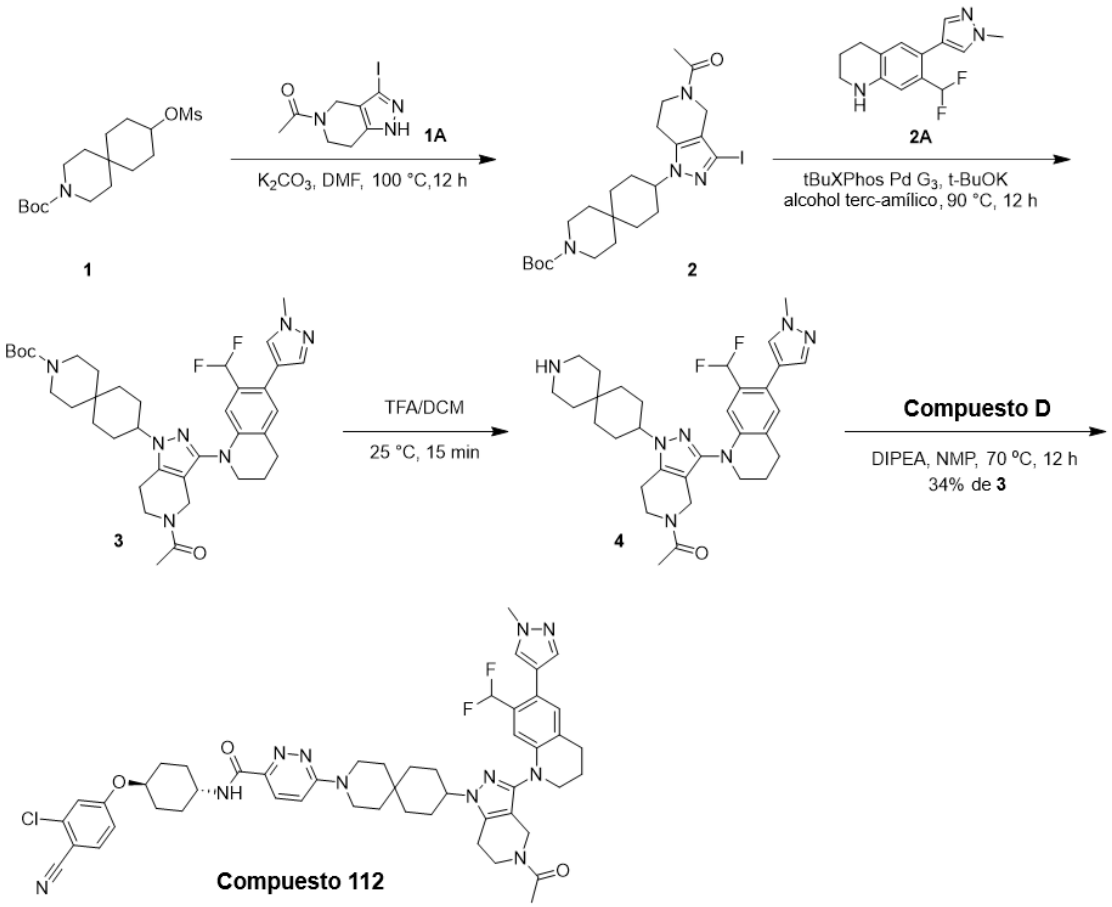
Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
	piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	6,93 (m, 2H), 6,92 - 6,59 (m, 3H), 4,57 - 4,42 (m, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 2H), 4,25 - 4,11 (m, 2H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,99 - 3,88 (m, 2H), 3,81 - 3,67 (m, 3H), 3,13 (br s, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 2H), 2,91 - 2,73 (m, 5H), 2,51 - 2,40 (m, 1H), 2,35 - 2,25 (m, 2H), 2,25 - 2,12 (m, 8H), 2,12 - 2,05 (m, 4H), 2,04 - 1,99 (m, 1H), 1,94 (br d, J = 2,4 Hz, 2H), 1,68 - 1,55 (m, 3H), 1,52 - 1,38 (m, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,83 (s, 3H)	
286	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[6-ciano-7-(difluorometil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3,5-dimetil-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d_6) δ = 8,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,17 - 6,84 (m, 2H), 6,82 - 6,70 (m, 1H), 4,61 - 4,46 (m, 1H), 4,26 - 4,13 (m, 2H), 4,11 - 3,97 (m, 1H), 3,92 - 3,69 (m, 5H), 3,67 - 3,59 (m, 2H), 3,32 - 3,27 (m, 2H), 3,10 - 2,96 (m, 2H), 2,92 - 2,82 (m, 3H), 2,79 - 2,71 (m, 1H), 2,38 - 2,26 (m,	934,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
		2H), 2,13 - 1,83 (m, 18H), 1,69 - 1,57 (m, 2H), 1,56 - 1,45 (m, 2H), 1,05 - 0,91 (m, 6H)	
291	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3,3-dimetil-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 7,94 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,02 - 6,92 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,40 - 6,36 (m, 1H), 4,53 - 4,44 (m, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,11 - 4,03 (m, 1H), 3,96 - 3,93 (m, 3H), 3,93 - 3,87 (m, 2H), 3,78 - 3,61 (m, 3H), 3,20 - 3,07 (m, 1H), 3,04 - 2,91 (m, 2H), 2,87 - 2,77 (m, 4H), 2,77 - 2,72 (m, 1H), 2,51 - 2,39 (m, 1H), 2,30 (s, 5H), 2,24 (s, 3H), 2,22 - 2,14 (m, 7H), 2,09 - 1,99 (m, 6H), 1,97 - 1,86 (m, 2H), 1,72 - 1,66 (m, 2H), 1,64 - 1,55 (m, 1H), 1,53 - 1,41 (m, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).	967,7
292	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-	δ = 7,94 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H),	947,8

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
	pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3,3-dimetil-1-piperidil]-N-[4-(4-ciano-2,3-dimetilfenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,05 - 6,90 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,53 - 4,43 (m, 1H), 4,39 - 4,01 (m, 5H), 3,98 - 3,86 (m, 5H), 3,80 - 3,71 (m, 1H), 3,70 - 3,59 (m, 2H), 3,19 - 3,07 (m, 1H), 3,05 - 2,90 (m, 2H), 2,89 - 2,69 (m, 5H), 2,52 - 2,36 (m, 4H), 2,35 - 2,11 (m, 15H), 2,09 - 1,98 (m, 6H), 1,97 - 1,85 (m, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,66 - 1,54 (m, 2H), 1,53 - 1,38 (m, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,84 (s, 3H)	
293	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3,3-dimetil-1-piperidil]-N-[4-(4-ciano-3-metil-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 7,94 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,02 - 6,92 (m, 2H), 6,83 - 6,74 (m, 2H), 6,42 - 6,36 (m, 1H), 4,55 - 4,43 (m, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 2H), 4,23 - 4,15 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 1H), 3,96 - 3,93 (m, 3H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 3,80 - 3,61 (m, 3H), 3,16 - 3,06 (m, 1H), 3,03 - 2,89 (m, 2H), 2,87 - 2,71 (m,	933,8

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
		5H), 2,51 (s, 3H), 2,46 - 2,37 (m, 1H), 2,34 - 2,23 (m, 5H), 2,22 - 2,10 (m, 7H), 2,09 - 1,97 (m, 6H), 1,95 - 1,86 (m, 2H), 1,69 - 1,53 (m, 3H), 1,51 - 1,37 (m, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,83 (s, 3H)	

[00518] **Ejemplo 8**: Síntesis de 6-[9-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-azaspiro[5,5]undecan-3-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 112**)



[00519] La síntesis de 1 se informó en Medical Chemistry Letters, 2016, vol. 7, N.° 4, págs. 397-402

[00520] La síntesis de **2A** se informó en **WO2016/86200, 2016, A1.**

[00521] Preparación de **1A:**

[00522] A una solución de 3-yodo-4, 5, 6, 7-tetrahidro-1H-pirazolo[4, 3-c] piridina (10,40 g, 28,0 mmol, 1,0 eq, TFA) en DCM (150 ml) se agregaron Et_3N (14,50 g, 143 mmol, 20,0 ml, 5,0 eq) y anhídrido acético (2,60 g, 25 mmol, 2,4 ml, 0,9 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua helada (50 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml x 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se trituró con EtOAc/PE (1/1, 30 ml) a 25 °C durante 30 min. El compuesto 1-(3-yodo-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etanona (5,40 g, 18,0 mmol, 64 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00523] **LC-MS:** MS (ESI+): t_R = 0,508 min, m/z = 292,0 [M + H^+].

[00524] Preparación del **Compuesto 112:**

[00525] A una solución de 9-metilsulfoniloxi-3-azaspiro[5,5]undecano-3-carboxilato de ter-butilo (2,39 g, 6,87 mmol, 2 eq), 1-(3-yodo-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etanona (1,00 g, 3,44 mmol, 1 eq) en DMF (30 ml) se agregó K_2CO_3 (1,42 g, 10,31 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. El residuo se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo 600 ml. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 400 ml, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 0/1 - diclorometano: acetato de etilo = 1:1). El compuesto 9-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-3-azaspiro[5,5]undecano-3-carboxilato de ter-butilo (500 mg, 921,74 µmol, 26 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00526] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4,2 - 4,5 (m, 2H), 3,6 - 4,0 (m, 3H), 3,38 (q, 4H, J = 6,0 Hz), 2,6 - 2,8 (m, 2H), 2,2 - 2,2 (m, 3H), 2,0 - 2,2 (m, 2H), 1,86 (d, 2H, J = 13,6 Hz), 1,73 (d, 2H, J = 11,2 Hz), 1,6 - 1,7 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,3 - 1,4 (m, 2H), 1,2 - 1,3 (m, 2H)

[00527] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,569 min, m/z = 543,2 [M + H^+]

[00528] A una solución de 9-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-3-azaspiro[5,5]undecano-3-carboxilato de ter-butilo (300 mg, 553,04 µmol, 1,0 eq), 7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (146 mg, 553,04 µmol, 1,0 eq) en 2-metilbutan-2-ol (3 ml) se agregó tBuXPhos Pd G_3 (100 mg, 125,89 µmol, 2,28e-1 eq) y t-BuOK (1 M, 1,66 ml, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h. El residuo se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo 600 ml. Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 0/1- diclorometano: acetato de etilo = 1:1). El compuesto 9-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-azaspiro[5,5]undecano-3-carboxilato de ter-butilo (110 mg, 162,28 µmol, 29 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00529] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,597 min, m/z = 678,4 [M + H^+]

[00530] A una solución de 9-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-azaspiro[5,5]undecano-3-carboxilato de ter-butilo (130 mg, 191,79 µmol, 1,0 eq) en DCM (3 ml) se agregó TFA (219 mg, 1,92 mmol, 142,47 µl, 10,0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min. El residuo se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación. El compuesto 1-[1-(3-azaspiro[5,5]undecan-9-il)-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (120 mg) se obtuvo como un aceite incoloro y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00531] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,432 min, m/z = 578,3 [M + H^+]

[00532] A una solución de 1-[1-(3-azaspiro[5,5]undecan-9-il)-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (120 mg), 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (150 mg, 383,39 µmol, 1,8 eq) en NMP (2 ml) se agregó DPIEA (268 mg, 2,08 mmol, 361,80 µl, 10,0 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. El residuo se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con 60 ml acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, DCM: MeOH = 15:1). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150*25mm*5um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 53 % - 83 % B durante 10 min). El compuesto 6-[9-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-azaspiro[5,5]undecan-3-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (67,29 mg, 72,07 µmol, 34 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un sólido blancuzco.

[00533] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,98 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 8,0

Hz), 7,5 - 7,6 (m, 2H), 7,4 - 7,4 (m, 1H), 7,4 - 7,4 (m, 1H), 6,9 - 7,1 (m, 4H), 6,86 (dd, 1H, J = 2,3, 8,8 Hz), 6,3 - 6,7 (m, 1H), 4,3 - 4,4 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 4,0 - 4,1 (m, 1H), 3,9 - 4,0 (m, 5H), 3,7 - 3,8 (m, 7H), 2,7 - 2,9 (m, 4H), 2,1 - 2,2 (m, 7H), 2,0 - 2,1 (m, 4H), 1,95 (d, 2H, J = 13,2 Hz), 1,83 (s, 4H), 1,7 - 1,8 (m, 2H), 1,63 (dd, 1H, J = 1,6, 12,4 Hz), 1,4 - 1,5 (m, 2H), 1,3 - 1,4 (m, 2H)

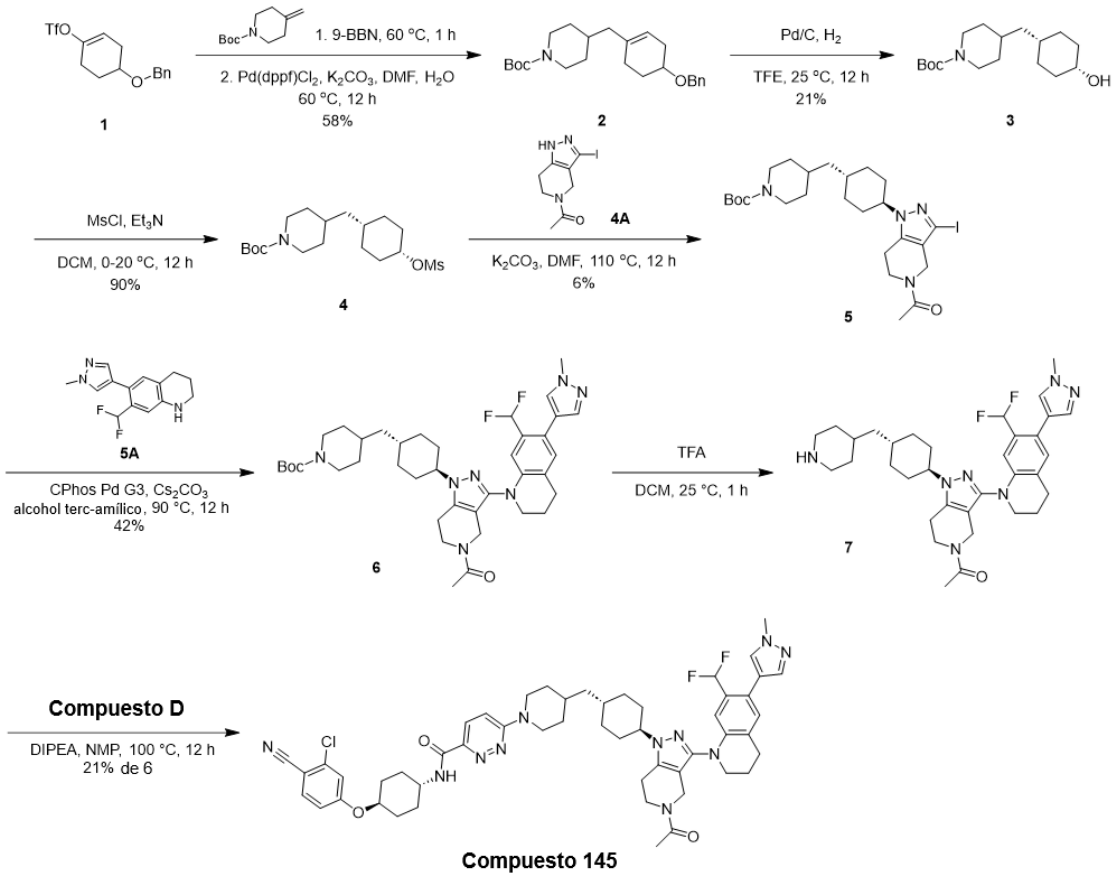
[00534] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 2,989 min, m/z = 932,7 [M + H$^+$]

[00535] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el ejemplo 8.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR ($CDCl_3$)**	**LC-MS [M + H$^+$]**
113	6-[9-[5-acetil-3-(6-ciano-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-azaspiro[5,5]undecan-3-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d6) δ = 8,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 9,2, 19,6 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 2,0, 6,4 Hz, 2H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,46 - 6,33 (m, 1H), 4,62 - 4,42 (m, 1H), 4,13 (br s, 2H), 4,05 (br d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,92 - 3,80 (m, 1H), 3,79 - 3,64 (m, 6H), 3,64 - 3,54 (m, 2H), 2,87 - 2,78 (m, 3H), 2,72 (br s, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 4H), 2,01 - 1,82 (m, 9H), 1,79 - 1,70 (m, 2H), 1,69 - 1,58 (m, 4H), 1,57 - 1,47 (m, 2H), 1,44 (br s, 2H), 1,38 - 1,28 (m, 2H)	827,4
179	6-[9-[5-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]-2-piridil]-3,9-diazaspiro[5,5]undecan-3-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazi	δ = 9,79 - 9,72 (m, 1 H) 8,92 (dd, *J* = 5,2, 2,4 Hz, 1 H) 8,32 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H) 8,02 - 7,96 (m, 2 H) 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H) 7,88 - 7,81 (m, 1 H) 7,76 - 7,68 (m, 1 H) 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H) 7,55 - 7,47 (m, 1 H) 7,03 - 6,98 (m, 2 H) 6,87 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1 H) 6,82 (d, *J*= 9,2 Hz, 1 H) 4,66 (s, 1 H) 4,49 (s, 1 H) 4,38 - 4,24 (m,	960,5

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
	na-3-carboxamida	2 H) 4,22 - 4,14 (m, 2 H) 4,13 - 3,99 (m, 2 H) 3,85 (t, *J* = 6,0 Hz, 1 H) 3,83 - 3,78 (m, 4 H) 3,70 (d, *J* = 5,6 Hz, 4 H) 3,58 (t, *J* = 12,0 Hz, 2 H) 2,94 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H) 2,87 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H) 2,53 - 2,38 (m, 2 H) 2,22 (s, 2 H) 2,19 (s, 2 H) 2,08 (s, 1 H) 1,98 (d, *J* = 13,2 Hz, 2 H) 1,78 - 1,69 (m, 12 H) 1,53 - 1,47 (m, 2 H)	
191	6-[2-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-9-azadispiro[3.1.56.14]dodecan-9-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-enoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d_6) δ = 8,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 6,94 - 6,64 (m, 2H), 4,67 - 4,48 (m, 2H), 4,18 - 4,06 (m, 2H), 3,89 - 3,83 (m, 4H), 3,71 - 3,57 (m, 8H), 2,86 - 2,79 (m, 3H), 2,14 - 2,02 (m, 7H), 2,02 - 1,84 (m, 9H), 1,71 - 1,42 (m, 10H), 1,23 (s, 1H)	944,6

[00536] Ejemplo 9: Síntesis de 6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 145**)



[00537] La síntesis de **1 se** informó en Journal of the American Chemical Society, 2001, vol. 123, N.° 27, págs. 6724 - 6725.

[00538] La síntesis de **5A** se informó en WO2022/42707, 2022, A1.

[00539] Una mezcla de 4-metilenpiperidina-1-carboxilato de ter-butilo (13,80 g, 69,93 mmol, 1,2 eq) en 9-BBN (0,5 M, 151,52 ml, 1,3 eq) se agitó a 60 °C durante 1 h en atmósfera de N_2. Después de enfriar los reactivos, se agregaron trifluorometanosulfonato de (4-benciloxiciclohexen-1-ilo) (19,60 g, 58,28 mmol, 1,0 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (4,26 g, 5,83 mmol, 0,1 eq), K_2CO_3 (12,08 g, 87,42 mmol, 1,5 eq), DMF (200 ml) y H_2O (20 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. Se agregó NaOH (150 ml, 1 M) y la mezcla se vertió en agua (400 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (400 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (400 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 % - 5 % de acetato de etilo en éter de petróleo). El compuesto 4-[(4-benciloxiciclohexen-1-il)metil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (13,00 g, 33,72 mmol, 58 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo.

[00540] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,699 min, m/z = 408,3 [M + Na^+]

[00541] A una solución de 4-[(4-benciloxiciclohexen-1-il)metil]piperidina-1-carboxilato

de ter-butilo (8,00 g, 20,75 mmol, 1,0 eq) en TFE (80 ml) se agregó Pd/C (2,00 g, 10 % Pd sobre carbono, p/p) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó en H_2 (50 Psi) a 25 °C durante 12 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5 % - 40 % de acetato de etilo en éter de petróleo). El compuesto 4-[(4-hidroxiciclohexil)metil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (1,32 g, 4,44 mmol, 21 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00542] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,554 min, m/z = 242,0 [M - 55]

[00543] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4,07 (br d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,00 - 3,93 (m, 1H), 2,75 - 2,60 (m, 2H), 1,75 - 1,66 (m, 2H), 1,62 (br d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,59 - 1,52 (m, 2H), 1,52 - 1,48 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,43 - 1,40 (m, 2H), 1,38 - 1,32 (m, 2H), 1,16 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,05 (dq, J = 4,4, 12,4 Hz, 2H).

[00544] A una solución de 4-[(4-hidroxiciclohexil)metil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (1,44 g, 4,84 mmol, 1,0 eq) y MsCl (940 mg, 8,21 mmol, 1,69 eq) en DCM (15 ml) se agregó Et_3N (1,47 g, 14,52 mmol, 3,0 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua helada (100 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 ml × 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10 % - 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo). El compuesto 4-[(4-metilsulfoniloxiciclohexil)metil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (1,64 g, 4,37 mmol, 90 % de rendimiento) se obtuvo como una goma incolora.

[00545] A una solución de 4-[(4-metilsulfoniloxiciclohexil)metil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (1,64 g, 4,37 mmol, 1,0 eq) en DMF (20 ml) se agregaron K_2CO_3 (1,81 g, 13,10 mmol, 3,0 eq) y 1-(3-yodo-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etanona (1,27 g, 4,37 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml × 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150*40mm* 15um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 58 %-88 % B durante 15 min). El compuesto 4-[[4-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexil]metil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (150 mg, 262,93 µmol, 6 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00546] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,612 min, m/z = 571,3 [M + H^+]

[00547] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4,43 - 4,21 (m, 2H), 4,16 - 3,98 (m, 2H), 3,95 -

3,65 (m, 3H), 2,85 - 2,51 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,05 - 1,76 (m, 6H), 1,66 - 1,57 (m, 3H), 1,55 - 1,37 (m, 11H), 1,15 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,08 - 0,98 (m, 3H).

[00548] Una mezcla de 4-[[4-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexil]metil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (120 mg, 210,34 µmol, 1,0 eq), 7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (83 mg, 315,51 µmol, 1,5 eq), CPHOS PD G3 (17 mg, 21,03 µmol, 0,1 eq) y Cs_2CO_3 (206 mg, 631,02 µmol, 3,0 eq) en 2-metilbutan-2-ol (3 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml × 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (SiO_2, diclorometano : metanol = 15:1). El compuesto 4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]metil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (62 mg, 87,83 µmol, 42 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00549] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,647 min, m/z = 706,4 [M + H^+]

[00550] A una solución de 4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]metil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (70 mg, 99,17 µmol, 1,0 eq) en DCM (5 ml) se agregó TFA (3,07 g, 26,93 mmol, 2 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El compuesto 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-[4-(4-piperidilmetil)ciclohexil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (70 mg) se obtuvo como una goma amarilla y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00551] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,463 min, m/z = 606,4 [M + H^+]

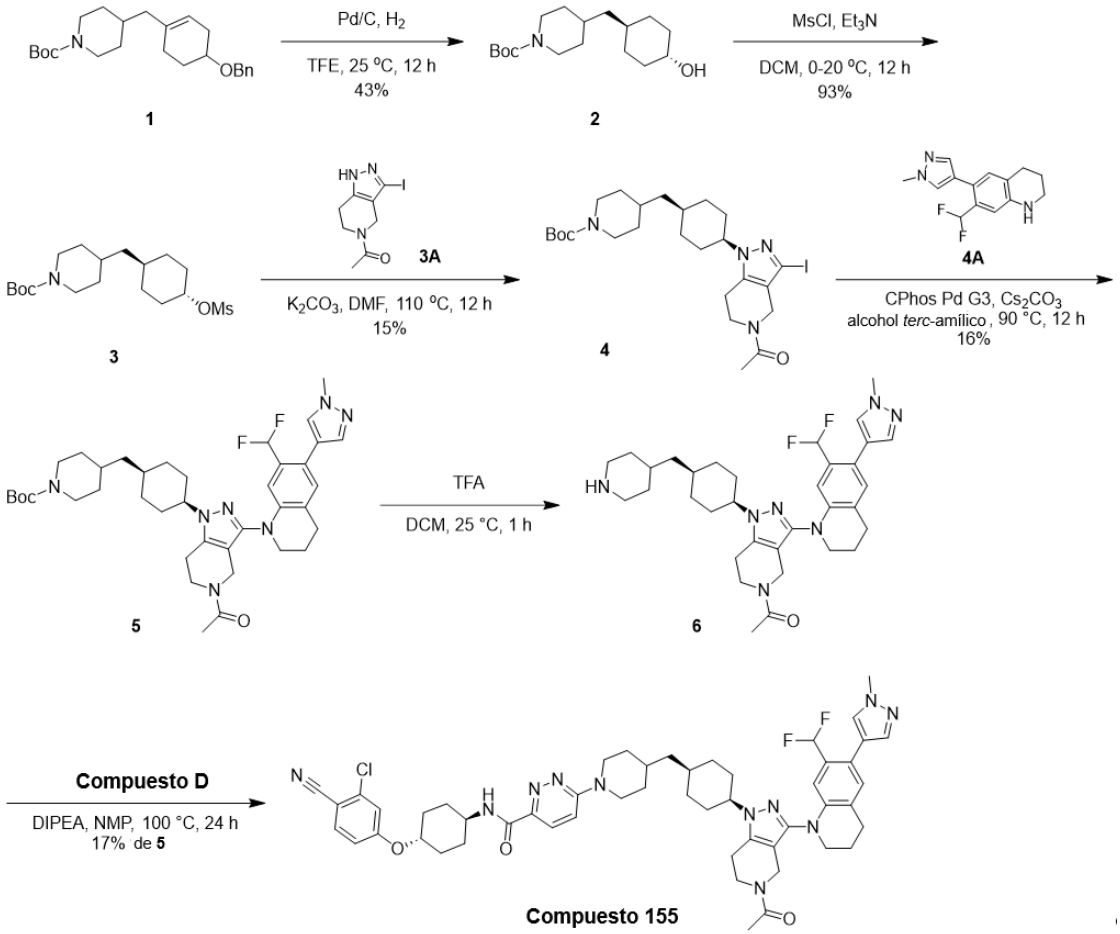
[00552] A una solución de 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-[4-(4-piperidilmetil)ciclohexil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (70 mg) en NMP (2 ml) se agregaron DIPEA (75 mg, 583,51 µmol, 6,0 eq) y 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (76 mg, 194,50 µmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml × 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (SiO_2, diclorometano : metanol = 15:1) y posteriormente mediante HPLC

preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150*25mm*5um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 58 % - 88 % B durante 10 min). El compuesto 6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (19,34 mg, 19,93 µmol, 21 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un sólido blanco.

[00553] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,97 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,07 - 6,95 (m, 3H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 6,69 - 6,37 (m, 1H), 4,51 (br d, J = 13,6 Hz, 2H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 4,28 - 4,11 (m, 2H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,96 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 3,91 (br t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,81 - 3,61 (m, 3H), 3,08 - 2,99 (m, 2H), 2,91 - 2,84 (m, 2H), 2,82 - 2,71 (m, 2H), 2,23 - 2,03 (m, 10H), 2,01 - 1,89 (m, 5H), 1,83 (br d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,75 - 1,66 (m, 3H), 1,52 - 1,41 (m, 3H), 1,27 - 1,18 (m, 4H), 1,15 - 1,02 (m, 2H).

[00554] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 3,197 min, m/z = 960,6 [M + H^+]

[00555] **Ejemplo 10**: Síntesis de 6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 155**)



[00556] A una solución de 4-[(4-benciloxiciclohexen-1-il)metil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (2,65 g, 6,87 mmol, 1,0 eq) en TFE (20 ml) se agregó Pd/C (0,80 g, 10 % Pd sobre carbono, p/p) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó en H_2 (50 Psi) a 25 °C durante 12 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150*40mm* 15um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 40 % - 70 % B durante 22 min). El compuesto 4-[(4-hidroxiciclohexil)metil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (880 mg, 2,96 mmol, 43 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00557] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,527 min, m/z = 242,2 [M - 55]

[00558] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4,07 (br d, J = 1,2 Hz, 2H), 3,55 (tt, J = 4,4, 10,8 Hz, 1H), 2,67 (br t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 1,62 (br d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,51 - 1,48 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,35 - 1,28 (m, 1H), 1,28 - 1,19 (m, 2H), 1,14 - 1,08 (m, 2H), 1,08 - 0,99 (m, 2H), 0,99 - 0,86 (m, 2H).

[00559] A una solución de 4-[(4-hidroxiciclohexil)metil]piperidina-1-carboxilato de ter-

butilo (880 mg, 2,96 mmol, 1,0 eq) y MsCl (580 mg, 5,06 mmol, 1,71 eq) en DCM (10 ml) se agregó Et_3N (898 mg, 8,88 mmol, 1,24 ml, 3,0 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua helada (100 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 ml × 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10 % - 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo). El compuesto 4-[(4-metilsulfoniloxiciclohexil)metil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (1,03 g, 2,74 mmol, 93 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00560] A una solución de 4-[(4-metilsulfoniloxiciclohexil)metil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (1,03 g, 2,74 mmol, 1,0 eq) en DMF (10 ml) se agregaron K_2CO_3 (1,14 g, 8,23 mmol, 3,0 eq) y 1-(3-yodo-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etanona (798 mg, 2,74 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50 % - 100 % acetato de etilo en éter de petróleo) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150*40mm* 15um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 58 % - 88 % B durante 15 min). El compuesto 4-[[4-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexil]metil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (235 mg, 407,80 µmol, 15 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00561] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,622 min, m/z = 571,4 [$M + H^+$]

[00562] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4,44 - 4,21 (m, 2H), 4,08 (br d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,96 - 3,68 (m, 3H), 2,84 - 2,51 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,14 - 2,01 (m, 2H), 1,82 (br s, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 7H), 1,62 - 1,55 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,42 - 1,35 (m, 2H), 1,15 - 1,02 (m, 2H).

[00563] Una mezcla de 4-[[4-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexil]metil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (200 mg, 350,57 µmol, 1,0 eq), 7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (111 mg, 420,68 µmol, 1,2 eq), CPHOS PD G3 (28 mg, 35,06 µmol, 0,1 eq) y Cs_2CO_3 (343 mg, 1,05 mmol, 3,0 eq) en 2-metilbutan-2-ol (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml × 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se

filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (SiO_2, diclorometano : metanol = 20:1) y posteriormente mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150*25mm*5um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 70 % - 90 % B durante 10 min). El compuesto 4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 56,67 µmol, 16 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

[00564] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,634 min, m/z = 706,5 [M + H^+]

[00565] A una solución de 4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]metil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (40 mg, 56,67 µmol, 1,0 eq) en DCM (3 ml) se agregó TFA (1,54 g, 13,46 mmol, 1 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El compuesto 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-[4-(4-piperidilmetil)ciclohexil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (40 mg) se obtuvo como una goma amarilla y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00566] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,465 min, m/z = 606,4 [M + H^+]

[00567] A una solución de 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-[4-(4-piperidilmetil)ciclohexil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (40 mg) en NMP (2 ml) se agregaron DIPEA (36 mg, 277,86 µmol, 5,0 eq) y 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (43 mg, 111,14 µmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 24 h, La mezcla se vertió en agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml × 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (SiO_2, diclorometano : metanol = 15:1) y posteriormente mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150*25mm*5um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 60 %-90 % B durante 10 min). El compuesto 6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (9,09 mg, 9,37 µmol, 17 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un sólido blanco.

[00568] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,96 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,41 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 2H), 6,99 - 6,91 (m,

2H), 6,86 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,69 - 6,36 (m, 1H), 4,50 (br d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,37 - 4,30 (m, 1H), 4,29 - 4,13 (m, 2H), 4,10 - 4,02 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,96 - 3,92 (m, 1H), 3,90 (br t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,78 - 3,65 (m, 3H), 3,03 (br t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,88 (td, J = 6,0, 11,6 Hz, 2H), 2,82 - 2,71 (m, 2H), 2,23 - 2,04 (m, 11H), 1,91 - 1,82 (m, 3H), 1,76 (br d, J = 11,6 Hz, 4H), 1,72 - 1,62 (m, 5H), 1,51 - 1,40 (m, 4H), 1,30 - 1,23 (m, 2H).

[00569] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 3,152 min, m/z = 960,6 [M + H$^+$]

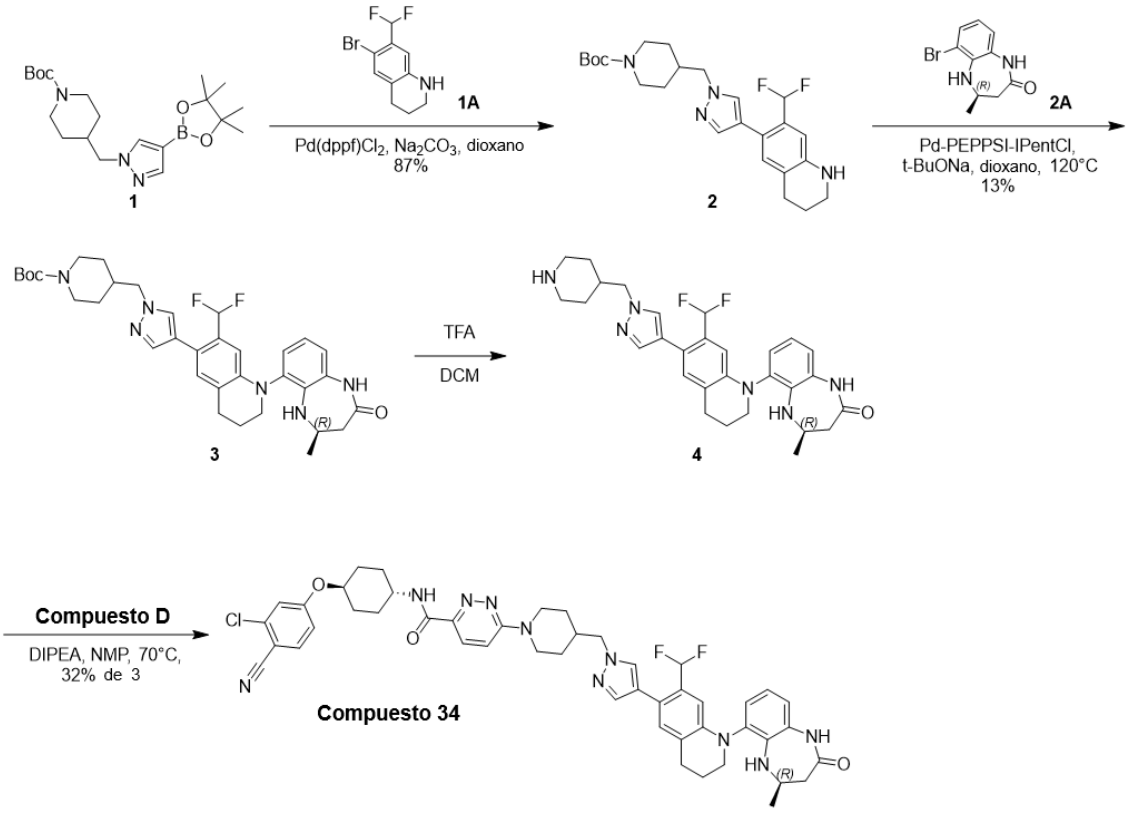
[00570] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el Ejemplo 10.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR ($CDCl_3$)**	**LC-MS [M + H$^+$]**
146	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-1,7-naftiridin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 7,96 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,84 - 7,79 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,56 - 4,45 (m, 2H), 4,38 - 4,29 (m, 2H), 4,19 - 4,15 (m, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,75 - 3,64 (m, 3H), 3,08 - 2,99 (m, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 2H), 2,79 (br t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 2,75 - 2,70 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 6H), 2,12 - 2,05 (m, 4H), 2,01 - 1,88 (m, 6H), 1,86 - 1,78 (m, 3H), 1,77 - 1,70 (m, 4H), 1,52 - 1,44 (m, 4H), 1,29 - 1,23 (m, 3H), 1,23 - 1,17 (m, 3H), 1,13 - 1,04 (m, 2H)	911,5
172	6-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-	δ = 7,97 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,52 (m, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,05 - 6,96 (m, 3H), 6,88 - 6,84 (m, 2H), 6,68 - 6,36 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,10 - 4,02 (m, 1H), 3,95 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H), 3,93 - 3,85 (m, 2H), 3,77 -	946,5

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
	pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	3,65 (m, 3H), 3,00 (t, *J* = 11,9 Hz, 2H), 2,87 (td, *J* = 6,0, 12,0 Hz, 2H), 2,80 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 2,74 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,23 - 2,15 (m, 5H), 2,11 - 2,04 (m, 4H), 2,04 - 1,94 (m, 6H), 1,88 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,53 - 1,44 (m, 3H), 1,43 - 1,11 (m, 6H)	
173	6-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 7,96 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,07 - 6,97 (m, 3H), 6,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,69 - 6,37 (m, 1H), 4,53 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,38 - 4,31 (m, 1H), 4,31 - 4,13 (m, 2H), 4,10 - 3,99 (m, 2H), 3,95 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 3,91 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,82 - 3,61 (m, 3H), 3,03 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,93 - 2,84 (m, 2H), 2,82 - 2,70 (m, 2H), 2,23 - 2,05 (m, 11H), 1,97 (d, J = 11,6 Hz, 4H), 1,86 (dd, J = 4,0, 9,2 Hz, 1H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,71 - 1,67 (m, 2H), 1,60 - 1,54 (m, 2H), 1,50 - 1,40 (m, 2H), 1,38 - 1,31 (m, 1H), 1,27 - 1,17 (m, 2H)	946,5
177	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-	(DMSO-d_6) δ = 8,62 - 8,55 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 6,94 - 6,63 (m, 2H), 4,60 - 4,47 (m, 1H), 4,18 - 4,07 (m,	991,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
	2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-4-metoxi-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	4H), 4,01 - 3,94 (m, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 4H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,04 - 2,97 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 2,42 (s, 2H), 2,31 - 2,21 (m, 2H), 2,14 - 2,05 (m, 4H), 2,03 - 1,93 (m, 5H), 1,92 - 1,84 (m, 3H), 1,84 - 1,75 (m, 3H), 1,67 - 1,47 (m, 6H)	
178	6-[4-[5-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-4,5,6,7-tetrahidroindazol-1-il]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,02 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,41 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 3H), 6,94 - 6,83 (m, 2H), 6,72 - 6,35 (m, 1H), 4,78 - 4,60 (m, 2H), 4,41 - 4,20 (m, 4H), 4,17 - 4,05 (m, 2H), 4,01 - 3,92 (m, 3H), 3,99 - 3,86 (m, 1H), 3,82 - 3,62 (m, 3H), 3,25 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 3,00 - 2,74 (m, 7H), 2,59 - 2,45 (m, 1H), 2,33 - 2,26 (m, 2H), 2,23 - 2,14 (m, 5H), 2,13 - 2,05 (m, 5H), 1,79 - 1,67 (m, 4H), 1,53 - 1,44 (m, 2H)	984,6

[00571] Ejemplo 11: Síntesis de N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[4-[7-(difluorometil)-1-[(4R)-4-metil-2-oxo1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-6-il]-3,4-dihidro-2H-quinolin-6-il]pirazol-1-il]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 34**)



[00572] La síntesis de **1A** se describió en el informe de US2019/308978, 2019, A1

[00573] La síntesis de **2A** que se describió en el informe de Journal of Medicinal Chemistry, 2021, vol. 64, N.° 14, págs. 10102 - 10123

[00574] A una solución de 4-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (1,94 g, 4,96 mmol, 1,3 eq) en dioxano (30 ml) y H_2O (3 ml) se agregaron Na_2CO_3 (950,04 mg, 11,45 mmol, 3 eq) y 6-bromo-7-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (1,0 g, 3,82 mmol, 1 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (279,18 mg, 381,54 µmol, 0,1 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 0:1 y Diclorometano: metanol = 1:0 a 1:1). El compuesto 4-[[4-[7-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]pirazol-1-

il]metil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (1,6 g, 3,31 mmol, 87 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00575] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,55 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,67 - 6,37 (m, 1H), 4,18 - 3,98 (m, 6H), 3,40 - 3,30 (m, 2H), 2,82 - 2,66 (m, 4H), 2,15 - 2,08 (m, 1H), 1,97 - 1,95 (m, 1H), 1,56 (s, 4H), 1,25 (s, 9H).

[00576] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 0,553 min, m/z = 447,2 [M + H$^+$]

[00577] A una solución de 4-[[4-[7-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]pirazol-1-il]metil]piperidina1-carboxilato (1,0 g, 2,24 mmol, 1 eq) en dioxano de ter-butilo (20 ml) se agregaron Pd-PEPPSI-IPentCl (192,72 mg, 223,95 µmol, 0,1 eq) y rac-(4R)-6-bromo-4-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-2-ona (856,97 mg, 3,36 mmol, 1,5 eq) y t-BuONa (645,64 mg, 6,72 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 55 %-75 % B durante 15 min). El compuesto 4-[[4-[7-(difluorometil)-1-[rac-(4R)-4-metil-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-6-il]-3,4-dihidro-2H-quinolin-6-il]pirazol-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (180 mg, 281,28 µmol, 13 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00578] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 0,593 min, m/z = 521,3 [M - 100$^-$]

[00579] A una solución de 4-[[4-[7-(difluorometil)-1-[rac-(4R)-4-metil-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-6-il]-3,4-dihidro-2H-quinolin-6-il]pirazol-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (160 mg, 257,76 µmol, 1 eq) en DCM (4 ml) se agregó TFA (6,14 g, 53,85 mmol, 4,00 ml, 208,91 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El compuesto rac-(4R)-6-[7-(difluorometil)-6-[1-(4-piperidilmetil)pirazol-4-il]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-4-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-2-ona (134 mg) se obtuvo como un aceite amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00580] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 0,439 min, m/z = 521,4 [M + H$^+$]

[00581] A una solución de (4R)-6-[7-(difluorometil)-6-[1-(4-piperidilmetil)pirazol-4-il]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-4-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-2-ona (134 mg, 257,39 µmol, 1 eq) y 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (151,05 mg, 386,08 µmol, 1,5 eq) en NMP (2 ml) se agregó DIPEA (498,98 mg, 3,86 mmol, 672,48 µl, 15 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla

de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 58 %-88 % B durante 1 min). El compuesto N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[4-[7-(difluorometil)-1-[(4R)-4-metil-2-oxo1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-6-il]-3,4-dihidro-2H-quinolin-6-il]pirazol-1-il]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (74,32 mg, 82,18 µmol, 32 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un sólido amarillo.

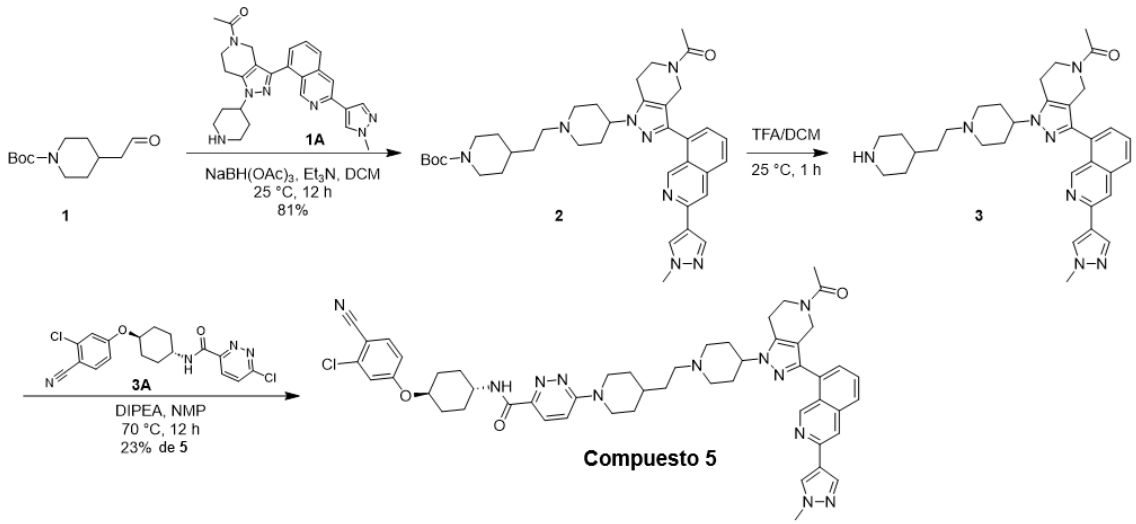
[00582] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9,64 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,76 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 6,97 - 6,86 (m, 2H), 6,85 - 6,78 (m, 1H), 6,78 - 6,51 (m, 1H), 6,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,79 - 4,57 (m, 1H), 4,56 - 4,38 (m, 3H), 4,05 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,95 - 3,81 (m, 2H), 3,60 - 3,38 (m, 2H), 3,09 - 2,86 (m, 4H), 2,85 - 2,51 (m, 1H), 2,35 - 2,13 (m, 3H), 2,11 - 1,97 (m, 3H), 1,89 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,68 - 1,56 (m, 4H), 1,55 - 1,46 (m, 2H), 1,30 - 1,10 (m, 4H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 1H).

[00583] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 2,075 min, m/z = 875,5 [M + H$^+$]

[00584] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el ejemplo 11.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR ($CDCl_3$)**	**LC-MS [M + H$^+$]**
36	N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[2-[4-[7-(difluorometil)-1-[(4R)-4-metil-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-6-il]-3,4-dihidro-2H-quinolin-6-il]pirazol-1-il]etil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,00 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,5 - 7,6 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,9 - 7,1 (m, 3H), 6,8 - 6,9 (m, 3H), 6,3 - 6,6 (m, 2H), 4,51 (d, 2H, J = 13,2 Hz), 4,2 - 4,4 (m, 4H), 3,9 - 4,1 (m, 2H), 3,3 - 3,7 (m, 2H), 2,9 - 3,1 (m, 4H), 2,4 - 2,8 (m, 2H), 2,1 - 2,2 (m, 6H), 1,9 - 1,9 (m, 4H), 1,6 - 1,7 (m, 3H), 1,4 - 1,5 (m, 2H), 1,2 - 1,4 (m, 5H)	889,5

[00585] **Ejemplo 12**: Síntesis de 6-[4-[2-[4-[5-acetil-3-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 5**)



[00586] 4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 659 µmol, 1,5 eq) se agregó a la mezcla de 1-[3-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (200 mg, 439 µmol, 1,0 eq) y Et_3N (444 mg, 4,39 mmol, 10,0 eq) en DCM (5 ml) y se agitó a 25 °C durante 0,5 h. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (465 mg, 2,20 mmol, 5,0 eq) a la mezcla de reacción anterior y se agitó a 25 °C durante 12 h en N_2. La mezcla se vertió en agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, DCM: MeOH = 15:1). El compuesto 4-[2-[4-[5-acetil-3-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]etil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (250 mg, 356 µmol, 81 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo.

[00587] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,509 min, m/z = 667,6 [M + H^+]

[00588] A una solución de 4-[2-[4-[5-acetil-3-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]etil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (150 mg, 225 µmol, 1,0 eq) en DCM (2 ml) se agregó TFA (1,07 g, 9,42 mmol, 41,9 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h en N_2. La mezcla se concentró para obtener un residuo. El compuesto 1-[3-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-1-[1-[2-(4-piperidil)etil]-4-piperidil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (150 mg) se obtuvo como un aceite amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00589] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,440 min, m/z = 567,4 [M + H^+]

[00590] A una solución de 1-[3-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-1-[1-[2-(4-piperidil)etil]-4-piperidil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (150 mg, 220 µmol, 1,0 eq) y 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida

(103 mg, 264 µmol, 1,2 eq) en NMP (2 ml) se agregó DIPEA (85 mg, 661 µmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h en N_2. La mezcla se vertió en agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Este residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 × 25mm × 10um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 31 %-61 % B durante 10 min) para obtener 6-[4-[2-[4-[5-acetil-3-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (49,78 mg, 50,5 µmol, 23 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un sólido blancuzco.

[00591] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,09 - 7,99 (m, 2H), 7,96 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,55 - 4,40 (m, 3H), 4,39 - 4,27 (m, 1H), 4,26 - 4,11 (m, 1H), 4,10 - 3,95 (m, 5H), 3,84 (m, 1H), 3,36 - 3,15 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 2H), 2,73 - 2,53 (m, 2H), 2,47 - 2,28 (m, 4H), 2,27 - 2,12 (m, 8H), 2,10 - 2,01 (m, 4H), 1,92 - 1,80 (m, 3H), 1,76 - 1,62 (m, 3H), 1,51 - 1,41 (m, 2H), 1,35 - 1,21 (m, 2H)

[00592] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 1,906 min, m/z = 921,5 [M + H$^+$]

[00593] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de forma similar a como se describe en el ejemplo 12.

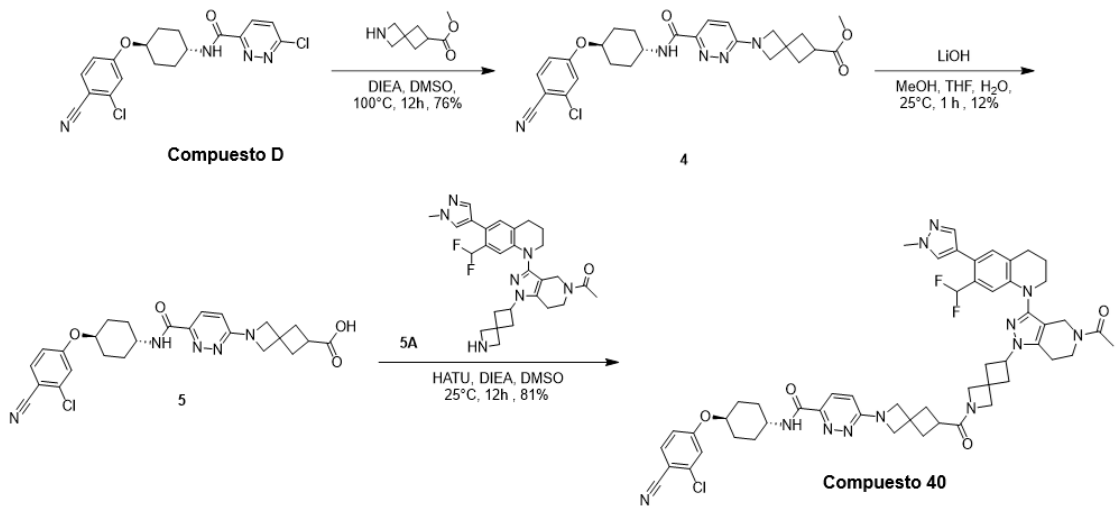
Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR ($CDCl_3$)**	**LC-MS [M + H$^+$]**
4	6-[4-[[3-[5-acetil-3-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]azetidin-1-il]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d6) δ = 9,76 (s, 1H), 8,58 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,62 - 7,50 (m, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (br d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 5,02 (br t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,61 - 4,37 (m, 5H), 3,91 (s, 3H), 3,88 - 3,72 (m, 5H), 3,54 - 3,45 (m, 2H),	879,4

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
		3,06 - 2,96 (m, 2H), 2,93 - 2,78 (m, 2H), 2,43 (br d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,16 - 2,05 (m, 4H), 1,99 (s, 1H), 1,94 - 1,77 (m, 4H), 1,72 - 1,57 (m, 3H), 1,56 - 1,45 (m, 2H), 1,22 - 1,07 (m, 2H)	
32	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d_6): δ = 9,85 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,90 - 7,83 (m, 2H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,60 - 7,48 (m, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 2H), 4,55 - 4,43 (m, 3H), 4,24 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 - 3,77 (m, 3H), 3,08 - 2,90 (m, 6H), 2,24 - 2,19 (m, 2H), 2,18 - 2,05 (m, 8H), 2,02 (s, 1H), 2,00 - 1,94 (m, 2H), 1,93 - 1,80 (m, 5H), 1,69 - 1,53 (m, 2H), 1,56 - 1,44 (m, 2H), 1,19 - 1,05 ppm (m, 2H).	1056,83
120	6-[4-[[4-[5-acetil-3-(8-isoquinolil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ ppm 1,25 (q, J=12,05 Hz, 2 H) 1,41 - 1,53 (m, 2 H) 1,63 - 1,74 (m, 2 H) 1,87 - 2,01 (m, 4 H) 2,05 - 2,23 (m, 10 H) 2,27 - 2,44 (m, 4 H) 2,85 (br t, J = 5,57 Hz, 1 H) 2,92 (br t, J = 5,38 Hz, 1 H) 2,98 - 3,18 (m, 4 H) 3,84 (br t, J = 5,63 Hz, 1 H) 3,97 - 4,14 (m, 3 H) 4,28 - 4,38 (m, 1 H) 4,45 - 4,56 (m, 3 H) 4,65 (s, 1 H) 6,86 (dd, J = 8,76,	827,5

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
		2,38 Hz, 1 H) 6,95 - 7,04 (m, 2 H) 7,54 - 7,63 (m, 2 H) 7,68 - 7,78 (m, 2 H) 7,80 - 7,91 (m, 2 H) 7,96 (d, J = 9,63 Hz, 1 H) 8,56 (dd, J = 13,88, 5,63 Hz, 1 H) 9,76 (br d, J = 9,63 Hz, 1 H)	
121	6-[4-[[4-[5-acetil-3-(3-ciano-8-isoquinolil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,93 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,94 - 7,83 (m, 3H), 7,80 - 7,67 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,05 - 6,94 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,60 - 4,42 (m, 3H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 4,18 - 3,96 (m, 3H), 3,85 (br t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,16 - 2,99 (m, 4H), 2,92 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,85 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,46 - 2,25 (m, 6H), 2,23 - 2,07 (m, 8H), 2,07 - 1,91 (m, 4H), 1,75 - 1,62 (m, 2H), 1,53 - 1,38 (m, 2H), 1,26 (q, J = 11,6 Hz, 2H).	852,5
122	-[4-[[4-[5-acetil-3-(3-metil-8-isoquinolil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 - 7,62 (m, 2H), 7,60 - 7,44 (m, 3H), 7,06 - 6,94 (m, 2H), 6,85 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,69 - 4,60 (m, 1H), 4,55 - 4,44 (m, 3H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 4,11 - 3,96 (m, 3H), 3,83 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,09 - 2,98 (m, 4H), 2,97 - 2,79 (m, 3H), 2,71	841,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
		(d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,45 - 2,34 (m, 2H), 2,31 - 2,26 (m, 2H), 2,25 - 2,14 (m, 7H), 2,07 (s, 2H), 2,04 - 1,92 (m, 4H), 1,76 - 1,61 (m, 2H), 1,53 - 1,39 (m, 2H), 1,32 - 1,17 (m, 2H)	
123	6-[4-[[4-[5-acetil-3-(3-ciclopropil-8-isoquinolil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,61 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H) ,7,49 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 6,8, 18,8 Hz, 1H), 7,03 - 6,94 (m, 2H), 6,85 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,54 - 4,44 (m, 3H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 4,10 - 3,96 (m, 3H), 3,82 (br t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,13 - 2,98 (m, 4H), 2,90 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,83 (br t, J = 6,0 Hz, 1H), 2,49 - 2,23 (m, 6H), 2,23 - 2,05 (m, 10H), 1,96 (br d, J = 12,8 Hz, 3H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 1,52 - 1,39 (m, 2H), 1,24 (q, J = 11,2 Hz, 2H), 1,13 - 1,00 (m, 4H).	867,6

[00594] Ejemplo 13: Síntesis de 6-[6-[6-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-azaspiro[3,3]heptano-2-carbonil]-2-azaspiro[3,3]heptan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 40**)



[00595] A una solución de 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (300 mg, 766,77 µmol, 1,0 eq) y 2-azaspiro[3,3]heptano-6-carboxilato de metilo (373 mg, 766,77 µmol, 1,0 eq, 2,9 TFA) en DMSO (10 ml) se agregó DIEPA (2,30 mmol, 400,67 µl, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h y luego la mezcla se vertió en agua (30 ml). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo 150 ml (15 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml *3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El compuesto deseado 2-[6-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]piridazin-3-il]-2-azaspiro[3,3]heptano-6-carboxilato de metilo (324 mg, 581,20 µmol, 76 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón.

[00596] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,565 min, m/z = 510,3 [M + H^+]

[00597] A una solución de 2-[6-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]piridazin-3-il]-2-azaspiro[3,3]heptano-6-carboxilato de metilo (50 mg, 98,04 µmol, 1,0 eq) en THF (1 ml) y H_2O (0,5 ml) se agregó $LiOH·H_2O$ (41 mg, 980,42 µmol, 10,0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h y luego se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 30 %-60 % B durante 10 min). El compuesto ácido 2-[6-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]piridazin-3-il]-2-azaspiro[3,3]heptano-6-carboxílico (6 mg, 11,72 µmol, 12 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00598] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,542 min, m/z = 496,3 [M + H^+]

[00599] A una solución de ácido 2-[6-[[4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]carbamoil]piridazin-3-il]-2-azaspiro[3.3]heptano-6-carboxílico (11 mg, 22,18 µmol, 1,1 eq) ,1-[1-(2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-3-[7-(difluorometil)-6-(1-

metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (11 mg, 20,16 µmol, 1,0 eq) ,DIPEA (60,49 µmol, 10,54 µl, 3,0 eq) En DMSO (1 ml) se agregó HATU (9 mg, 24,20 µmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h y luego se vertió en agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo 24 ml (8 ml x 3), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150*25mm*5um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 48 %-78 % B durante 10 min). El compuesto 6-[6-[6-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carbonil]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (16,44 mg, 16,25 µmol, 81 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00600] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,54 (br d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,45-8,40 (m, 1H), 7,89-7,78 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,96-6,64 (m, 3H), 4,74-4,46 (m, 2H), 4,15 (br d, J = 10,4 Hz, 3H), 4,08 (br d, J = 16,0 Hz, 2H), 4,03 (br d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,96 (br s, 1H), 3,90-3,81 (m, 5H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,64-3,54 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 2H), 3,05-2,93 (m, 1H), 2,83-2,76 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 4H), 2,40-2,31 (m, 4H), 2,15-2,05 (m, 4H), 2,00-1,93 (m, 3H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 2H), 1,56-1,43 ppm (m, 2H).

[00601] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 2,677 min, m/z = 493,51 [M + H$^+$]

[00602] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el Ejemplo 13.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR ($CDCl_3$)**	**LC-MS [M+H$^+$]**
41	6-[6-[[6-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-azaspiro[3,3]heptan-2-il]metil]-2-azaspiro[3,3]heptan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-	δ = 8,02 - 7,94 (m, 1H), 7,87 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,09 - 6,98 (m, 2H), 6,96 - 6,90 (m, 1H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 6,73 - 6,35 (m, 2H), 4,51 - 4,39 (m, 1H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 4,28 - 4,16 (m, 2H), 4,14 - 4,03 (m, 4H), 3,99 - 3,93 (m, 3H), 3,91 - 3,85 (m, 1H), 3,75 - 3,55 (m, 6H), 2,94 - 2,81 (m,	985,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M+H$^+$]
	3-carboxamida	4H), 2,74 - 2,65 (m, 5H), 2,50 - 2,32 (m, 3H), 2,25 - 2,12 (m, 6H), 2,12 - 1,99 (m, 7H), 1,71 (br s, 3H), 1,51 - 1,43 (m, 2H).	
42	6-[6-[6-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-azaspiro[3,3]heptano-2-carbonil]-2-azaspiro[3,3]heptan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d6) δ = 8,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 - 7,76 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 2H), 6,98 - 6,62 (m, 4H), 4,73 - 4,59 (m, 1H), 4,58 - 4,47 (m, 1H), 4,16 (br d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 4,11 - 3,99 (m, 5H), 3,96 (s, 1H), 3,90 - 3,79 (m, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 2H), 3,63 - 3,54 (m, 2H), 3,05 - 2,92 (m, 1H), 2,84 - 2,75 (m, 3H), 2,64 (br d, *J* = 7,6 Hz, 5H), 2,40 - 2,30 (m, 4H), 2,15 - 2,02 (m, 4H), 1,98 - 1,85 (m, 5H), 1,68 - 1,46 (m, 4H)	919,4
43	-[6-[[6-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-azaspiro[3,3]heptan-2-il]metil]-2-azaspiro[3,3]heptan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d_6): δ = 8,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,89 - 7,76 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 6,98 - 6,61 (m, 4H), 4,64 - 4,45 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,10 - 4,04 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,90 - 3,79 (m, 1H), 3,75 - 3,63 (m, 2H), 3,62 - 3,54 (m, 2H), 3,20 (br s, 2H), 3,11 - 3,05 (m, 2H), 2,87 - 2,73 (m, 3H), 2,69 - 2,63 (m, 1H), 2,58 - 2,51 (m, 4H), 2,39 - 2,33 (m, 2H), 2,31 - 2,23 (m, 2H), 2,18 - 2,10 (m, 2H),	905,4

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M+H$^+$]
		2,09 - 2,02 (m, 3H), 2,00 - 1,83 (m, 7H), 1,69 - 1,57 (m, 2H), 1,57 - 1,43 (m, 2H)	
44	6-[6-[6-[5-acetil-3-(6-ciano-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carbonil]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d_6) δ = 8,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,89 - 7,77 (m, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 6,87 - 6,78 (m, 1H), 6,49 - 6,36 (m, 1H), 4,71 - 4,62 (m, 1H), 4,58 - 4,48 (m, 1H), 4,19 - 4,01 (m, 8H), 3,96 (s, 1H), 3,90 - 3,79 (m, 2H), 3,75 - 3,65 (m, 2H), 3,65 - 3,57 (m, 2H), 3,03 - 2,94 (m, 1H), 2,84 - 2,76 (m, 3H), 2,73 - 2,58 (m, 5H), 2,42 - 2,29 (m, 4H), 2,14 - 2,04 (m, 4H), 2,00 - 1,85 (m, 5H), 1,69 - 1,45 (m, 4H).	894,4
45	6-[6-[[6-[5-acetil-3-(6-ciano-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-azaspiro[3,3]heptan-2-il]metil]-2-azaspiro[3,3]heptan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(METANOL-d4) δ = 7,94 - 7,86 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 6,85 - 6,79 (m, 1H), 6,49 - 6,38 (m, 1H), 4,73 - 4,60 (m, 2H), 4,60 - 4,41 (m, 2H), 4,26 - 4,19 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,99 - 3,93 (m, 1H), 3,90 - 3,83 (m, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,72 - 3,64 (m, 2H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 2,89 - 2,81 (m, 3H), 2,75 - 2,62 (m, 5H), 2,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,42 - 2,35 (m, 2H), 2,34 - 2,27 (m, 1H), 2,23 - 2,15 (m, 4H),	902,6 [M + 23]

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M+H$^+$]
		2,10 - 1,98 (m, 7H), 1,69 - 1,58 (m, 4H).	
46	6-[6-[[4-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]pirazol-1-il]metil]-2-azaspiro[3,3]heptan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,86 - 9,63 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 1H), 7,91 - 7,62 (m, 4H), 7,60 - 7,44 (m, 2H), 7,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,90 - 6,80 (m, 1H), 6,58 - 6,53 (m, 1H), 4,75 - 4,46 (m, 2H), 4,38 - 4,28 (m, 2H), 4,27 - 4,22 (m, 4H), 4,21 - 4,15 (m, 2H), 4,14 - 4,10 (m, 2H), 4,07 - 3,97 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,01 - 2,81 (m, 3H), 2,53 - 2,39 (m, 4H), 2,25 - 2,20 (m, 4H), 2,19 - 2,08 (m, 5H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,70 - 1,64 (m, 2H), 1,50 - 1,44 (m, 2H)	906,5
47	6-[6-[[4-[8-(5-acetil-1-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]pirazol-1-il]metil]-2-azaspiro[3,3]heptan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,89 - 9,55 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 1,6, 9,2 Hz, 1H), 7,93 - 7,79 (m, 3H), 7,79 - 7,69 (m, 1H), 7,63 - 7,48 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,52 - 4,45 (m, 1H), 4,38 - 4,31 (m, 1H), 4,30 - 4,19 (m, 4H), 4,13 (s, 2H), 4,10 - 4,00 (m, 2H), 3,92 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 3,86 (br t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,99 - 2,79 (m, 3H), 2,56 – 2,44 (m, 2H), 2,25 - 2,14 (m, 7H), 2,08 (s, 1H), 1,82 – 1,65 (m, 4H), 1,52 - 1,42 (m, 2H)	836,6

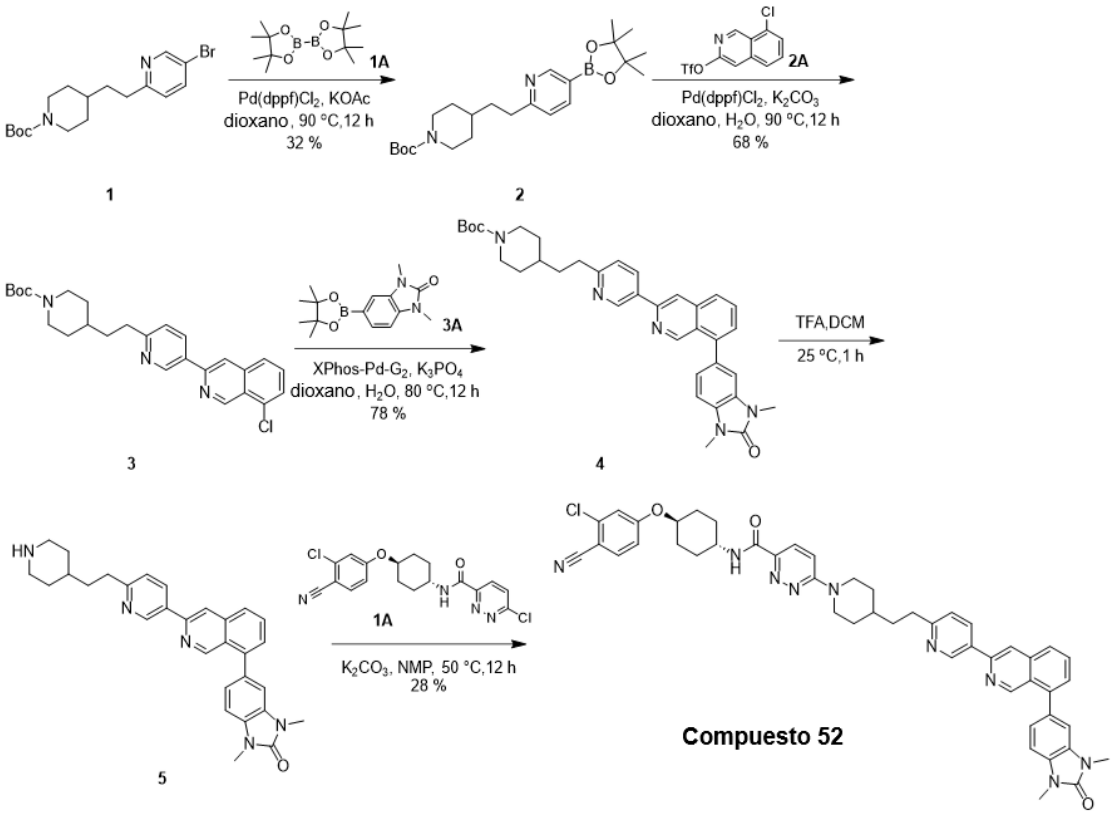
Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M+H$^+$]
48	6-[6-[2-[5-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]-2-piridil]etil]-2-azaspiro[3,3]heptan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,76 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,90 - 7,77 (m, 3H), 7,74 - 7,63 (m, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,76 - 6,79 (m, 1H), 6,46 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,65 - 4,39 (m, 2H), 4,24 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 4,16 - 4,07 (m, 4H), 4,02 (s, 2H), 3,99 - 3,91 (m, 2H), 3,78 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,50 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,87 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,82 - 2,71 (m, 3H), 2,42 - 2,29 (m, 4H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,94 - 1,84 (m, 6H), 1,65 - 1,57 (m, 2H), 1,45 - 1,34 (m, 2H)	931,4
49	6-[6-[2-[4-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]pirazol-1-il]etil]-2-azaspiro[3,3]heptan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 10,02 - 9,54 (m, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,97 - 7,91 (m, 1H), 7,91 - 7,67 (m, 4H), 7,64 - 7,40 (m, 3H), 7,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,8,7 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,41 - 4,27 (m, 2H), 4,27 - 4,14 (m, 6H), 4,13 - 3,99 (m, 4H), 3,87 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,67 - 3,51 (m, 2H), 3,05 - 2,79 (m, 2H), 2,56 - 3,38 (m, 4H), 2,37 - 2,13 (m, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,04 - 1,88 (m, 4H), 1,74 - 1,68 (m, 2H),	920,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M+H$^+$]
		1,98 - 1,91 (m, 2H), 1,52 - 1,40 (m, 2H).	
50	6-[6-[2-[4-[8-(5-acetil-1-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]pirazol-1-il]etil]-2-azaspiro[3,3]heptan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 10,05 - 9,40 (m, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,97 - 7,91 (m, 1H), 7,91 - 7,76 (m, 3H), 7,76 - 7,66 (m, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 2H), 7,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,92 - 6,80 (s, 1H), 6,54 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,19 - 4,13 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,07 - 3,98 (m, 2H), 3,91 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 2,98 - 2,79 (m, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 2H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 2,16 - 2,11 (m, 6H), 2,10 - 2,05 (m, 3H), 1,98 - 1,91 (m, 2H), 1,74 - 1,66 (m, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 2H).	850,5
51	6-[6-[2-[5-[8-(5-acetil-1-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]-2-piridil]etil]-2-azaspiro[3,3]heptan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,78 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,41 (br d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,98 - 7,84 (m, 3H), 7,77 (td, J = 8,4, 12,4 Hz, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,11 - 3,98 (m, 4H), 3,92 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 3,85 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 2,90 (br t, J = 6,0 Hz, 1H), 2,84	861,5

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M+H$^+$]
		(br t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,46 - 2,37 (m, 2H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 2,22 - 2,06 (m, 7H), 2,00 - 1,90 (m, 4H), 1,73 - 1,64 (m, 2H), 1,51 - 1,40 (m, 2H).	
63	6-[6-[2-[4-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]pirazol-1-il]etoxi]-2-azaspiro[3,3]heptan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,76 (br d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,30 - 8,12 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 - 7,80 (m, 3H), 7,80 - 7,60 (m, 2H), 7,59 - 7,47 (m, 2H), 7,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,55 - 6,00 (m, 1H), 4,69 - 4,48 (m, 2H), 4,39 - 4,25 (m, 4H), 4,20 - 4,11 (m, 4H), 4,07 - 3,93 (m, 5H), 3,85 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,79 (br d, J = 3,6 Hz, 2H), 3,57 (br t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,97 - 2,83 (m, 2H), 2,59 - 2,50 (m, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 2H), 2,22 - 2,05 (m, 9H), 1,97 (br d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,73 - 1,68 (m, 2H), 1,49 - 1,39 (m, 2H).	936,7
64	6-[6-[2-[4-[8-(5-acetil-1-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]pirazol-1-il]etoxi]-2-azaspiro[3,3]heptan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,88 - 9,56 (m, 1H), 8,32 - 8,12 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 3H), 7,81 - 7,63 (m, 2H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 7,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,51 - 6,10 (m, 1H), 4,65 - 4,45 (m, 2H), 4,36 (br t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,34 - 4,27 (m, 1H), 4,14 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,06 - 3,98 (m, 4H), 3,95 (dt, J = 3,2, 6,4 Hz, 1H),	866,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M+H$^+$]
		3,90 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 3,84 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 2H), 2,90 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,82 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,59 - 2,49 (m, 2H), 2,22 - 2,03 (m, 9H), 1,73 - 1,68 (m, 2H), 1,50 - 1,39 (m, 2H).	

[00603] **Ejemplo 14**: Síntesis de N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[2-[5-[8-(1,3-dimetil-2-oxo-bencimidazol-5-il)-3-isoquinolil]-2-piridil]etil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 52**)



[00604] A una solución de 4-[2-(5-bromo-2-piridil)etil]piperidina-1-carboxilato de terbutilo (3,80 g, 10,20 mmol, 1,0 eq) en dioxano (72 ml) se le añadieron Pd(dppf)Cl2 (752 mg, 1,00 mmol, 0,1 eq), KOAc (3,03 g, 30,81 mmol, 3,0 eq) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5,23 g, 20,50 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en N2. La mezcla de reacción se diluyó

con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (20 ml * 3), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 5/1). El compuesto ter-butil 4-[2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]etil]piperidina-1-carboxilato (1,40 g, 3,30 mmol, 32 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido negro.

[00605] LC-MS: MS (ESI+): tR = 0,808 min, m/z = 416,2 [M + H+]

[00606] A una solución de 4-[2-(5-bromo-2-piridil)etil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (3,80 g, 10,20 mmol, 1,0 eq) en dioxano (72 ml) se le añadieron Pd(dppf)Cl2 (752 mg, 1,00 mmol, 0,1 eq), KOAc (3,03 g, 30,81 mmol, 3,0 eq) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5,23 g, 20,50 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en N2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (20 ml * 3), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 5/1). El compuesto ter-butil 4-[2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]etil]piperidina-1-carboxilato (1,40 g, 3,30 mmol, 32 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido negro.

[00607] LC-MS: MS (ESI+): tR = 0,808 min, m/z = 416,2 [M + H+]

[00608] A una solución de 4-[2-[5-(8-cloro-3-isoquinolil)-2-piridil]etil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (240 mg, 530 µmol, 1,0 eq) y 1,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzimidazol-2-ona (198 mg, 690 µmol, 1,3 eq) en dioxano (5 ml) y H2O (1,5 ml) se agregó K3PO4 (338 mg, 1,50 mmol, 3,0 eq) y XPhos-Pd-G2 (41 mg, 53 µmol, 0,1 eq) en atmósfera de N2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h en atmósfera de N2. El residuo se diluyó con H2O (15 ml) y se extrajo con EA (10 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (10 ml x 3), se secaron en Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO2, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 0/1). El compuesto de 4-[2-[5-[8-(1,3-dimetil-2-oxo-benzimidazol-5-il)-3-isoquinolil]-2-piridil]etil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (240 mg, 415 µmol, 78 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00609] LC-MS: MS (ESI+): tR = 0,555 min, m/z = 577,3 [M + H+]

[00610] A una solución de 4-[2-[5-[8-(1,3-dimetil-2-oxo-benzimidazol-5-il)-3-

isoquinolil]-2-piridil]etil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (240 mg, 415 µmol, 1,0 eq) en DCM (3 ml) se agregó TFA (1,54 g, 13,40 mmol, 1,0 ml, 32,4 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo. El compuesto 1,3-dimetil-5-[3-[6-[2-(4-piperidil)etil]-3-piridil]-8-isoquinolil]benzimidazol-2-ona (198 mg) se obtuvo como un aceite amarillo y se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

[00611] LC-MS: MS (ESI+): tR = 0,434 min, m/z = 477,2 [M + H+]

[00612] Una mezcla de 1,3-dimetil-5-[3-[6-[2-(4-piperidil)etil]-3-piridil]-8-isoquinolil]bencimidazol-2-ona (99 mg, 207 µmol, 1,0 *eq*), 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (81 mg, 207 µmol, 1,0 *eq*) y K_2CO_3 (85 mg, 621 µmol, 3,0 *eq*) en NMP (1,5 ml) se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla se filtró y concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 50 %-80 % B durante 10 min). El compuesto N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[2-[5-[8-(1,3-dimetil-2-oxo-bencimidazol-5-il)-3-isoquinolil]-2-piridil]etil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (50 mg, 28 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00613] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,37 - 9,28 (m, 2H), 8,60 - 8,54 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,90 - 7,76 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 4,60 - 4,42 (m, 3H), 3,93 - 3,77 (m, 1H), 3,42 - 3,40 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,97 (s, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,74 - 1,57 (m, 5H), 1,56 - 1,43 (m, 2H), 1,25 - 1,12 (m, 2H).

[00614] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 1,973 min, m/z = 831,3 [M + H$^+$]

[00615] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el Ejemplo 14.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR ($CDCl_3$)**	**LC-MS [M+H$^+$]**
53	N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi) ciclohexil]-6-[4-[2-[5-[7-(difluorometil)-1-(1,3-dimetil-2-oxo-bencimidazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-6-il]-2-piridilo] etil]-1-piperidilo] piridazina-3-	δ = 8,64 - 8,52 (m, 1H), 8,43 - 8,31 (m, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,19 - 7,16 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 2H), 6,73 - 6,43 (m, 2H), 4,56 - 4,46 (m, 3H), 3,91 - 3,80 (m,	886,4

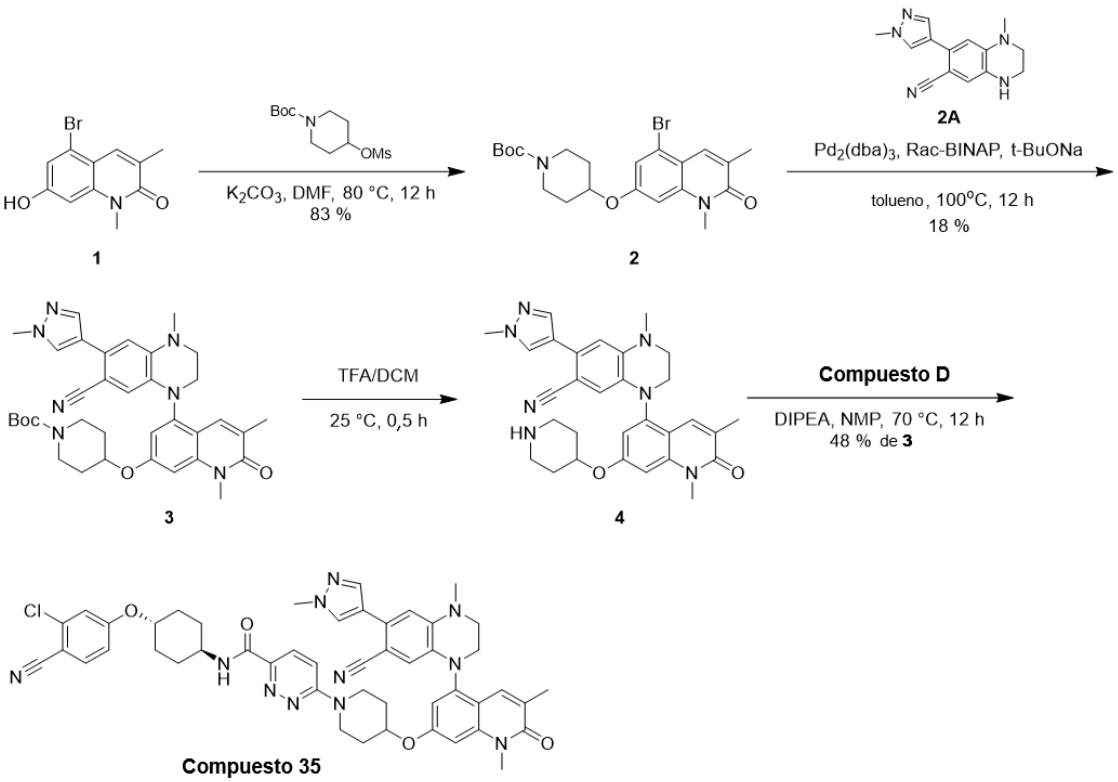
Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M+H$^+$]
	carboxamida	1H), 3,64 - 3,58 (m, 2H), 3,02 - 2,79 (m, 7H), 2,15 - 2,00 (m, 5H), 1,94 - 1,78 (m, 5H), 1,71 - 1,58 (m, 6H), 1,57 - 1,40 (m, 3H), 1,31 - 1,05 (m, 3H).	
54	N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi) ciclohexil]-6-[4-[2-[5-[1-(1,3-dimetil-2-oxo-bencimidazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-1,7-naftiridin-6-il]-2-piridil] etil]-1-piperidil] piridazina-3-carboxamida	δ = 9,04 - 8,95 (m, 1H), 8,63 - 8,52 (m, 1H), 8,19 - 8,10 (m, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 7,22 - 7,16 (m, 2H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 3H), 3,95 - 3,76 (m, 1H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,00 - 2,87 (m, 4H), 2,83 - 2,74 (m, 2H), 2,13 - 1,77 (m, 9H), 1,70 - 1,30 (m, 8H), 1,30 - 1,05 (m, 3H).	837,5
55	N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[2-[5-[8-(3-metil-2-oxo-1,3-benzotiazol-5-il)-3-isoquinolil]-2-piridil]etil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,41 (s, 1 H) 9,22 - 9,33 (m, 1 H) 8,42 - 8,65 (m, 1 H) 8,14 - 8,23 (m, 1 H) 7,93 - 8,04 (m, 2 H) 7,78 - 7,91 (m, 2 H) 7,55 - 7,63 (m, 3 H) 7,34 - 7,47 (m, 2 H) 7,19 - 7,23 (m, 1 H) 6,97 - 7,03 (m, 2 H) 6,83 - 6,91 (m, 1 H) 4,53 (m, 2 H) 4,27 - 4,39 (m, 1 H) 4,00 - 4,15 (m, 1 H) 3,51 (s, 3 H) 3,05 (m, 4 H) 2,13 - 2,23 (m, 4 H) 1,97 (m, 2 H) 1,80 - 1,87 (m, 2 H) 1,64 - 1,74 (m, 4 H) 1,45 - 1,51 (m, 2 H) 1,32 - 1,40 (m, 2 H)	835,3
56	N-[4-(3-cloro-4-ciano-	δ = 8,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,05	889,5

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M+H$^+$]
	fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[2-[5-[7-(difluorometil)-1-(3-metil-2-oxo-1,3-benzotiazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-6-il]-2-piridil]etil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida	- 7,94 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 4H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 6,51 - 6,14 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,39 - 4,26 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,76 - 3,65 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 2,98 - 2,92 (m, 4H), 2,85 (s, 1H), 2,27 - 2,08 (m, 6H), 1,96 (m, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 3H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,40 (br s, 5H)	
57	N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[2-[5-[1-(3-metil-2-oxo-1,3-benzotiazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-1,7-naftiridin-6-il]-2-piridil]etil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 1H), 7,04 - 6,93 (m, 3H), 6,90 - 6,83 (m, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,39 - 4,26 (m, 1H), 4,17 - 3,97 (m, 1H), 3,79 - 3,67 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,07 - 2,98 (m, 2H), 2,98 - 2,88 (m, 4H), 2,25 - 2,09 (m, 6H), 2,06 - 2,01 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,82 - 1,72 (m, 3H), 1,52 - 1,44 (m, 2H), 1,41 - 1,24 (m, 3H)	840,4
58	N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[2-[5-[8-(1-metil-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-6-il)-3-isoquinolil]-2-piridil]etil]-1-piperidil]piridazina-3-	(DMSO-d_6): δ = 9,34 (s, 1H), 9,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,62 - 8,55 (m, 2H), 8,54 - 8,48 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 2H), 7,80 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 3H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz,	831,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M+H$^+$]
	carboxamida	1H), 7,34 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 3H), 3,91 - 3,79 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,03 - 2,94 (m, 4H), 2,88 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,68 - 2,62 (m, 2H), 2,13 - 2,06 (m, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 4H), 1,73 - 1,59 (m, 5H), 1,55 - 1,47 (m, 2H), 1,25 - 1,15 (m, 2H)	
59	N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[2-[5-[7-(difluorometil)-1-(1-metil-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-6-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-6-il]-2-piridil]etil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d_6): δ = 8,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,42 - 8,37 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,2, 8,0 Hz, 1H), 7,41 - 7,38 (m, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,21 - 7,12 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 6,79 - 6,47 (m, 2H), 4,57 - 4,46 (m, 3H), 3,91 - 3,80 (m, 1H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,03 - 2,94 (m, 2H), 2,91 - 2,85 (m, 4H), 2,84 - 2,79 (m, 2H), 2,59 - 2,54 (m, 2H), 2,14 - 2,06 (m, 2H), 2,04 - 1,97 (m, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 4H), 1,70 - 1,59 (m, 5H), 1,56 - 1,47 (m, 2H), 1,24 - 1,14 (m, 2H)	885,6
60	N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi) ciclohexil]-6-[4-[2-[5-[1-(1-metil-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-6-il)-3,4-dihidro-2H-1,7-naftiridin-6-il]-2-piridil] etil]-1-piperidil]	(DMSO-d_6): δ = 9,01 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,28 - 8,09 (m, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 2H),	836,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M+H$^+$]
	piridazina-3-carboxamida	4,62 - 4,41 (m, 3H), 3,95 - 3,76 (m, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,02 - 2,92 (m, 2H), 2,88 (br t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,79 (br t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,10 (br d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,92 - 1,80 (m, 4H), 1,70 - 1,58 (m, 5H), 1,56 - 1,46 (m, 2H), 1,24 - 1,12 (m, 2H).	

[00616] Ejemplo 15: Síntesis de N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[5-[7-ciano-4-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-2,3-dihidroquinoxalin-1-il]-1,3-dimetil-2-oxo-7-quinolil]oxi]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 35**)



[00617] La síntesis de **1** se informó en WO2022/53967, 2022, A1.

[00618] La síntesis de **2A** se informó en WO2016/55028, 2016, A1.

[00619] A una solución de 5-bromo-7-hidroxi-1,3-dimetilquinolin-2-ona (300 mg, 1,12

mmol, 1,0 eq) y 4-metilsulfoniloxipiperidina-1-carboxilato de ter-butilo (313 mg, 1,12 mmol, 1,0 eq) en DMF (10 ml) se añadió K_2CO_3 (464 mg, 3,36 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo agua (10 ml) a 25 °C, y luego se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (ISCO®; columna rápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al 0-50 % a 100 ml/min). El compuesto deseado de 4-[(5-bromo-1,3-dimetil-2-oxo-7-quinolil)oxi]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (420 mg, 930,54 µmol, 83 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanquecino.

[00620] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,82 (s, 1H), 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,83 (td, J = 4,0, 7,6 Hz, 1H), 3,75 - 3,58 (m, 5H), 3,28 - 3,15 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,99 - 1,87 (m, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 2H), 1,41 (s, 9H)

[00621] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 0,644 min, m/z = 453,1 [M + H$^+$]

[00622] A una solución de 4-[(5-bromo-1,3-dimetil-2-oxo-7-quinolil)oxi]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (400 mg, 886,22 µmol, 1,0 eq) y 1-metil-7-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinoxalina-6-carbonitrilo (269 mg, 1,06 mmol, 1,2 eq) en tolueno (10 ml) se agregó $Pd_2(dba)_3$ (81 mg, 88,62 µmol, 0,1 eq), [1-(2-difenilfosfanil-1-naftil)-2-naftil]-difenilfosfano (166 mg, 265,87 µmol, 0,3 eq) y t-BuONa (256 mg, 2,66 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N2 durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo de 0 ~ 90 % a 100 ml/min). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones FA: columna: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 55 % - 85 % B durante 1 min). El 4-[[5-[7-ciano-4-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-2,3-dihidroquinoxalin-1-il]-1,3-dimetil-2-oxo-7-quinolil]oxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo deseado (100 mg, 160,32 µmol, 18 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00623] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 0,588 min, m/z = 623,3 [M + H$^+$]

[00624] A una solución de 4-[[5-[7-ciano-4-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-2,3-dihidroquinoxalin-1-il]-1,3-dimetil-2-oxo-7-quinolil]oxi]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (170 mg, 200,23 µmol, 1,0 eq) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (114 mg, 1,00

mmol, 74,37 µl, 5,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El compuesto 4-[1,3-dimetil-2-oxo-7-(4-piperidiloxi)-5-quinolil]-1-metil-7-(1-metilpirazol-4-il)-2,3-dihidroquinoxalina-6-carbonitrilo (130 mg) se obtuvo como un aceite amarillo y se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional .

[00625] LC-MS: MS (ESI$^+$): t_R = 0,439 min, m/z = 524,4 [M + H$^+$]

[00626] A una solución de 4-[1,3-dimetil-2-oxo-7-(4-piperidiloxi)-5-quinolil]-1-metil-7-(1-metilpirazol-4-il)-2,3-dihidroquinoxalina-6-carbonitrilo (130 mg, 203,87 µmol, 1,0 eq) y DIPEA (263 mg, 2,04 mmol, 355,11 µl, 10,0 eq) en NMP (4 ml) se agregó 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (160 mg, 407,75 µmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 h en N2. La mezcla de reacción se detuvo añadiendo agua (10 ml) a 25 °C, y luego se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (sílice, DCM: MeOH = 20: 1). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones FA: columna: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 60 % - 90 % B durante 1 min). El compuesto deseado N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[5-[7-ciano-4-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-2,3-dihidroquinoxalin-1-il]-1,3-dimetil-2-oxo-7-quinolil]oxi]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (88,05 mg, 99,08 µmol, rendimiento del 48 % en dos etapas) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00627] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,09 - 6,99 (m, 2H), 6,91 - 6,79 (m, 2H), 6,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,82 - 4,69 (m, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 1H), 4,15 - 3,93 (m, 6H), 3,92 - 3,85 (m, 2H), 3,84 - 3,73 (m, 5H), 3,66 - 3,57 (m, 1H), 3,55 - 3,46 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,25 - 2,09 (m, 9H), 2,03 (br d, J = 2,9 Hz, 2H), 1,78 - 1,67 (m, 2H), 1,52 - 1,41 (m, 2H)

[00628] LC-MS: MS (ESI$^+$): t_R = 3,120 min, m/z = 878,7 [M + H$^+$]

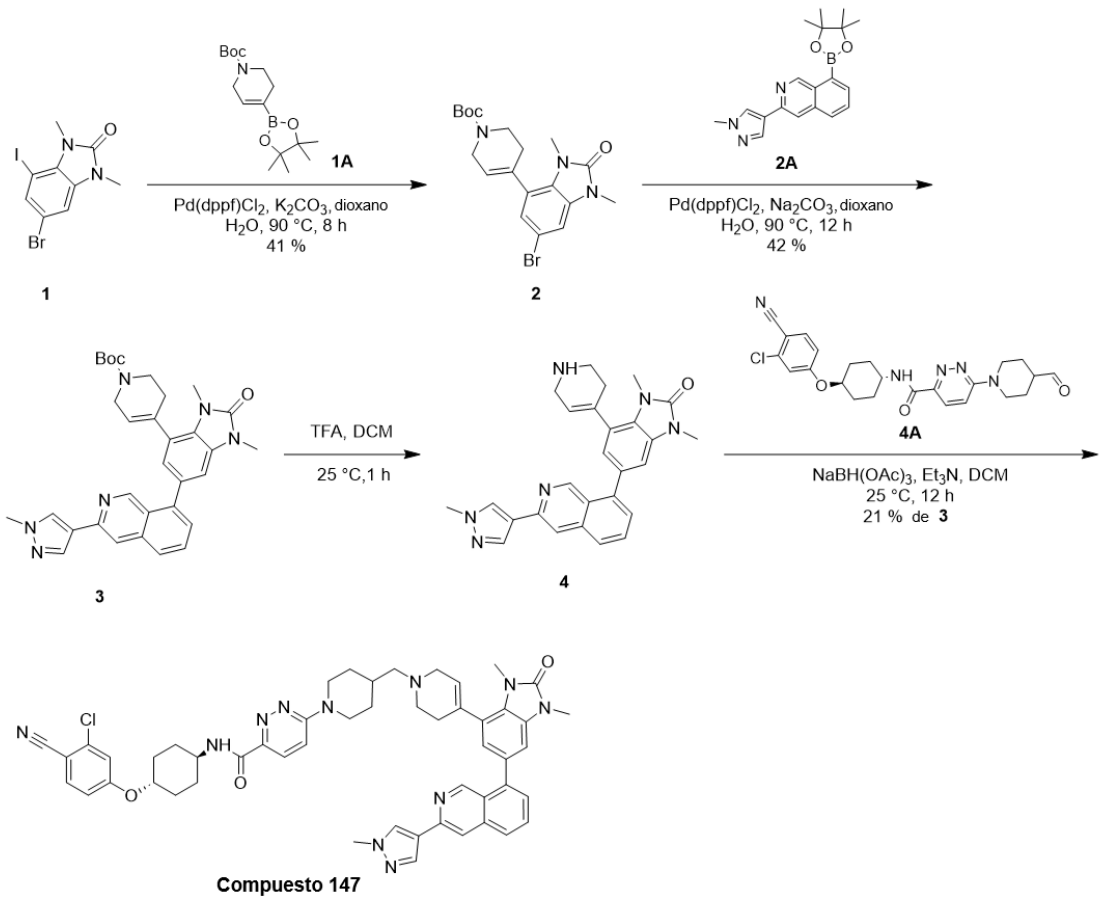
[00629] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el Ejemplo 15.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR ($CDCl_3$)**	**LC-MS [M+H$^+$]**
37	N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-	δ=8,03 (d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,84 - 7,92 (m, 2 H) 7,76 (s, 1 H) 7,54	892,5

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M+H$^+$]
	[[5-[7-ciano-4-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-2,3-dihidroquinoxalin-1-il]-1,3-dimetil-2-oxo-7-quinolil]oximetil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida	- 7,60 (m, 2 H) 7,07 (br d, *J*=9,60 Hz, 1 H) 7,01 (d, *J*=2,40 Hz, 1 H) 6,86 (dd, *J*=8,80, 2,40 Hz, 1 H) 6,75 (d, *J*=1,60 Hz, 1 H) 6,67 (d, *J*=2,00 Hz, 1 H) 6,65 (s, 1 H) 6,23 (s, 1 H) 4,64 (br dd, *J*=12,00, 2,00 Hz, 2 H) 4,21 - 4,40 (m, 1 H) 4,03 - 4,15 (m, 1 H) 3,92 - 3,99 (m, 5 H) 3,79 (br d, *J*=8,00 Hz, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,56 - 3,64 (m, 1 H) 3,45 - 3,52 (m, 1 H) 3,17 (br d, *J*=1,20 Hz, 2 H) 3,13 (br s, 3 H) 2,19 (br d, *J*=0,80 Hz, 4 H) 2,18 (br s, 2 H) 2,04 - 2,11 (m, 2 H) 1,69 (br d, *J*=12,40 Hz, 4 H) 1,44 - 1,53 (m, 4 H).	
38	N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[2-[[5-[7-ciano-4-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-2,3-dihidroquinoxalin-1-il]-1,3-dimetil-2-oxo-7-quinolil]oxi]etil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida	δ = 7,98 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,05 - 6,97 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,71 - 6,62 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,55 (br d, J = 12,8 Hz, 2H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 4,14 (br t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87 - 3,75 (m, 5H), 3,60 (br dd, J = 3,6, 7,8 Hz, 1H), 3,55 - 3,44 (m, 1H), 3,17 - 3,04 (m, 5H), 2,26 - 2,12 (m, 7H), 1,97 (br d, J = 10,4 Hz, 3H), 1,84 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 1,71 - 1,64 (m, 2H), 1,51 - 1,33 (m, 4H)	906,7

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M+H$^+$]
39	N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[2-[[5-[7-ciano-4-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-2,3-dihidroquinoxalin-1-il]-1,3-dimetil-2-oxo-7-quinolil]oxi]etoxi]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d6) δ = 8,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 - 7,74 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,60 - 4,46 (m, 1H), 4,35 - 4,24 (m, 2H), 4,14 - 3,99 (m, 2H), 3,89 - 3,82 (m, 6H), 3,78 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,49 (br d, J = 1,2 Hz, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,10 (br d, J = 9,6 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,97 - 1,85 (m, 4H), 1,69 - 1,57 (m, 2H), 1,56 - 1,44 (m, 4H), 1,23 (s, 1H)	922,5

[00630] Ejemplo 16: Síntesis de N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[4-[1,3-dimetil-6-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-2-oxo-bencimidazol-4-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 147**)



1 2 3 4

Compuesto 147

[00631] La síntesis de **1** se informó en Journal of Organic Chemistry, 2018, vol. 83, N.° 17, páginas 10627-10635.

[00632] La síntesis de **2A** se informó en Journal of Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2018, vol. 28, N.° 1, páginas 15-23.

[00633] La síntesis de **4A** se informó en Journal of Medicinal Chemistry, 2023, vol. 66, N.° 7, páginas 4784 - 4801.

[00634] A una solución de 6-bromo-4-iodo-1,3-dimetil-benzimidazol-2-ona (4,00 g, 10,90 mmol, 1,0 *eq*) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de ter-butilo (6,74 g, 21,80 mmol, 2,0 *eq*) en dioxano (82 ml) y H_2O (16 ml) se añadió K_2CO_3 (3,77 g, 27,25 mmol, 2,5 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (1,20 g, 1,63 mmol, 0,1 *eq*) en atmósfera de N2. La mezcla se agitó a 90 °C durante 8 h en atmósfera de N2. El residuo se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (80 ml x 2), se secaron en Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO2, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1). El compuesto 4-(6-bromo-1,3-dimetil-2-oxo-benzimidazol-4-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de ter-butilo (1,90 g, 4,50 mmol, 41 % de rendimiento) se

obtuvo como un aceite amarillo.

[00635] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,913 min, m/z = 421,1 [M + H^+]

[00636] A una solución de 4-(6-bromo-1,3-dimetil-2-oxo-benzimidazol-4-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de ter-butilo (200 mg, 473 µmol, 1,0 *eq*) y 3-(1-metilpirazol-4-il)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina (190 mg, 568 µmol, 1,2 *eq*) en dioxano (4 ml) y H_2O (0,4 ml) se añadió Pd(dppf)Cl_2 (34 mg, 47 µmol, 0,1 *eq*) y Na_2CO_3 (150 mg, 1,45 mmol, 3,0 *eq*) en atmósfera de N2. La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de N2. El residuo se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (20 ml x 2), se secaron en Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, EA: MeOH = 10:1). El compuesto ter-butil 4-[1,3-dimetil-6-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-2-oxo-benzimidazol-4-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (112 mg, 203 µmol, 42 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo.

[00637] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,581 min, m/z = 550,2 [M + H^+]

[00638] A una solución de 4-[1,3-dimetil-6-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-2-oxo-bencimidazol-4-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de ter-butilo (56 mg, 101 µmol, 1,0 *eq*) en DCM (3 ml) se agregó TFA (1,54 g, 13,46 mmol, 1,0 ml, 132,3 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para obtener un residuo. El compuesto 1,3-dimetil-6-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzimidazol-2-ona (45 mg) se obtuvo como un aceite amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00639] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,622 min, m/z = 450,2 [M + H^+]

[00640] A una solución de 1,3-dimetil-6-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)bencimidazol-2-ona (45 mg) en DCM (1 ml) se añadió N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-(4-formil-1-piperidil)piridazina-3-carboxamida (46 mg, 99 µmol, 1,0 *eq*), Et_3N (30 mg, 299 µmol, 41,7 µl, 3,0 *eq*) y $NaBH(OAc)_3$ (42 mg, 199 µmol, 2,0 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se filtró y se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 26 %-56 % B durante 10 min). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150*25mm* 5um; fase móvil: [agua(NH_4HCO_3)-ACN]; gradiente: 45 %-65 % B durante 10 min). El compuesto N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[4-[1,3-dimetil-6-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-2-oxo-bencimidazol-4-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (20 mg, 21 % de rendimiento

en dos etapas) se obtuvo como un sólido blanco.

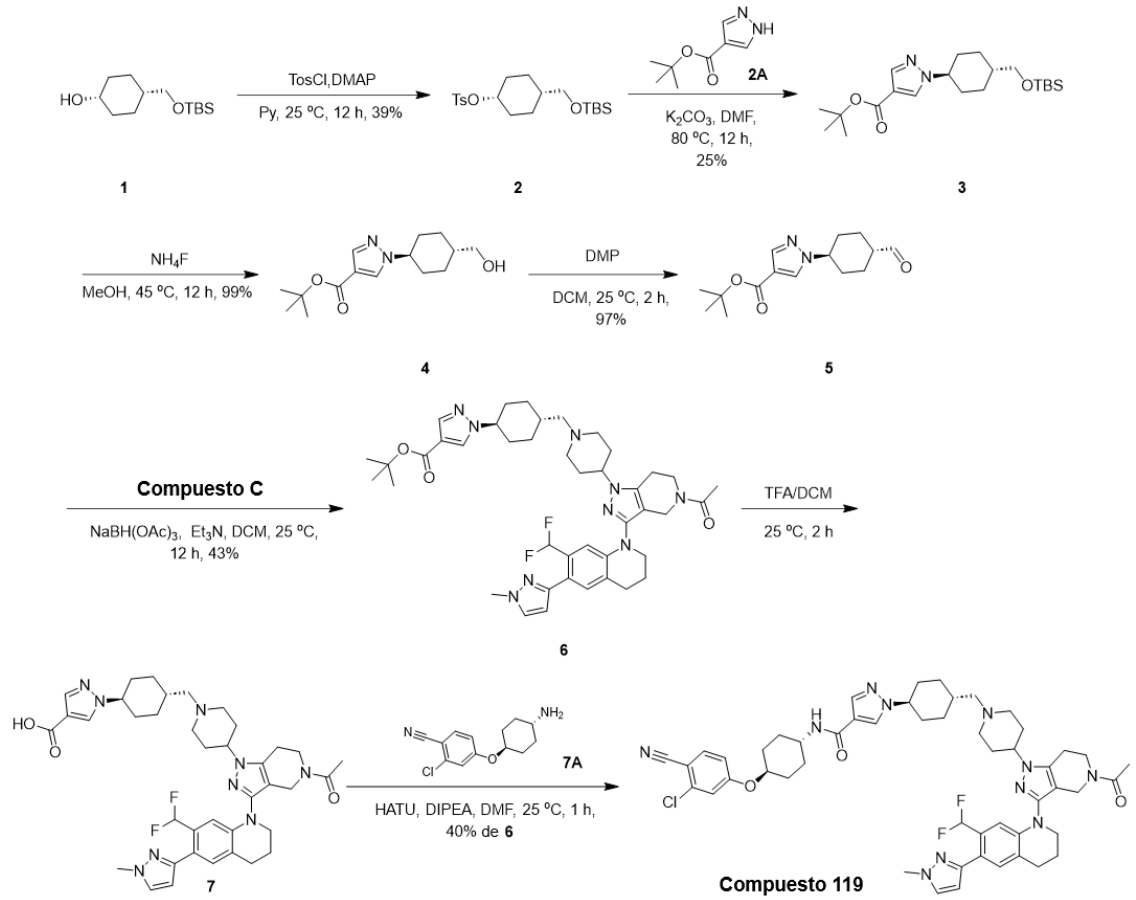
[00641] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,24 (s, 1H), 8,64 - 8,54 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,78 (s, 4H), 7,48 (S.1 Hz, 1H), 7,34 (s, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,98 (S 1H), 5,87 - 5,71 (m, 1H), 4,60 - 4,40 (m, 3H), 3,91 (s, 4H), 3,44 - 3,38 (m, 6H), 3,15 - 2,96 (m, 4H), 2,68 - 2,63 (m, 2H), 2,56 - 2,52 (m, 2H), 2,36 - 2,24 (m, 2H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,99 - 1,80 (m, 5H), 1,70 - 1,57 (m, 2H), 1,57 - 1,44 (m, 2H), 1,25 - 1,05 (m, 2H).

[00642] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 1,599 min, m/z = 901,3 [M + H$^+$]

[00643] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el Ejemplo 16.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR ($CDCl_3$)**	**LC-MS [M+H$^+$]**
148	N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[4-[1,3-dimetil-6-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-2-oxo-bencimidazol-4-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d_6) δ = 8,52 (s, 1H), 7,91 - 7,75 (m, 2H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 2H), 6,71 (s, 3H), 5,69 (s, 1H), 4,58 - 4,42 (m, 3H), 3,86 (s, 4H), 3,61 (m, 2H), 3,39 - 3,33 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,11 - 2,96 (m, 4H), 2,90 - 2,82 (m, 2H), 2,70 - 2,60 (m, 2H), 2,42 - 2,36 (m, 2H), 2,33 - 2,27 (m, 2H), 2,14 - 2,07 (m, 2H), 2,04 - 1,98 (m, 2H), 1,96 - 1,80 (m, 5H), 1,70 - 1,59 (m, 2H), 1,57 - 1,46 (m, 2H), 1,14 (m, 2H).	955,4

[00644] **Ejemplo 17**: Síntesis de 1-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-3-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]ciclohexil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]pirazol-4-carboxamida (**Compuesto 119**)



[00645] La síntesis de **1** se informó en WO2022/161414, 2022, A1.

[00646] La síntesis de **2A** se informó en WO2017/87858, 2017, A1.

[00647] La síntesis de **7A** se informó en MedChemComm, 2016, vol. 7, N.° 5, páginas 813-819.

[00648] A una mezcla de 4-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclohexanol (2,80 g, 11,5 mmol, 1,0 eq) en Py (50 ml) se agregó DMAP (280 mg, 2,30 mmol, 0,2 eq) y TosCl (2,80 g, 14,7 mmol, 1,3 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de N2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 20:1). El compuesto [4-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclohexil] 4-metilbencenosulfonato (1,80 g, 4,52 mmol, 39 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro.

[00649] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,80 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) 7,33 (d, *J*=8,0 Hz, 2 H) 4,76 (s, 1 H) 3,40 (d, *J*=6,4 Hz, 2 H) 2,45 (s, 3 H) 1,88 (m, 2 H) 1,41 - 1,61 (m, 5 H) 1,17 - 1,41 (m, 2 H) 0,88 (s, 9 H) 0,03 (s, 6 H).

[00650] Una mezcla de 1H-pirazol-4-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 5,35 mmol, 1,2 eq), [4-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclohexil] 4-metilbencenosulfonato (1,80 g, 4,52 mmol, 1,0 eq), K_2CO_3 (1,80 g, 13,0 mmol, 2,9 eq) en DMF (40 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h en atmósfera de N2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (250 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 3), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:0 a 5:1). El compuesto 1-[4-[[tert-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclohexil]pirazol-4-carboxilato de ter-butilo (450 mg, 1,14 mmol, 25 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro.

[00651] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,768 min, m/z = 395,2 [M + H^+]

[00652] Una mezcla de 1-[4-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclohexil]pirazol-4-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1,01 mmol, 1,0 eq), NH_4F (400 mg, 10,8 mmol, 10,7 eq) en MeOH (20 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, y luego la mezcla se agitó a 45 °C durante 12 h bajo atmósfera de N2. Luego, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, diclorometano: metanol = 30:1 a 10:1). El compuesto 1-[4-(hidroximetil)ciclohexil]pirazol-4-carboxilato de ter-butilo (280 mg, 999 µmol, 99 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00653] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,527 min, m/z = 281,2 [M + H^+]

[00654] Una mezcla de 1-[4-(hidroximetil)ciclohexil]pirazol-4-carboxilato de ter-butilo (280 mg, 999 µmol, 1,0 eq), DMP (560 mg, 1,32 mmol, 1,3 eq) en DCM (10 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h en atmósfera de N2. A continuación, la mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de una solución saturada equivalente de $NaHCO_3$ (50 ml) y una solución saturada equivalente de Na_2SO_3 (50 ml) a 0 °C, y luego se extrajo con DCM (40 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo = 1:0 a 0:1). Se obtuvo el compuesto 1-(4-formilciclohexil)pirazol-4-carboxilato de ter-butilo (270 mg, 970 µmol, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[00655] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,552 min, m/z = 279,2 [M + H^+]

[00656] A una solución de 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (100 mg,

196 µmol, 1,0 eq), 4-formilpiperidina-1-carboxilato de ter-butilo (50 mg, 234 µmol, 1,2 eq) y Et_3N (218 mg, 2,16 mmol, 11,0 eq) en DCM (5 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (210 mg, 991 µmol, 5,1 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h, y luego se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con agua (15 ml × 2), salmuera (15 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, acetato de etilo: MeOH = 10:1). El compuesto ter-butil 4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]piperidina-1-carboxilato (61 mg, 84,9 µmol, 43 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo.

[00657] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,527 min, m/z = 772,5 [M + H^+]

[00658] Una mezcla de ter-butil 1-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-3-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]ciclohexil] pirazol-4-carboxilato (80 mg, 104 µmol, 1,0 eq), TFA (480 mg, 4,00 mmol, 40,0 eq) en DCM (10 ml) se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El compuesto 1-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-3-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]ciclohexil]pirazol-4-ácido carboxílico (85 mg) se obtuvo como un sólido blanco y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00659] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,452 min, m/z = 716,4 [M + H^+]

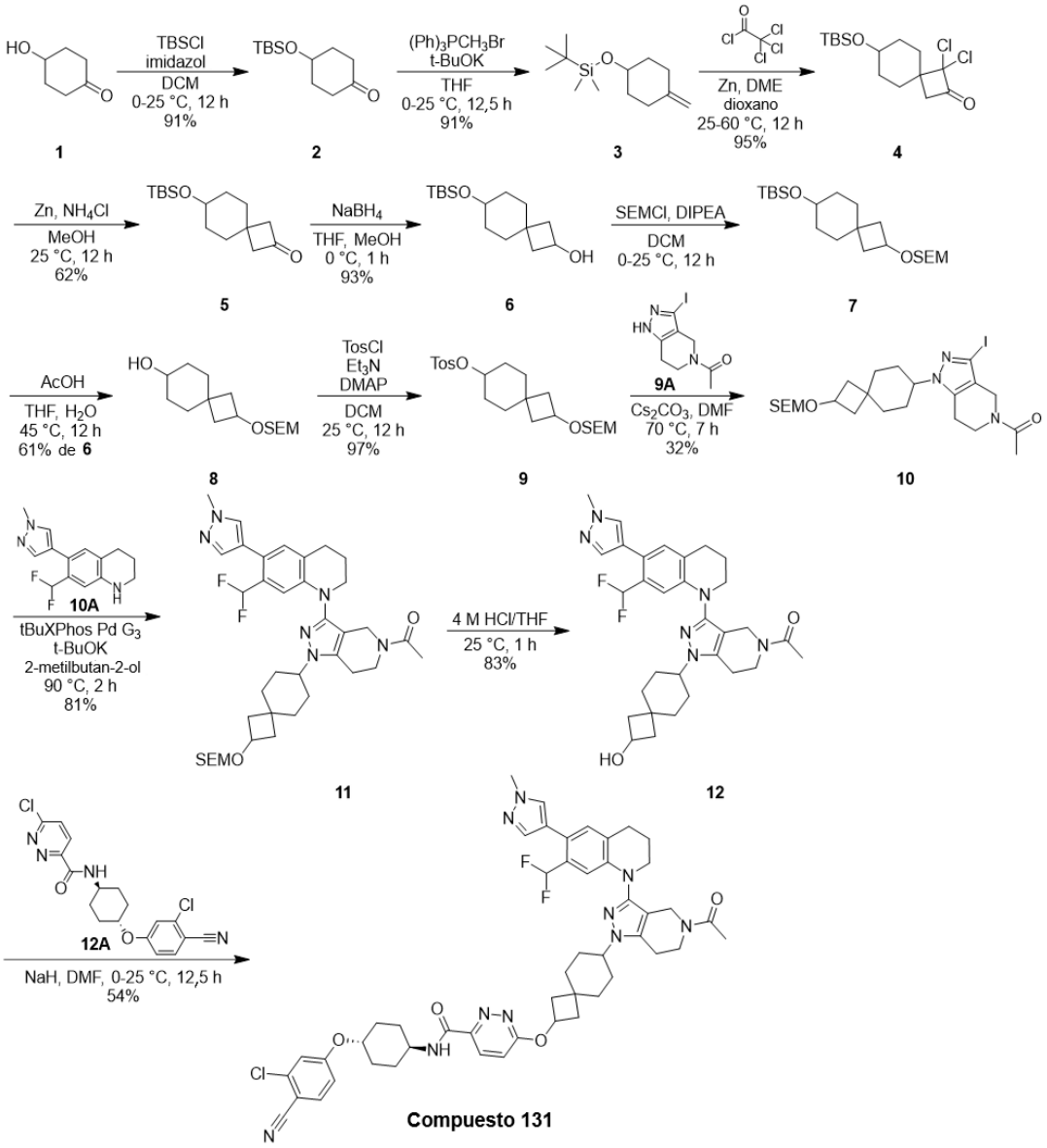
[00660] A una solución de ácido 1-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-3-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]ciclohexil]pirazol-4-carboxílico (70 mg, 84,4 µmol, 1,0 eq) y 4-(4-aminociclohexoxi)-2-clorobenzonitrilo (50 mg, 200 µmol, 2,4 eq) en DMF (5 ml) se añadió HATU (50 mg, 132 µmol, 1,6 eq) y DIPEA (109 mg, 844 µmol, 10,0 eq) y se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (20 ml × 2), salmuera (20 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 29 %-59 % B durante 10 min). El compuesto 1-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-3-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]ciclohexil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]pirazol-4-carboxamida (32,31 mg, 33,8 µmol, 40 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un sólido blancuzco.

[00661] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,91 (s, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,51

- 7,60 (m, 2 H) 7,41 (d, *J*=6,8 Hz, 1 H) 6,98 - 7,08 (m, 2 H) 6,82 - 6,92 (m, 2 H) 6,36 - 6,70 (m, 1 H) 5,58 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H) 4,20 - 4,37 (m, 2 H) 4,09 - 4,18 (m, 2 H) 4,02 (m, 1 H) 3,87 - 3,99 (m, 5 H) 3,65 - 3,82 (m, 3 H) 2,93 - 3,12 (m, 2 H) 2,78 - 2,93 (m, 3 H) 2,75 (m, 1 H) 2,12 - 2,34 (m, 13 H) 2,01 - 2,11 (m, 6 H) 1,89 - 1,99 (m, 2 H) 1,80 - 1,89 (m, 2 H) 1,61 - 1,80 (m, 6 H) 1,34 - 1,46 (m, 2 H) 1,03 - 1,19 (m, 2 H)

[00662] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 2,191 min, m/z = 948,6 [M + H$^+$]

[00663] **Ejemplo 18**: Síntesis de 6-((7-(5-acetil-3-(7-(difluorometil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)espiro[3,5]nonan-2-il)oxi)-N-((1SR,4SR)-4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil)piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 131**)



[00664] La síntesis de **9A** se informó en Journal of Medicinal Chemistry, 2024, vol. 67,

N.° 7, páginas 5275 – 5304

[00665] La síntesis de **10A** se informó en Cell Chemical Biology, 2021, vol. 28, N.° 4, páginas 503 - 12,514

[00666] La síntesis de **12A** se informó en European Journal of Medicinal Chemistry, 2024, vol. 271, art. N.° 116400.

[00667] A una solución de 4-hidroxiciclohexanona (25,00 g, 219 mmol, 1,0 eq) e imidazol (29,97 g, 440 mmol, 2,0 eq) en DCM (500 ml) y luego se añadió cloruro de ter-butildimetilsililo (34,66 g, 230 mmol, 1,1 eq) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en N_2. La mezcla de reacción se vertió en agua fría (500 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (500 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml x 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0). El compuesto deseado 4-[ter-butil(dimetil)silil]oxiciclohexanona (45,50 g, 199 mmol, 91 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro.

[00668] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,15 - 4,12 (m, 1H), 2,84 - 2,55 (m, 2H), 2,32 - 2,15 (m, 2H), 2,05 - 1,83 (m, 4H), 0,96 - 0,87 (m, 9H), 0,15 - 0,05 (m, 6H)

[00669] A una solución de bromuro de metil(trifenil)fosfonio (70,38 g, 197 mmol, 1,5 eq) en THF (200 ml) se agregó t-BuOK (1,0 M, 197 ml, 1,5 eq) a 0 °C en atmósfera de N2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h y luego se agregó 4-[ter-butil(dimetil)silil]oxiciclohexanona (30,00 g, 132 mmol, 1,0 eq) en THF (50 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y entonces se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El producto crudo se trituró con 200 ml de éter de petróleo a 25 °C durante 30 min. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 50/1). El compuesto deseado ter-butil-dimetil-(4-metilenociclohexoxi)silano (27,00 g, 119 mmol, 91 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro.

[00670] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,61 (s, 2H), 3,86 - 3,82 (m, 1H), 2,47 - 2,27 (m, 2H), 2,07 - 2,00 (m, 2H), 1,77 - 1,70 (m, 2H), 1,57 - 1,48 (m, 2H), 0,91 - 0,88 (m, 9H), 0,06 (s, 5H)

[00671] A una mezcla de ter-butil-dimetil-(4-metilenociclohexoxi)silano (25,18 g, 111 mmol, 1,0 eq) y Zn (44,31 g, 678 mmol, 6,1 eq) en dioxano (400 ml) se le añadió cloruro de 2,2,2-tricloroacetilo (40,44 g, 222 mmol, 2,0 eq), DME (20,04 g, 222 mmol, 2,0 eq) en

dioxano (50 ml) a 60 °C. Después de agitar la mezcla a 25 °C durante 12 h en atmósfera de N2. La mezcla se vertió en $NaHCO_3$ saturado (150 ml) y el sólido se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 50/1). El compuesto deseado 7-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-3,3-dicloro-espiro[3,5]nonan-2-ona (35,70 g, 106 mmol, 95 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo.

[00672] A una mezcla de 7-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-3,3-dicloro-espiro[3.5]nonan-2-ona (38,74 g, 115 mmol, 1,0 eq) y NH_4Cl (61,43 g, 1,15 mol, 10,0 eq) en MeOH (500 ml) se agregó Zn (38,20 g, 584 mmol, 5,1 eq) a 25 °C. Después de agitar la mezcla a 25 °C durante 12 h, la mezcla se vertió en $NaHCO_3$ (200 ml) y se filtró el sólido. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 50/1). El compuesto deseado 7-[ter-butil(dimetil)silil]oxispiro[3.5]nonan-2-ona (19,00 g, 70,8 mmol, 62 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro.

[00673] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMo-d) δ = 3,84 - 3,64 (m, 1H), 2,75 (d, *J* = 3,6 Hz, 4H), 1,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 2H), 1,60 - 1,51 (m, 2H), 1,50 - 1,37 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,06 (s, 6H)

[00674] A una solución de 7-[ter-butil(dimetil)silil]oxiespiro[3.5]nonan-2-ona (38,00 g, 142 mmol, 1,0 eq) en THF (300 ml) y MeOH (100 ml) se añadió $NaBH_4$ (6,22 g, 164 mmol, 1,2 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h en atmósfera de N2. La mezcla de reacción se inactivó con 150 ml de NH_4Cl acuoso saturado a 0 °C por goteo en atmósfera de N2. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 5/1). El compuesto deseado 7-[ter-butil(dimetil)silil]oxispiro[3.5]nonan-2-ol (35,70 g, 132 mmol, 93 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro.

[00675] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,26 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,19 - 2,13 (m, 1H), 1,69 - 1,58 (m, 6H), 1,40 - 1,24 (m, 4H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H)

[00676] A una solución de 7-[ter-butil(dimetil)silil]oxiespiro[3.5]nonan-2-ol (17,00 g,

62,9 mmol, 1,0 eq) en DCM (340 ml) se agregaron DIPEA (32,49 g, 251 mmol, 4,0 eq) y cloruro de (2-trimetiletilsililetoxi)metilo (31,44 g, 189 mmol, 3,0 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de N2. La mezcla de reacción se neutralizó al agregar 20 ml de agua, y luego se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con DCM (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El compuesto ter-butil-dimetil-[2-(2-trimetilsililetoximetoxi)espiro[3.5]nonan-7-il]oxi-silano (26,00 g) se obtuvo como un aceite incoloro y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00677] A una solución de ter-butil-dimetil-[2-(2-trimetilsililetoximetoxi)espiro[3.5]nonan-7-il]oxi-silano (26,00 g) en THF (65 ml) y H_2O (65 ml) se agregó AcOH (136,37 g, 2,27 mol, 35,0 eq). La mezcla se agitó a 45 °C durante 12 h. Ajustar el pH a 7-8 con NaOH acuoso y luego concentrar el sistema, extraer con DCM (100 ml × 3), lavar con agua (50 ml × 2), secar sobre Na_2SO_4, filtrar y concentrar a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 5/1). El compuesto deseado 2-(2-trimetilsililetoximetoxi)espiro[3.5]nonan-7-ol (11,40 g, 39,8 mmol, 61 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un aceite amarillo.

[00678] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,63 (s, 2H), 4,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,66 - 3,54 (m, 3H), 2,31 - 2,19 (m, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 3H), 1,68 - 1,63 (,m, 3H), 1,45 - 1,30 (m, 4H), 0,97 - 0,89 (m, 2H), 0,02 (s, 9H)

[00679] A una solución de 2-(2-trimetilsililetoximetoxi)espiro[3.5]nonan-7-ol (11,40 g, 39,8 mmol, 1,0 eq) en DCM (220 ml) se le añadieron Et_3N (20,13 g, 199 mmol, 5,0 eq), DMAP (972 mg, 7,96 mmol, 0,2 eq) y cloruro de p-toluenosulfonilo (22,76 g, 119 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. A continuación la mezcla de reacción se diluyó con DCM 200 ml y luego se lavó con agua (50 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 10/1). El compuesto deseado [2-(2-trimetilsililetoximetoxi)espiro[3.5]nonan-7-il] 4-metilbencenosulfonato (17,00 g, 38,6 mmol, 97 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo.

[00680] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,85 - 7,74 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,22 - 4,03 (m, 1H), 3,67 - 3,54 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,21 - 2,15 (m, 1H), 2,13 - 2,07 (m, 1H), 1,73 - 1,60 (m, 8H), 1,43 - 1,30 (m, 2H), 0,98 - 0,86 (m, 2H), 0,08 - -0,03 (m, 9H)

[00681] A una solución de [2-(2-trimetilsililetoximetoxi)espiro[3.5]nonan-7-il] 4-metilbencenosulfonato (10,00 g, 22,7 mmol, 1,0 eq), 1-(3-yodo-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etanona (6,61 g, 22,7 mmol, 1,0 eq) en DMF (165 ml) se agregó Cs_2CO_3 (59,15 g, 182 mmol, 8,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1000 ml) a 0 °C y luego se diluyó extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 2), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones neutras; columna: Welch Ultimate XB-CN 250 × 70 × 10 μm; fase móvil: [Hexano-EtOH（0,1 % $NH_3.H_2O$）]; gradiente: 10 %-50 % B durante 15 min). El compuesto deseado 1-[3-iodo-1-[2-(2-trimetilsililetoximetoxi)espiro[3,5]nonan-7-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (4,00 g, 7,15 mmol, 32 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco.

[00682] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,63 (s, 2H), 4,42 - 4,22 (m, 2H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 3,70 (t, *J* = 5,6 Hz, 3H), 3,65 - 3,57 (m, 2H), 2,78 - 2,59 (m, 2H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,15 - 2,09 (m, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 2H), 1,84 - 1,71 (m, 6H), 1,56 - 1,39 (m, 2H), 0,99 - 0,89 (m, 2H), 0,05 - 0,00 (m, 9H)

[00683] A una solución de 1-[3-yodo-1-[2-(2-trimetilsililetoximetoxi)espiro[3.5]nonan-7-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (4,00 g, 7,15 mmol, 1,0 eq), 7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (1,88 g, 7,15 mmol, 1,0 eq), tBuXPhos Pd G3 (1,14 g, 1,43 mmol, 0,2 eq) en 2-metilbutan-2-ol (80 ml) se agregó t-BuOK (1,0 M, 16,7 ml, 2,4 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h en N2. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (300 ml y luego se lavó con agua (50 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (ISCO; columna rápida de sílice SepaFlash de 40 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo de 0~100 % a 50 ml/min). El compuesto deseado 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-[2-(2-trimetilsililetoximetoxi)espiro[3,5]nonan-7-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (4,00 g, 5,76 mmol, 81 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00684] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 0,723 min, m/z = 695,3 [M + H$^+$]

[00685] A una solución de 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-[2-(2-trimetilsililetoximetoxi)espiro[3,5]nonan-7-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (5,90 g, 8,49 mmol, 1,0 eq) en THF (60 ml) se agregó HCl (4,0 M, 60 ml, 28,3 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Ajustar el pH a 9-

10 con NaOH acuoso y luego concentrar el sistema, extraer con DCM (50 ml × 3), lavar con agua (20 ml), secar sobre Na_2SO_4, filtrar y concentrar a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1 a 0/1). El compuesto deseado 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-(2-hidroxiespiro[3,5]nonan-7-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (4,00 g, 7,08 mmol, 83 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanquecino.

[00686] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,911 min, m/z = 565,3 [M + H^+]

[00687] A una solución de 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-(2-hidroxiespiro[3,5]nonan-7-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (4,00 g, 7,08 mmol, 1,0 eq) en DMF (50 ml) se le añadió NaH (567 mg, 60 % p/p, 14,2 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h en atmósfera de N2. A continuación, se añadió 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (3,33 g, 8,50 mmol, 1,2 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de N2. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) a 0 °C gota a gota en atmósfera de N2. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condición FA; columna: Phenomenex luna C18 (250 × 70 mm, 10 µm); fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 58 %-88 % B durante 20 min). El compuesto deseado 6-[7-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]espiro[3,5]nonan-2-il]oxi-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (3585,8 mg, 3,85 mmol, 54 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00688] ^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,12 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,99 - 6,90 (m, 2H), 6,84 - 6,76 (m, 2H), 6,62 - 6,28 (m, 1H), 5,38 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 4,20 - 4,03 (m, 2H), 4,02 - 3,94 (m, 1H), 3,92 - 3,78 (m, 5H), 3,75 - 3,58 (m, 3H), 2,82 - 2,76 (m, 2H), 2,74 - 2,60 (m, 3H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,16 - 2,07 (m, 5H), 2,04 - 1,91 (m, 8H), 1,89 - 1,75 (m, 4H), 1,67 - 1,59 (m, 4H), 1,45 - 1,36 (m, 2H)

[00689] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 3,662 min, m/z = 919,5 [M + H^+]

[00690] Preparación del compuesto 235

[00691] 6-[7-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]espiro[3,5]nonan-2-il]oxi-N-[4-(3-cloro-4-

ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (3,00 g, 3,26 mmol, 1,0 eq) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm × 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-ACN/i-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)];B%:35 %, modo de elución isocrático). El compuesto deseado 6-((7-(5-acetil-3-(7-(difluorometil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)espiro[3,5]nonan-2-il)oxi)-N-((1SR,4SR)-4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil)piridazina-3-carboxamida (975,11 mg, 1,06 mmol, 32 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00692] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,19 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,06 - 6,97 (m, 2H), 6,92 - 6,80 (m, 2H), 6,72 - 6,34 (m, 1H), 5,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 4,28 - 4,10 (m, 2H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,99 - 3,84 (m, 5H), 3,83 - 3,65 (m, 3H), 2,89 - 2,83 (m, 2H), 2,82 - 2,65 (m, 3H), 2,51 - 2,45 (m, 1H), 2,23 - 2,13 (m, 5H), 2,12 - 1,98 (m, 8H), 1,97 - 1,81 (m, 4H), 1,70 - 1,54 (m, 4H), 1,54 - 1,41 (m, 2H)

[00693] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 3,655 min, m/z = 919,6 [M + H$^+$]

[00694] **Preparación del compuesto 301**

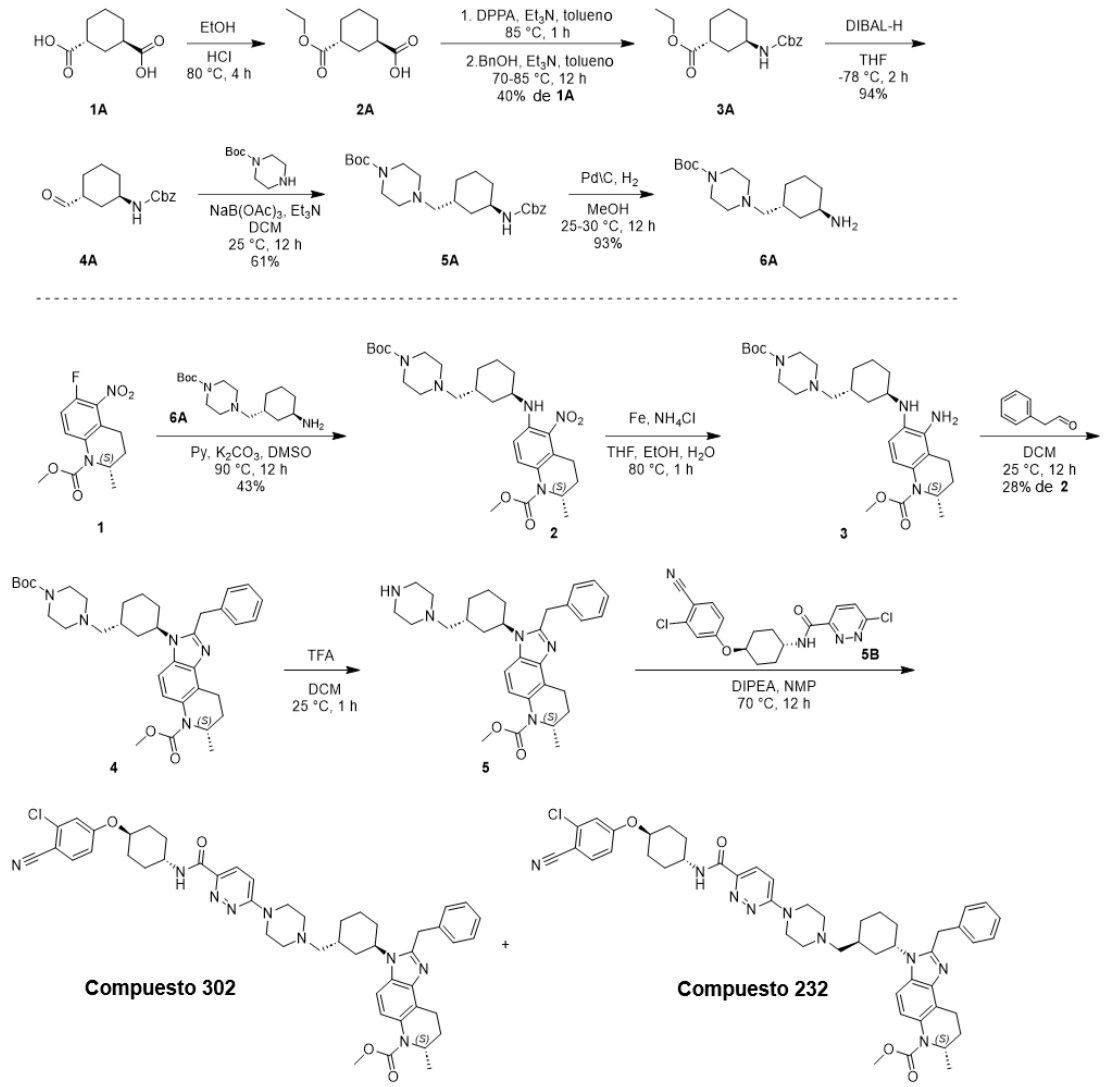
[00695] 6-[7-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]espiro[3,5]nonan-2-il]oxi-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (3,00 g, 3,26 mmol, 1,0 eq) se separó por SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm × 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-ACN/i-PrOH (0,1 % NH_3H_2O)];B%:35 %, modo de elución isocrático). El compuesto deseado 6-((7-(5-acetil-3-(7-(difluorometil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)espiro[3,5]nonan-2-il)oxi)-N-((1SR,4SR)-4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil)piridazina-3-carboxamida (1086,15 mg, 1,17 mmol, 36 de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00696] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,19 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,06 - 6,96 (m, 2H), 6,92 - 6,82 (m, 2H), 6,70 - 6,33 (m, 1H), 5,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,41 - 4,28 (m, 1H), 4,27 - 4,10 (m, 2H), 4,09 - 3,99 (m, 1H), 3,98 - 3,84 (m, 5H), 3,83 - 3,64 (m, 3H), 2,89 - 2,84 (m, 2H), 2,82 - 2,65 (m, 3H), 2,52 - 2,46 (m, 1H), 2,24 - 2,15 (m, 5H), 2,11 - 1,98 (m, 8H), 1,97 - 1,82 (m, 4H), 1,71 - 1,54 (m, 4H), 1,53 - 1,41 (m, 2H)

LC-MS: MS (ESI$^+$): t_R = 3,655 min, m/z = 919,6 [M + H$^+$]

[00697] **Ejemplo 19:** Síntesis de (7S)-2-bencil-3-[(1R,3R)-3-[[4-[6-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]piridazin-3-il]piperazin-1-il]metil]ciclohexil]-7-metil-8,9-

dihidro-7H-imidazo[4,5-f]quinolina-6-carboxilato de metilo (**Compuesto 302**) y (7S)-2-bencil-3-[(1S,3S)-3-[[4-[6-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]piridazin-3-il]piperazin-1-il]metil]ciclohexil]-7-metil-8,9-dihidro-7H-imidazo[4,5-f]quinolina-6-carboxilato de metilo (**Compuesto 232**)



[00698] La síntesis de **1A** se informó en WO2022/87636, 2022, A1.

[00699] La síntesis de **1** se informó en US2022/88005, 2022, A1.

[00700] La síntesis de **5B** se informó en European Journal of Medicinal Chemistry, 2024, vol. 271, art. N.° 116400.

[00701] A una mezcla de ácido (1R,3R)-ciclohexano-1,3-dicarboxílico (4,00 g, 23,2 mmol, 1,0 eq) en HCl (100 ml) se le añadió EtOH (1,07 g, 23,2 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h en N2. La mezcla de reacción se vertió en agua fría (150 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se

concentraron al vacío. El compuesto ácido (1R,3R)-3-etoxicarbonilciclohexanocarboxílico (4,60 g) se obtuvo como un aceite amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00702] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,407 min, m/z = 199,2 [M - H^+]

[00703] (1R,3R)-3-etoxicarbonilciclohexanocarboxílico (4,60 g, 23,0 mmol, 1,0 eq) se disolvió en tolueno (80 ml) y se trató con Et_3N (7,27 g, 71,9 mmol, 10 ml, 3,1 eq) y azida de difenilfosforilo (7,65 g, 27,8 mmol, 6 ml, 1,2 eq). La solución resultante se calentó a 85 °C y se agitó durante 1 h. Tras enfriarla a 70 °C, se añadió BnOH (3,76 g, 34,8 mmol, 3,6 ml, 1,5 eq) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (200 ml) y se ajustó el pH a 10 con carbonato de sodio saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (SiO2, éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1 a 10/1). El compuesto (1R,3R)-3-(benciloxicarbonilamino)ciclohexanocarboxilato de etilo (2,80 g, 9,2 mmol, 40 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un aceite incoloro.

[00704] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,595 min, m/z = 306,2 [M + H^+]

[00705] A una solución de (1R,3R)-3-(benciloxicarbonilamino)ciclohexanocarboxilato de etilo (600 mg, 1,96 mmol, 1,0 eq) en THF (40 ml) se agregó gota a gota diisobutilalumano (1 M, 7,0 ml, 3,6 eq) a -78 °C en N2. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h en N2. Luego, la reacción se detuvo con cloruro de amonio acuoso (10 ml) a -78 °C en N2, diluido con agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3) y las capas orgánicas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidroso y se concentraron a presión reducida. El compuesto bencil N-[(1R,3R)-3-formilciclohexil]carbamato (500 mg) se obtuvo como un aceite incoloro y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00706] A una solución de N-[(1R,3R)-3-formilciclohexil]carbamato de bencilo (500 mg, 1,91 mmol, 1,0 eq) y piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (563 mg, 3,02 mmol, 1,6 eq) en DCM (10 ml) se agregó gota a gota Et_3N (1,94 g, 19,1 mmol, 2,7 ml, 10,0 eq) y $NaBH(OAc)_3$ (2,03 g, 9,57 mmol, 5,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua helada (40 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1 a 1/1). El compuesto de 4-[[(1R,3R)-3-

(benciloxicarbonilamino)ciclohexil]metil]piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (500 mg, 1,16 mmol, 61 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un aceite incoloro.

[00707] LC-MS: MS (ESI$^+$): t_R = 0,763 min, m/z = 432,3 [M + H$^+$]

[00708] Pd/C (0,3 g, 10 % Pd sobre carbono, p/p) se añadió a un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 30 ml en N2 y luego se agregó MeOH (10 ml) a 25 °C en N2. Después de la adición, se agregó ter-butil 4-[[(1R,3R)-3-(benciloxicarbonilamino)ciclohexil]metil]piperazina-1-carboxilato (500 mg, 1,16 mmol, 1,0 eq) en N2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó en H_2 (50 psi) a 30 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM/MeOH (10/1, 30 ml × 3). El filtrado recolectado se concentró para obtener un residuo. El compuesto ter-butil 4-[[(1R,3R)-3-aminociclohexil]metil]piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (320 mg) se obtuvo como un aceite incoloro y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00709] A una solución de (2S)-6-fluoro-2-metil-5-nitro-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxilato de metilo (229 mg, 854 µmol, 1,0 eq) y 4-[[(1R,3R)-3-aminociclohexil]metil]piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (320 mg) en DMSO (5 ml) se añadió piridina (203 mg, 2,56 mmol, 207 µl, 3,0 eq) y K_2CO_3 (236 mg, 1,71 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (60 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1). El compuesto (2S)-6-[[(1R,3R)-3-[(4-ter-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]ciclohexil]amino]-2-metil-5-nitro-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxilato de metilo (203 mg, 367 µmol, 43 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como una goma roja.

[00710] LC-MS: MS (ESI$^+$): t_R = 0,562 min, m/z = 546,5 [M + H$^+$]

[00711] A una mezcla de (2S)-6-[[(1R,3R)-3-[(4-tert-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]ciclohexil]amino]-2-metil-5-nitro-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxilato de metilo (203 mg, 367 µmol, 1,0 eq) y NH_4Cl (200 mg, 3,74 mmol, 10,2 eq) en EtOH (3 ml) y THF (3 ml) y H_2O (1 ml) se agregó Fe (180 mg, 3,22 mmol, 184 µl, 8,8 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h en N2. La mezcla se filtró y se diluyó con acetato de etilo (20 ml x 2). El filtrado recolectado se concentró para obtener un residuo. El compuesto de (2S)-5-amino-6-[[(1R,3R)-3-[(4-ter-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]ciclohexil]amino]-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxilato de metilo (205 mg) se obtuvo como un aceite incoloro y se utilizó directamente en la siguiente etapa

sin purificación adicional.

[00712] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 0,494 min, m/z = 516,5 [M + H$^+$]

[00713] A una mezcla de (2S)-5-amino-6-[[(1R,3R)-3-[(4-tert-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]ciclohexil]amino]-2-metil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxilato de metilo (205 mg) en DCM (10 ml) se le añadió 2-fenilacetaldehído (150 mg, 1,25 mmol, 97,4 µl, 3,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h en N2. La mezcla se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1). El compuesto de (7S)-2-bencil-3-[(1R,3R)-3-[(4-tert-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]ciclohexil]-7-metil-8,9-dihidro-7H-imidazo[4,5-f]quinolina-6-carboxilato de metilo (70 mg, 108 µmol, 28 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como una goma incolora.

[00714] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 0,502 min, m/z = 616,6 [M + H$^+$]

[00715] A una mezcla de (7S)-2-bencil-3-[(1R,3R)-3-[(4-ter-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]ciclohexil]-7-metil-8,9-dihidro-7H-imidazo[4,5-f]quinolina-6-carboxilato de metilo (70 mg, 114 µmol, 1,0 eq) en DCM (5 ml) se agregó TFA (4,61 g, 40,4 mmol, 3 ml, 355,3 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para obtener un residuo. El residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto de (7S)-2-bencil-7-metil-3-[(1R,3R)-3-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil]-8,9-dihidro-7H-imidazo[4,5-f]quinolina-6-carboxilato de metilo (70 mg) se obtuvo como una goma marrón y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00716] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 0,462 min, 470 min, m/z = 516,5 [M + H$^+$]

[00717] A una mezcla de (7S)-2-bencil-7-metil-3-[(1R,3R)-3-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil]-8,9-dihidro-7H-imidazo[4,5-f]quinolina-6-carboxilato de metilo (70 mg) en NMP (3 ml) se agregó DIPEA (742 mg, 5,74 mmol, 1 ml, 51,7 eq) y 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (65 mg, 167 µmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (15 ml x 2), salmuera (15 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo/alcohol metílico = 60/1) para obtener el producto crudo **Compuesto 302** y **Compuesto 232**.

[00718] El producto crudo **Compuesto 302** se purificó mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (columna: Phenomenex Luna C18 150 x 25 mm x 10 µm; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 21 %-51 % B durante 10 min). Se obtuvo el compuesto de (7S)-2-bencil-3-[(1R,3R)-3-[[4-[6-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]piridazin-3-il]piperazin-1-il]metil]ciclohexil]-7-metil-8,9-

dihidro-7H-imidazo[4,5-f]quinolina-6-carboxilato de metilo (5,46 mg, 6,27 µmol, 6 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[00719] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 8,02 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 7,57 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H) 7,37 - 7,46 (m, 1 H) 7,28 - 7,36 (m, 3 H) 7,21 - 7,25 (m, 1 H) 7,17 (m, 2 H) 7,01 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 6,98 (m, 1 H) 6,86 (m, 1 H) 4,74 - 4,90 (m, 1 H) 4,28 - 4,53 (m, 3 H) 4,01 - 4,24 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,74 (d, *J*=3,6 Hz, 4 H) 3,21 - 3,35 (m, 1 H) 3,01 - 3,14 (m, 1 H) 2,43 - 2,57 (m, 4 H) 2,02 - 2,37 (m, 10 H) 1,66 - 1,82 (m, 6 H) 1,42 - 1,56 (m, 5 H) 1,26 - 1,37 (m, 1 H) 1,19 (m, 3 H).

[00720] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 1,57 min, m/z = 870,3 [M + H$^+$]

[00721] El producto crudo **Compuesto 232** se purificó mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (columna: Phenomenex Luna C18 150 x 25 mm x 10 µm; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 22 %-52 % B durante 10 min). Se obtuvo el compuesto de (7S)-2-bencil-3-[(1S,3S)-3-[[4-[6-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]piridazin-3-il]piperazin-1-il]metil]ciclohexil]-7-metil-8,9-dihidro-7H-imidazo[4,5-f]quinolina-6-carboxilato de metilo (3,47 mg, 3,94 µmol, 4 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[00722] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ =7,96 - 8,03 (m, 1 H) 7,83 - 7,91 (m, 1 H) 7,57 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H) 7,39 - 7,49 (m, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,0 Hz, 4 H) 7,22 - 7,25 (m, 2 H) 6,99 - 7,04 (m, 1 H) 6,92 - 6,98 (m, 1 H) 6,86 (m, 1 H) 4,75 - 4,95 (m, 1 H) 4,40 - 4,61 (m, 1 H) 4,26 - 4,40 (m, 2 H) 3,98 - 4,21 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,56 - 3,76 (m, 4 H) 3,19 - 3,36 (m, 1 H) 3,01 - 3,17 (m, 1 H) 2,32 - 2,46 (m, 4 H) 2,13 - 2,30 (m, 7 H) 2,00 - 2,13 (m, 2 H) 1,86 - 1,93 (m, 1 H) 1,70 - 1,81 (m, 6 H) 1,40 - 1,53 (m, 5 H) 1,24 - 1,30 (m, 1 H) 1,19 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H).

[00723] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 1,584 min, m/z = 870,3 [M + H$^+$]

[00724] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el Ejemplo 19.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR ($CDCl_3$)**	**LC-MS [M+H$^+$]**
303	(7S)-2-bencil-3-[3-[[1-[6-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]piridazin-3-il]-4-piperidil]oxi]ciclohexil]-7-metil-8,9-dihidro-7H-imidazo[4,5-f]quinolina-6-carboxilato de metilo	δ = 8,07 - 7,98 (m, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 1H), 7,25 (s, 3H), 7,18 (s, 3H), 7,05 - 7,00 (m, 2H), 6,91 -	871,6

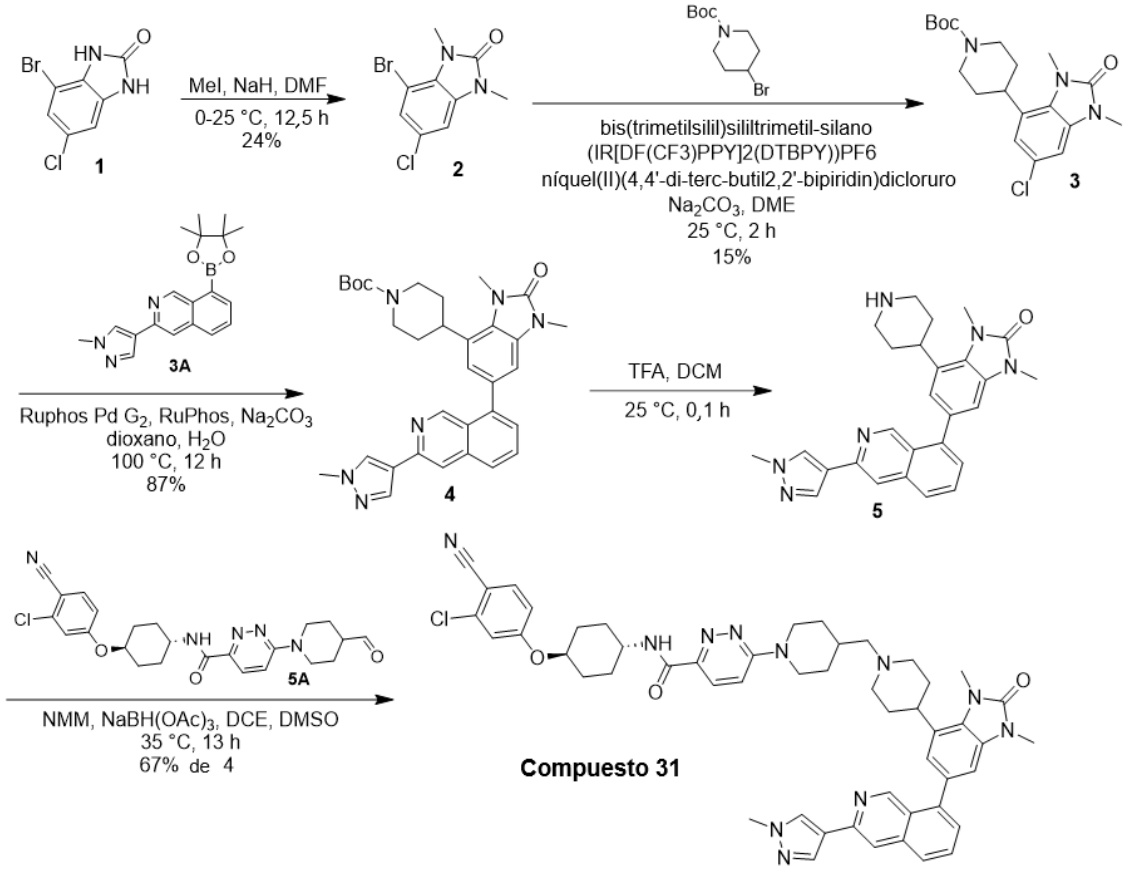
Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M+H$^+$]
		6,83 (m, 1H), 4,87 - 4,76 (m, 1H), 4,67 - 4,54 (m, 1H), 4,49 - 4,21 (m, 3H), 4,15 - 3,89 (m, 4H), 3,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 3,68 - 3,51 (m, 3H), 3,37 - 3,18 (m, 1H), 3,13 - 2,98 (m, 1H), 2,28 - 2,15 (m, 5H), 2,10 - 1,99 (m, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 3H), 1,81 - 1,68 (m, 5H), 1,58 - 1,50 (m, 4H), 1,49 - 1,36 (m, 3H), 1,28 - 1,13 (m, 4H)	
304	(7S)-2-bencil-3-[(1S,3S)-3-[[1-[6-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]piridazin-3-il]-4-piperidil]metoxi]ciclohexil]-7-metil-8,9-dihidro-7H-imidazo[4,5-f]quinolina-6-carboxilato de metilo	δ = 8,00 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 7,57 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H) 7,44 - 7,36 (m, 1 H) 7,26 - 7,21 (m, 3 H) 7,20 - 7,12 (m, 3 H) 7,05 - 7,00 (m, 2 H) 6,86 (m, 1 H) 4,93 - 4,68 (m, 1 H) 4,66 - 4,46 (m, 3 H) 4,44 - 4,21 (m, 3 H) 4,15 – 3,99 (m, 1 H) 3,82 - 3,70 (m, 4 H) 3,35 - 3,15 (m, 2 H) 3,14 – 2,94 (m, 4 H) 2,33 - 2,12 (m, 7 H) 2,09 -	885,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M+H$^+$]
		2,01 (m, 1 H) 1,98 - 1,84 (m, 5 H) 1,78 - 1,72 (m, 2 H) 1,57 - 1,45 (m, 5 H) 1,30 (m, 4 H) 1,18 (m, 3 H)	
305	(7S)-2-bencil-3-[3-[2-[4-[6-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]piridazin-3-il]piperazin-1-il]etoxi]ciclohexil]-7-metil-8,9-dihidro-7H-imidazo[4,5-f]quinolina-6-carboxilato de metilo	δ = 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 5H), 7,05 - 6,94 (m, 2H), 6,91 - 6,80 (m, 1H), 4,85 - 4,77 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,41 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,47 - 4,26 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,79 (s, 8H), 3,57 - 3,23 (m, 3H), 3,07 (s, 1H), 2,77 - 2,58 (m, 6H), 2,28 - 2,13 (m, 6H), 2,09 - 1,86 (m, 3H), 1,80 - 1,72 (m, 2H), 1,55 - 1,43 (m, 4H), 1,56 - 1,24 (m, 4H), 1,19 - 1,16 (m, 3H)	900,5
257	(7S)-2-bencil-3-[(1R,3S)-3-[[1-[6-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]piridazin-3-il]-4-piperidil]metoxi]ciclohexil]-7-metil-8,9-dihidro-7H-imidazo[4,5-	δ = 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,20 (m,	885,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M+H$^+$]
	f]quinolina-6-carboxilato de metilo	2H), 7,15 - 7,10 (m, 4H), 6,93 (s, 3H), 6,81 - 6,76 (m, 1H), 4,78 - 4,68 (m, 1H), 4,48 - 4,32 (m, 3H), 4,31 - 4,16 (m, 3H), 4,01 - 3,90 (m, 2H), 3,73 - 3,67 (m, 3H), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 3,02 - 2,85 (m, 5H), 2,23 - 2,16 (m, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 5H), 1,98 - 1,89 (m, 3H), 1,79 - 1,69 (m, 6H), 1,41 - 1,36 (m, 3H), 1,29 - 1,22 (m, 4H), 1,13 - 1,07 (m, 6H)	
270	metil (7S)-2-bencil-3-[3-[2-[4-[6-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]piridazin-3-il]piperazin-1-il]etoxi]ciclohexil]-7-metil-8,9-dihidro-7H-imidazo[4,5-f]quinolina-6-carboxilato	δ = 8,00 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 4H), 7,03 - 6,93 (m, 2H), 6,87 – 6,84 (m, 1H), 4,90 - 4,73 (m, 1H), 4,47 - 4,27 (m, 3H), 4,11 - 4,01 (m, 2H), 3,80 - 3,73 (m, 7H), 3,51 - 3,23 (m, 3H), 3,13 - 3,01 (m, 2H),	900,5

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M+H$^+$]
		2,67 - 2,54 (m, 6H), 2,28 - 2,14 (m, 5H), 2,06 - 1,96 (m, 3H), 1,89 - 1,75 (m, 5H), 1,57 - 1,37 (m, 4H), 1,26 - 1,11 (m, 5H)	

[00725] **Ejemplo 20:** Síntesis de N-[4-(3-cloro-4-cianofenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[4-[1,3-dimetil-6-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-2-oxo-bencimidazol-4-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 31**)



[00726] La síntesis de **1** se informó en WO2008/75109, 2008, A1.

[00727] La síntesis de **3A** se informó en US2019/308978, 2019, A1.

[00728] La síntesis de **5A** se informó en WO2021/127443, 2021, A1

[00729] A una solución de 4-bromo-6-cloro-1,3-dihidrobenzimidazol-2-ona (5,80 g, 23,44 mmol, 1 *eq*) en DMF (60 ml) se agregó NaH (2,34 g, 58,59 mmol, 60 % de pureza,

2,5 *eq*) a 0 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a esta temperatura durante 0,5 h, y luego se agregó MeI (8,32 g, 58,59 mmol, 3,65 ml, 2,5 eq) mediante goteo a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con la adición mediante goteo de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml) a 0 °C. Y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente de gradiente de éter de diclorometano/metanol al 0-10 % a 80 ml/min). El compuesto 4-bromo-6-cloro-1,3-dimetil-bencimidazol-2-ona (1,60 g, 5,81 mmol, 24 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00730] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).

[00731] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 0,540 min, m/z = 274,9 [M + H$^+$]

[00732] 4-bromo-6-cloro-1,3-dimetil-bencimidazol-2-ona, 1 eq, 1 g; 4-bromopiperidina-1-carboxilato de ter-butilo, 1,5 eq, 1,43 g; bis(trimetilsilil)sililtrimetilsilano, 1,1 eq, 0,99 g; (IR[DF(CF3)PPY]2(DTBPY))PF6, 0,01 eq, 0,04 g; dicloruro de níquel(II)(4,4'-di-ter-butil-2,2'-bipiridina), 0,01 eq, 0,01 g; Na_2CO_3, 2 eq, 0,76 g en DME (20 ml). El volumen del reactor de flujo 1 {bobina FEP de 1/8", 395 nm, 120 W} fue de {10 ml}. El tiempo de residencia del reactor de flujo 1 fue de {120 min}. Establecer el baño a {25 °C} para el reactor de flujo 1. La velocidad de flujo de la bomba 1 se ajustó a {20 ml/min} para la solución 1. La mezcla se recolectó con una botella. Se puso en marcha la bomba 1. La mezcla de reacción se recolectó después de 120 minutos de funcionamiento. Tomar una muestra para análisis después de 120 minutos. Dejar de recolectar la mezcla de reacción después de 120 minutos.

[00733] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 0,666 min, m/z = 531,3 [M - 55]

[00734] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,16 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,92 - 2,85 (m, 1H), 2,54 (s, 2H), 1,78 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 1,57 (dq, *J* = 4,1, 12,4 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H).

[00735] Una mezcla de 3-(1-metilpirazol-4-il)-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina (381 mg, 568,60 µmol, 1,2 *eq*), 4-(6-cloro-1,3-dimetil-2-oxo-bencimidazol-4-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (180 mg, 473,83 µmol, 1 *eq*), Na_2CO_3 (150 mg, 1,42 mmol, 3 *eq*), RuPhos (22 mg, 47,38 µmol, 0,1 *eq*), Ruphos Pd G_2 (36 mg, 47,38 µmol, 0,1 *eq*) y H_2O (1 ml) en dioxano (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de N_2.

La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, DCM: MeOH = 15:1). El compuesto ter-butil 4-[1,3-dimetil-6-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-2-oxo-benzimidazol-4-il]piperidina-1-carboxilato (230 mg, 416,17 µmol, 87 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00736] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,512 min, m/z = 553,3 [M + H^+]

[00737] A una solución de ter-butil 4-[1,3-dimetil-6-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-2-oxo-benzimidazol-4-il]piperidina-1-carboxilato (120 mg, 217,13 µmol, 1 eq) en DCM (2 ml) se agregó TFA (3,07 g, 26,93 mmol, 2 ml, 124,00 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,1 h. La mezcla se concentró al vacío. El compuesto 1,3-dimetil-6-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-4-(4-piperidil)benzimidazol-2-ona (98 mg) se obtuvo como un aceite amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00738] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,392 min, m/z = 453,2 [M + H^+]

[00739] A una solución de 1,3-dimetil-6-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-4-(4-piperidil)benzimidazol-2-ona (95 mg, 209,92 µmol, 1 eq) en DMSO (1 ml) se agregó NMM (424 mg, 4,20 mmol, 461,59 µl, 20 eq). Después de la adición, la mezcla se agitó a 35 °C durante 0,5 h, y se agregó N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-(4-formil-1-piperidil)piridazina-3-carboxamida (98 mg, 209,92 µmol, 1 eq) en DCE (1 ml) a 35 °C durante 0,5 h. Y luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (133 mg, 629,77 µmol, 3 eq) a 35 °C. La mezcla resultante se agitó a 35 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 23 %-53 % B durante 10 min). El compuesto N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[4-[1,3-dimetil-6-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-2-oxo-bencimidazol-4-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (129,64 mg, 140,69 µmol, 67 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un sólido blanco.

[00740] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 9,23 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,52 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 4,59 - 4,49 (m, 1H), 4,45 (br d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,36 - 3,32 (m, 1H), 3,06

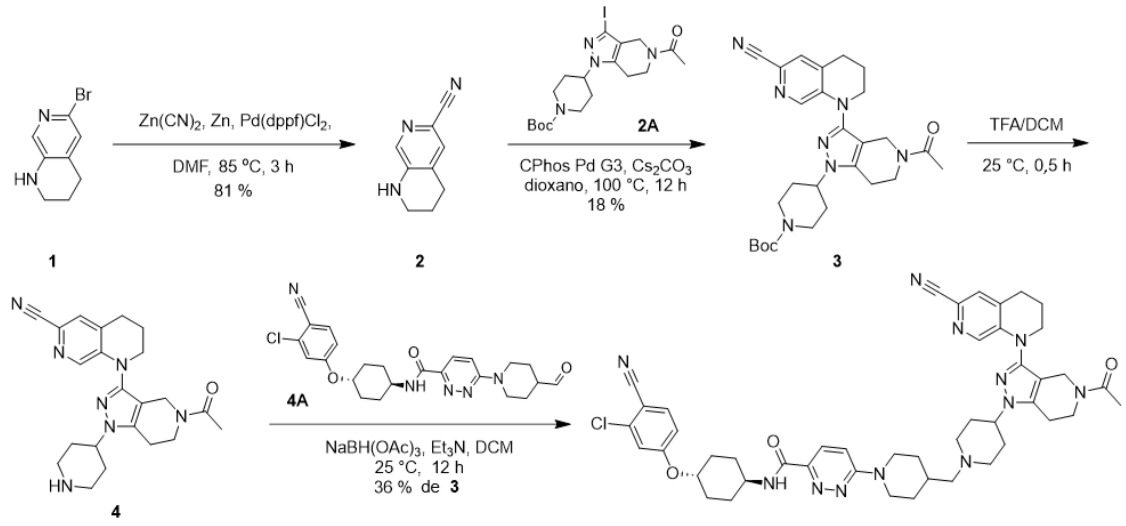
- 2,92 (m, 4H), 2,20 (br d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 4H), 1,94 - 1,77 (m, 9H), 1,68 - 1,58 (m, 2H), 1,56 - 1,44 (m, 2H), 1,17 - 1,02 (m, 2H)

[00741] LC-MS: MS (ESI$^+$): t_R = 2,313 min, m/z = 904,5 [M + H$^+$]

[00742] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el Ejemplo 20.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR (DMSO-d6)**	**LC-MS [M + H$^+$]**
33	N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[4-[6-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1,3-dimetil-2-oxo-bencimidazol-4-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 4,59 - 4,51 (m, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 2H), 3,92 - 3,83 (m, 4H), 3,66 - 3,61 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,26 - 3,19 (m, 1H), 3,06 - 2,91 (m, 4H), 2,87 (br t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,18 (br d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,16 - 2,07 (m, 3H), 2,06 - 2,01 (m, 3H), 1,93 - 1,78 (m, 7H), 1,73 - 1,59 (m, 4H), 1,56 - 1,47 (m, 2H), 1,16 - 1,03 (m, 2H)	958,6

[00743] Ejemplo 21: Síntesis de 6-[4-[[4-[5-acetil-3-(6-ciano-3,4-dihidro-2H-1,7-naftiridin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 68**)



Compuesto 68

[00744] La síntesis de **1** se informó en WO2019/89412, 2019, A1

[00745] La síntesis de **4A** se informó en WO2021/127443, 2021, A1

[00746] Una mezcla de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridina (450 mg, 2,11 mmol, 1,0 *eq*), $Zn(CN)_2$ (410 mg, 3,49 mmol, 221 µl, 1,6 *eq*), Zn (180 mg, 2,75 mmol, 1,3 *eq*) y $Pd(dppf)Cl_2$ (154 mg, 211 µmol, 0,1 *eq*) en DMF (9 ml) se agitó a 85 °C durante 3 h en N2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se ajustó a un pH de alrededor de 12 con solución de Na_2CO_3 saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc (40 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml * 2), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 1/1). El compuesto 1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridina-6-carbonitrilo (274 mg, 1,72 mmol, 81 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00747] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,82 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,87 - 4,50 (m, 1H), 3,58 - 3,36 (m, 2H), 2,90 - 2,65 (m, 2H), 2,06 - 1,88 (m, 2H).

[00748] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,598 min, m/z = 160,5 [M + H^+]

[00749] A una mezcla de 4-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (500 mg, 1,05 mmol, 1,0 *eq*) y 1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridina-6-carbonitrilo (201 mg, 1,26 mmol, 1,2 *eq*) en dioxano (10 ml) se agregó CPhos Pd G3 (169 mg, 210 µmol, 0,2 *eq*) y Cs_2CO_3 (1,03 g, 3,16 mmol, 3,0 *eq*), la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en N2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en

columna (SiO_2, acetato de etilo/MeOH =100/1 a 10/1) para obtener un producto crudo, luego el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 40 %-70 % B durante 10 min). El compuesto ter-butil 4-[5-acetil-3-(6-ciano-3,4-dihidro-2H-1,7-naftiridin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carboxilato (100 mg, 197 µmol, 18 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00750] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,88 - 7,79 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 4,46 - 4,14 (m, 4H), 4,13 - 4,00 (m, 1H), 3,98 - 3,83 (m, 1H), 3,82 - 3,59 (m, 3H), 3,01 - 2,61 (m, 6H), 2,28 - 2,02 (m, 7H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

[00751] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 1,954 min, m/z = 506,2 [M + H^+]

[00752] A una mezcla de 4-[5-acetil-3-(6-ciano-3,4-dihidro-2H-1,7-naftiridin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (50 mg, 98 µmol, 1,0 *eq*) en DCM (2 ml) se agregó TFA (1,54 g, 13,4 mmol, 1 ml, 136,1 *eq*), la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró para obtener un producto crudo. El compuesto 1-[5-acetil-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-1,7-naftiridina-6-carbonitrilo (40 mg) se obtuvo como un sólido amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00753] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,572 min, m/z = 406,4 [M + H^+]

[00754] A una mezcla de 1-[5-acetil-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-1,7-naftiridina-6-carbonitrilo (40 mg) y Et_3N (49 mg, 493 µmol, 68 µl, 5,0 *eq*) en DCM (1 ml) se agregó N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-(4-formil-1-piperidil)piridazina-3-carboxamida (50 mg, 108 µmol, 1,1 *eq*) y $NaBH(OAc)_3$ (62 mg, 295 µmol, 3,0 *eq*), la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 25 %-55 % B durante 10 min). El compuesto 6-[4-[[4-[5-acetil-3-(6-ciano-3,4-dihidro-2H-1,7-naftiridin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (31,1 mg, 36,2 µmol, 36 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un sólido blanco.

[00755] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,66 - 8,54 (m, 1H), 7,89 - 7,76 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,60 - 4,41 (m, 3H), 4,31 - 4,17 (m, 2H), 4,11 - 3,99 (m, 1H), 3,92 - 3,80 (m, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 2H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 3,06 - 2,90 (m, 4H), 2,89 - 2,71 (m, 4H), 2,22 - 2,15 (m, 2H), 2,14 - 1,93 (m, 11H), 1,93 - 1,78 (m, 7H), 1,70 - 1,57 (m, 2H), 1,57 - 1,44 (m, 2H), 1,20 - 1,02 (m, 2H).

[00756] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 2,288 min, m/z = 857,4 [M + H$^+$]

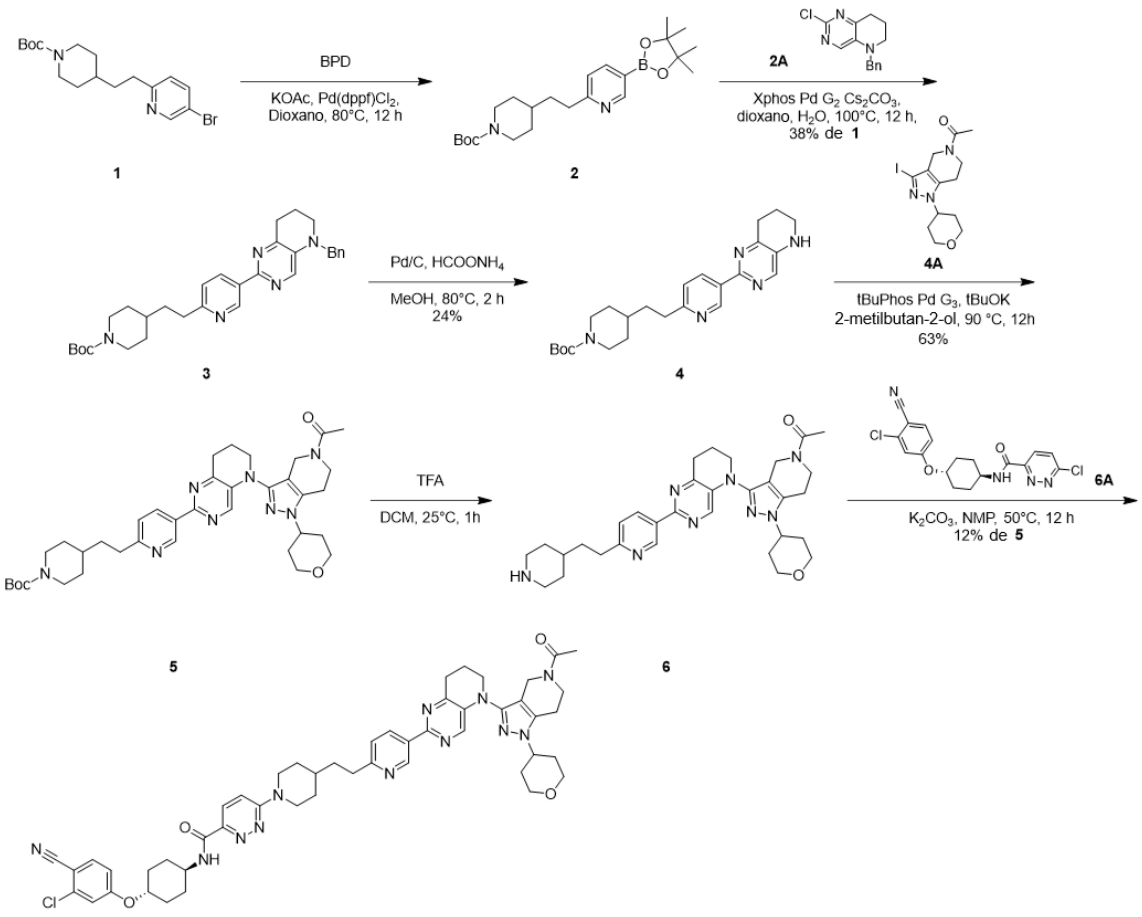
[00757] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el Ejemplo 21.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR (DMSO-d$_6$)**	**LC-MS [M + H$^+$]**
69	6-[4-[4-[5-acetil-3-(6-ciano-3,4-dihidro-2H-1,7-naftiridin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carbonil]-1-piperidilo]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,70 - 8,55 (m, 1H), 7,92 - 7,71 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,17 - 7,08 (m, 1H), 4,58 - 4,33 (m, 5H), 4,30 - 4,09 (m, 3H), 3,90 - 3,68 (m, 3H), 3,65 - 3,58 (m, 2H), 3,26 - 3,01 (m, 4H), 2,94 - 2,64 (m, 5H), 2,15 - 2,05 (m, 4H), 2,04 - 1,82 (m, 8H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,70 - 1,45 (m, 7H)	871,4
110	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[6-(trifluorometil)-3,4-dihidro-2H-1,7-naftiridin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(4-cloro-3-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	($CDCl_3$) δ = 8,04–7,91 (m, 2H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,04–6,93 (m, 2H), 6,91–6,82 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 4,43–4,31 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 4,12–4,02 (m, 1H), 4,02–3,81 (m, 2H), 3,77–3,64 (m, 3H), 3,23–2,97 (m, 4H), 2,97–2,62 (m, 5H), 2,31–2,19 (m, 5H), 2,14–2,05 (m, 5H), 2,04–1,78 (m, 5H), 1,75–1,58 (m, 6H), 1,52–1,43 (m, 2H), 1,33–1,16 (m, 2H)	900,6
142	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-	δ = 8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,08 - 6,97 (m, 3H), 6,92 - 6,82 (m, 2H), 6,69 - 6,34 (m, 1H), 4,42	979,4

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS [M + H^+]
	il]-1-piperidil]metil]-4-fluoro-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	- 4,22 (m, 4H), 4,16 - 4,11 (m, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,99 - 3,93 (m, 3H), 3,92 - 3,83 (m, 2H), 3,80 - 3,65 (m, 3H), 3,50 - 3,39 (m, 2H), 3,13 - 3,02 (m, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 2H), 2,82 - 2,70 (m, 2H), 2,63 - 2,50 (m, 2H), 2,39 - 2,24 (m, 4H), 2,24 - 2,15 (m, 5H), 2,10 - 2,04 (m, 5H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,78 - 1,65 (m, 5H), 1,54 - 1,41 (m, 2H)	
144	6-[4-[[(3S,4R)-4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-fluoro-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 6,97 - 6,62 (m, 2H), 4,98 - 4,79 (m, 1H), 4,61 - 4,33 (m, 4H), 4,31 - 3,94 (m, 2H), 3,92 - 3,74 (m, 5H), 3,63 - 3,54 (m, 3H), 3,17 - 2,98 (m, 4H), 2,95 - 2,75 (m, 4H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 2,24 (br d, J = 5,6 Hz, 3H), 2,15 - 2,06 (m, 4H), 2,01 - 1,80 (m, 9H), 1,71 - 1,58 (m, 2H), 1,57 - 1,45 (m, 2H), 1,20 - 1,04 (m, 2H)	979,4
161	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-	($CDCl_3$) δ = 9,81 - 9,66 (m, 1H), 8,57 - 8,46 (m, 1H), 8,45	906,4

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS [M + H^+]
	isoquinolil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridina-3-carboxamida	- 8,25 (m, 1H), 8,10 - 8,00 (m, 2H), 7,90 - 7,75 (m, 3H), 7,74 - 7,64 (m, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 6,88 - 6,80 (m, 1H), 6,67 - 6,58 (m, 1H), 5,91 - 5,77 (m, 1H), 4,82 - 4,55 (m, 1H), 4,52 - 4,46 (m, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 2H), 4,33 - 4,22 (m, 1H), 4,15 - 3,97 (m, 6H), 3,91 - 3,75 (m, 1H), 3,20 - 3,04 (m, 3H), 2,94 - 2,82 (m, 4H), 2,47 - 2,28 (m, 5H), 2,24 - 2,15 (m, 5H), 2,12 - 1,96 (m, 4H), 1,94 - 1,79 (m, 3H), 1,73 - 1,59 (m, 2H), 1,48 - 1,33 (m, 2H), 1,27 - 1,13 (m, 2H)	

[00758] Ejemplo 22: Síntesis de -[4-[2-[5-[5-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-piridil]etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 72**)



Compuesto 72

[00759] La síntesis de **1** se informó en WO2023/38500 A1.

[00760] La síntesis de **4A** se informó en Journal of Medicinal Chemistry, 2023, vol. 66, N.° 12, págs. 8178 – 8199.

[00761] La síntesis de **6A** se informó en WO2021/127443 A1.

[00762] Una mezcla de 4-[2-(5-bromo-2-piridil)etil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (2,00 g, 5,42 mmol, 1,0 eq), BPD (2,06 g, 8,12 mmol, 1,5 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (119 mg, 162 µmol, 0,03 eq), KOAc (1,59 g, 16,25 mmol, 3,0 eq) en dioxano (20 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h en atmósfera de N2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM/MeOH = 1/0 a 10/1) para obtener 4-[2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]etil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (1,90 g) como un sólido blanco y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00763] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R= 0,505 min, m/z = 335,2 [M - 81]

[00764] Una mezcla de 4-[2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-

piridil]etil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (1,15 g), 5-bencil-2-cloro-7,8-dihidro-6H-pirido[3,2-d]pirimidina (600 mg, 2,31 mmol, 1,0 eq), Xphos Pd G2 (364 mg, 462 µmol, 0,2 eq) y Cs_2CO_3 (2,26 g, 6,93 mmol, 3,0 eq) en dioxano (12 ml) y H_2O (1,2 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de N2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 0/1) para dar 4-[2-[5-(5-bencil-7,8-dihidro-6H-pirido[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-piridil]etil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (496 mg, 894 µmol, 38 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido blanco.

[00765] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,579 min, m/z = 514,5 [M + H^+]

[00766] A una solución de 4-[2-[5-(5-bencil-7,8-dihidro-6H-pirido[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-piridil]etil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (496 mg, 966 µmol, 1,0 eq) en MeOH (20 ml) se agregaron Pd/C (473 mg, 444 µmol, 10 % de pureza, 0,5 eq) y $HCOONH_4$ (189 mg, 3,00 mmol, 3,1 eq) en atmósfera de N2. La suspensión se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. La mezcla se agitó en N_2 a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para obtener 4-[2-[5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-piridil]etil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (100 mg, 232 µmol, 24 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[00767] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,798 min, m/z = 424,3 [M + H^+]

[00768] A una solución de ter-butil 4-[2-[5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[3,2-d]pirimidin-2-il)-2-piridil]etil]piperidina-1-carboxilato (100 mg, 236 µmol, 1,0 eq), 1-(3-yodo-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etanona (125 mg, 331 µmol, 1,4 eq) en 2-metilbutan-2-ol (4 ml) se agregó tBuXPhos Pd G3 (25 mg, 31,47 µmol, 0,1 eq) y tBuOK (1 M, 0,5 ml, 2,1 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en N2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, DCM/MeOH = 10/1) para obtener ter-butil 4-[2-[5-[5-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-piridil]etil]piperidina-1-carboxilato (118 mg, 150 µmol, 63 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[00769] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,844 min, m/z = 671,5 [M + H^+]

[00770] A una solución de ter-butil 4-[2-[5-[5-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-piridil]etil]piperidina-1-carboxilato (118 mg, 176 µmol, 1,0 eq) en DCM (1 ml) se agregó TFA (1 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró

para obtener 1-[3-[2-[6-[2-(4-piperidil)etil]-3-piridil]-7,8-dihidro-6H-pirido[3,2-d]pirimidin-5-il]-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (100 mg) como un sólido blanco y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00771] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,702 min, m/z = 571,5 [M + H^+]

[00772] A una solución de 1-[3-[2-[6-[2-(4-piperidil)etil]-3-piridil]-7,8-dihidro-6H-pirido[3,2-d]pirimidin-5-il]-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (100 mg), 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (75 mg, 192 µmol, 1,1 eq) en NMP (1 ml) se agregó K_2CO_3 (75 mg, 543 µmol, 3,1 eq) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h en N2. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 35 %-65 % B durante 10 min) para dar 6-[4-[2-[5-[5-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-7,8-dihidro-6H-pirido[3,2-d]pirimidin-2-il]-2-piridil]etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (20,66 mg, 21,45 µmol, 12 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido amarillo.

[00773] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ = 9,25 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,62 - 8,55 (m, 1H), 8,44 - 8,37 (m, 1H), 8,20 - 8,12 (m, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 4,5, 8,8 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,58 - 4,52 (m, 1H), 4,49 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 4,36 - 4,30 (m, 1H), 4,30 - 4,26 (m, 2H), 3,96 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,89 - 3,82 (m, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 2H), 3,67 - 3,60 (m, 2H), 3,46 (t, *J* = 11,8 Hz, 2H), 3,02 - 2,98 (m, 2H), 2,98 - 2,91 (m, 2H), 2,89 - 2,80 (m, 3H), 2,75 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,13 - 2,06 (m, 6H), 2,03 - 1,99 (m, 2H), 1,98 - 1,79 (m, 8H), 1,68 - 1,61 (m, 4H), 1,55 - 1,47 (m, 2H), 1,23 - 1,14 (m, 2H).

[00774] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 2,115 min, m/z = 925,4 [M + H^+]

[00775] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el Ejemplo 22.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR ($CDCl_3$)**	**LC-MS [M + H^+]**
85	6-[4-[2-[4-[8-[5-acetil-1-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3-isoquinolil]pirazol-1-	($DMSO-d_6$) δ = 9,77 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,11 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,91 - 7,87 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,72	894,4

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
	il]etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 5,13 - 5,05 (m, 1H), 4,54 (br s, 3H), 4,48 (br d, J = 12,8 Hz, 2H), 4,29 - 4,21 (m, 2H), 4,15 - 4,03 (m, 2H), 4,01 - 3,93 (m, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 4H), 3,01 - 2,93 (m, 3H), 2,43 - 2,35 (m, 3H), 2,15 - 2,07 (m, 4H), 2,01 (s, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 6H), 1,69 - 1,57 (m, 3H), 1,56 - 1,48 (m, 2H), 1,27 - 1,15 (m, 2H)	
153	6-[4-[2-[4-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]fenil]etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,81 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 8,11 - 8,03 (m, 3H), 7,97 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,92 - 7,82 (m, 2H), 7,79 - 7,68 (m, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 6,89 - 6,82 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,58 - 4,45 (m, 3H), 4,39 - 4,23 (m, 2H), 4,17 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 4,11 - 3,99 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,97 - 2,83 (m, 2H), 2,81 - 2,72 (m, 2H), 2,55 - 2,37 (m, 2H), 2,23 - 2,15 (m, 5H), 2,08 (s, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,64 - 1,55 (m, 3H), 1,53 - 1,41 (m, 3H), 1,39 - 1,25 (m, 3H)	918,5
154	6-[4-[2-[4-[1-(5-acetil-1-	δ = 7,97 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H),	972,7

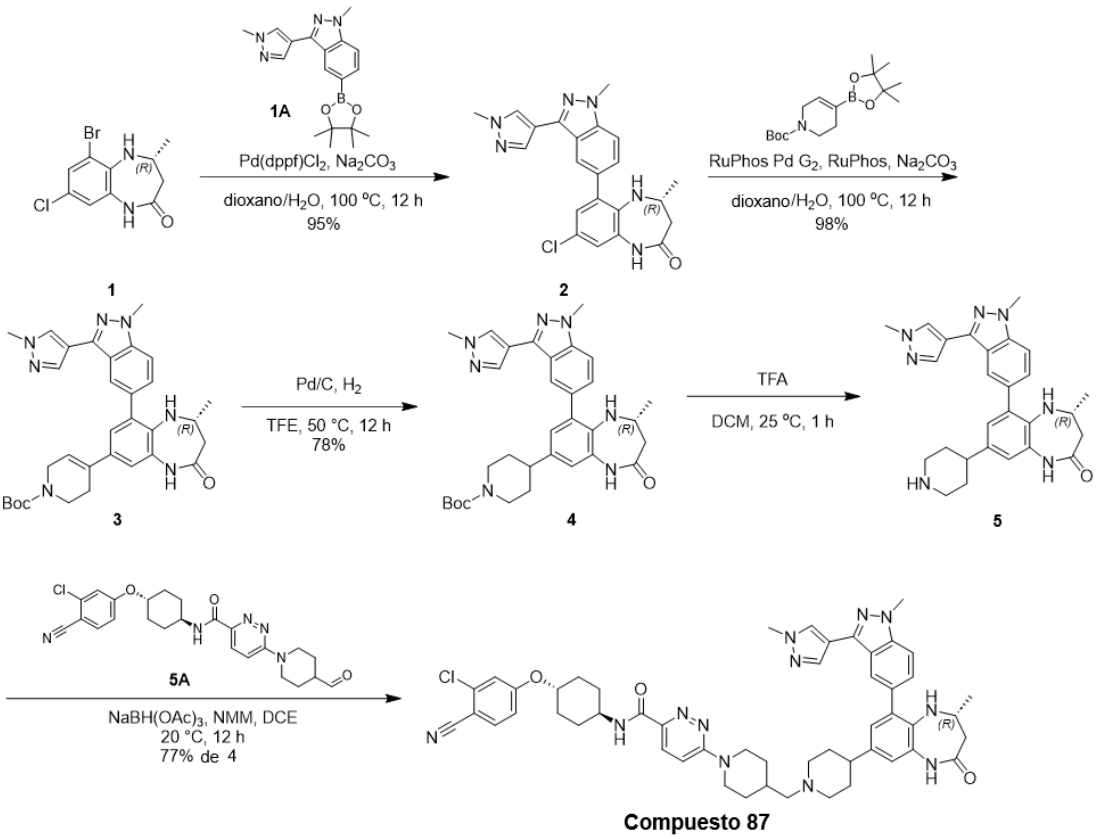
Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
	tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-7-(difluorometil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-6-il]fenil]etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 4H), 7,06 - 6,95 (m, 3H), 6,92 - 6,83 (m, 2H), 6,46 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 4,39 - 4,23 (m, 2H), 4,19 - 4,03 (m, 5H), 3,92 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,82 - 3,68 (m, 3H), 3,59 - 3,50 (m, 2H), 3,05 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 3H), 2,79 - 2,67 (m, 3H), 2,32 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,24 - 2,15 (m, 5H), 2,13 - 2,01 (m, 4H), 1,98 - 1,85 (m, 4H), 1,76 - 1,66 (m, 5H), 1,51 - 1,40 (m, 2H), 1,33 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H)	
156	6-[4-[2-[4-[1-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-1,7-naftiridin-6-il]fenil]etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 7,99 - 7,93 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 7,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 4,50 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 4,38 - 4,27 (m, 2H), 4,20 - 4,09 (m, 4H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,91 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,80 - 3,63 (m, 3H), 3,52 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,08 - 2,95 (m, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 2,82 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 2,78 - 2,67 (m, 3H), 2,38 -	923,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
		2,26 (m, 2H), 2,22 - 2,16 (m, 4H), 2,15 - 2,08 (m, 3H), 1,88 (t, J = 15,2 Hz, 6H), 1,74 - 1,60 (m, 5H), 1,51 - 1,40 (m, 2H), 1,35 - 1,24 (m, 2H)	
157	6-[4-[2-[4-[1-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-1,7-naftiridin-6-il]fenil]etil]piperazin-1-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d_6) δ = 8,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 1,4 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,62 - 4,48 (m, 1H), 4,36 - 4,26 (m, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 2H), 4,01 - 3,93 (m, 2H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,78 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 4,8 Hz, 5H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 3,47 (t, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,90 - 2,85 (m, 3H), 2,84 - 2,78 (m, 2H), 2,75 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 6H), 2,15 - 2,07 (m, 4H), 2,04 - 1,95 (m, 5H), 1,91 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 1,87 - 1,81 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,57 - 1,47 (m, 2H)	924,6
166	6-[4-[2-[4-[8-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3-isoquinolil]fenil]etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-	δ = 9,81 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,11 - 8,01 (m, 3H), 7,93 - 7,81 (m, 2H), 7,79 - 7,67 (m, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H),	917,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
	ciano-fenoxi)ciclohexil]piridina-3-carboxamida	6,90 - 6,77 (m, 1H), 6,64 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,42 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 4,34 - 4,23 (m, 2H), 4,21 - 4,12 (m, 2H), 4,10 - 3,97 (m, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,99 - 2,83 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,54 - 2,37 (m, 2H), 2,26 - 2,18 (m, 4H), 2,17 - 2,13 (m, 1H), 2,08 (s, 2H), 1,83 (s, 6H), 1,68 - 1,63 (m, 3H), 1,47 - 1,35 (m, 2H), 1,33 - 1,22 (m, 2H)	
167	6-[4-[2-[4-[1-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-3,4-dihidro-2H-1,7-naftiridin-6-il]fenil]etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridina-3-carboxamida	δ 8,52 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,90 - 7,84 (m, 1 H) 7,86 (m, 1 H) 7,78 (m, 1 H) 7,56 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H) 7,37 (d, *J*=12,4 Hz, 1 H) 7,23 (m, 2 H) 6,99 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 6,85 (m, 1 H) 6,62 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H) 5,80 (m, 1 H) 4,40 (m, 2 H) 4,36 - 4,23 (m, 2 H) 4,22 - 4,08 (m, 4 H) 4,08 – 3,97 (m, 1 H) 3,91 (m, 1 H) 3,81 - 3,66 (m, 3 H) 3,52 (m, 2 H) 2,97 - 2,88 (m, 3 H) 2,86 - 2. 78 (m, 2 H) 2. 78 - 2,65 (m, 3 H) 2. 38 - 2,27 (m, 2 H) 2. 26 - 2,08 (m, 8 H) 2,06 (s, 2 H) 1. 87 - 1,76 (m, 6 H) 1,68 (m, 2 H) 1. 49 - 1,34 (m, 2 H) 1,30 - 1,20 (m, 2 H)	922,7

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
168	6-[4-[2-[4-[1-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-7-(difluorometil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-6-il]fenil]etil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridina-3-carboxamida	δ = 8,57 - 8,42 (m, 1H), 8,04 - 7,89 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 4H), 7,05 - 6,94 (m, 2H), 6,92 - 6,81 (m, 2H), 6,73 (dd, J = 4,0, 9,2 Hz, 1H), 6,63 - 6,26 (m, 1H), 6,03 - 5,89 (m, 1H), 4,47 - 4,35 (m, 2H), 4,35 - 4,22 (m, 2H), 4,18 - 4,10 (m, 4H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,92 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,83 - 3,66 (m, 3H), 3,53 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 13,2 Hz, 2H), 2,94 - 2,80 (m, 3H), 2,77 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,74 - 2,63 (m, 2H), 2,31 (dq, J = 4,0, 12,8 Hz, 2H), 2,22 - 2,15 (m, 5H), 2,09 - 2,05 (m, 3H), 1,94 - 1,84 (m, 5H), 1,73 - 1,59 (m, 5H), 1,50 - 1,38 (m, 2H), 1,35 - 1,24 (m, 2H)	971,5

[00776] Ejemplo 23: Síntesis de N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[4-[(4R)-4-metil-6-[1-metil-3-(1-metilpirazol-4-il)indazol-5-il]-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-8-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 87**)



Compuesto 87

[00777] La síntesis de **1** se informó en WO2016/55028, 2016, A1.

[00778] La síntesis de **1A** se informó en ACS Medicinal Chemistry Letters, 2016, vol. 7, # 5, págs. 531 - 536.

[00779] La síntesis de **5A** se informó en WO2021/127443, 2021, A1.

[00780] Una mezcla de (4R)-6-bromo-8-cloro-4-metil-1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-2-ona (180 mg, 621,64 µmol, 1,0 eq), 1-metil-3-(1-metilpirazol-4-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol (231 mg, 683,81 µmol, 1,1 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (46 mg, 62,16 µmol, 0,1 eq), Na_2CO_3 (132 mg, 1,24 mmol, 2,0 eq) y H_2O (1,6 ml) en dioxano (8 ml) se desgasificó y se purgó con N2 tres veces, y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de N2. La mezcla se vertió en agua (70 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (70 ml × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (70 ml × 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50 % - 100 % de acetato de etilo en éter de petróleo). El compuesto (4R)-8-cloro-4-metil-6-[1-metil-3-(1-metilpirazol-4-il)indazol-5-il]-1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-2-ona (250 mg, 593,97 µmol, 95 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro.

[00781] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,499 min, m/z = 421,2 [M + H^+]

[00782] Una mezcla de (4R)-8-cloro-4-metil-6-[1-metil-3-(1-metilpirazol-4-il)indazol-5-il]-1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-2-ona (225 mg, 534,58 µmol, 1,0 eq), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de ter-butilo (331 mg, 1,07 mmol, 2,0 eq), Na_2CO_3 (170 mg, 1,60 mmol, 3,0 eq), Ruphos Pd G_2 (42 mg, 53,46 µmol, 0,1 eq), RuPhos (25 mg, 53,46 µmol, 0,1 eq) y H_2O (1 ml) en dioxano (5 ml) se desgasificó y se purgó con N2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de N2. La mezcla se vertió en agua (80 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (80 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 ml × 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50 % - 100 % de acetato de etilo en éter de petróleo). El compuesto ter-butil 4-[(4R)-4-metil-6-[1-metil-3-(1-metilpirazol-4-il)indazol-5-il]-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (300 mg, 528,47 µmol, 98 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00783] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,547 min, m/z = 568,4 [M + H^+]

[00784] A una solución de 4-[(4R)-4-metil-6-[1-metil-3-(1-metilpirazol-4-il)indazol-5-il]-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-8-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de ter-butilo (140 mg, 246,62 µmol, 1,0 eq) en TFE (10 ml) se agregó Pd/C (100 mg, 10 % Pd sobre carbono, p/p) en atmósfera de N2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (50 psi) a 50 °C durante 12 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (SiO_2, diclorometano : metanol = 13:1). El compuesto ter-butil 4-[(4R)-4-metil-6-[1-metil-3-(1-metilpirazol-4-il)indazol-5-il]-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-8-il]piperidina-1-carboxilato (110 mg, 193,09 µmol, 78 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00785] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,535 min, m/z = 570,5 [M + H^+]

[00786] A una solución de ter-butil 4-[(4R)-4-metil-6-[1-metil-3-(1-metilpirazol-4-il)indazol-5-il]-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-8-il]piperidina-1-carboxilato (140 mg, 245,75 µmol, 1,0 eq) en DCM (5 ml) se agregó TFA (3,07 g, 26,93 mmol, 2 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El compuesto (4R)-4-metil-6-[1-metil-3-(1-metilpirazol-4-il)indazol-5-il]-8-(4-piperidil)-1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-2-ona (140 mg) se obtuvo como una goma amarilla y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00787] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,400 min, m/z = 470,4 [M + H^+]

[00788] A una solución de (4R)-4-metil-6-[1-metil-3-(1-metilpirazol-4-il)indazol-5-il]-8-

(4-piperidil)-1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-2-ona (140 mg) en DCE (5 ml) se le agregaron NMM (97 mg, 959,56 µmol, 4,0 eq) y N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-(4-formil-1-piperidil)piridazina-3-carboxamida (112 mg, 239,89 µmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 5 min. Luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (102 mg, 479,78 µmol, 2,0 eq) y la mezcla se agitó a 20 °C durante otras 12 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml × 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa fina (SiO_2, diclorometano : metanol = 10:1) y posteriormente mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150*25mm*10um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 23 %-53 % B durante 10 min). El compuesto N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[4-[(4R)-4-metil-6-[1-metil-3-(1-metilpirazol-4-il)indazol-5-il]-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-8-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (171,94 mg, 184,72 µmol, 77 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00789] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,01 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,87 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 1,2, 8,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,50 (br d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,36 - 4,28 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,13 - 4,01 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,96 - 3,91 (m, 1H), 3,19 (br d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,04 (br t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,76 (dd, J = 4,4, 13,2 Hz, 1H), 2,52 (dt, J = 4,8, 10,4 Hz, 1H), 2,48 - 2,37 (m, 3H), 2,28 - 2,13 (m, 6H), 2,05 - 1,86 (m, 7H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 1,51 - 1,41 (m, 2H), 1,36 - 1,25 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

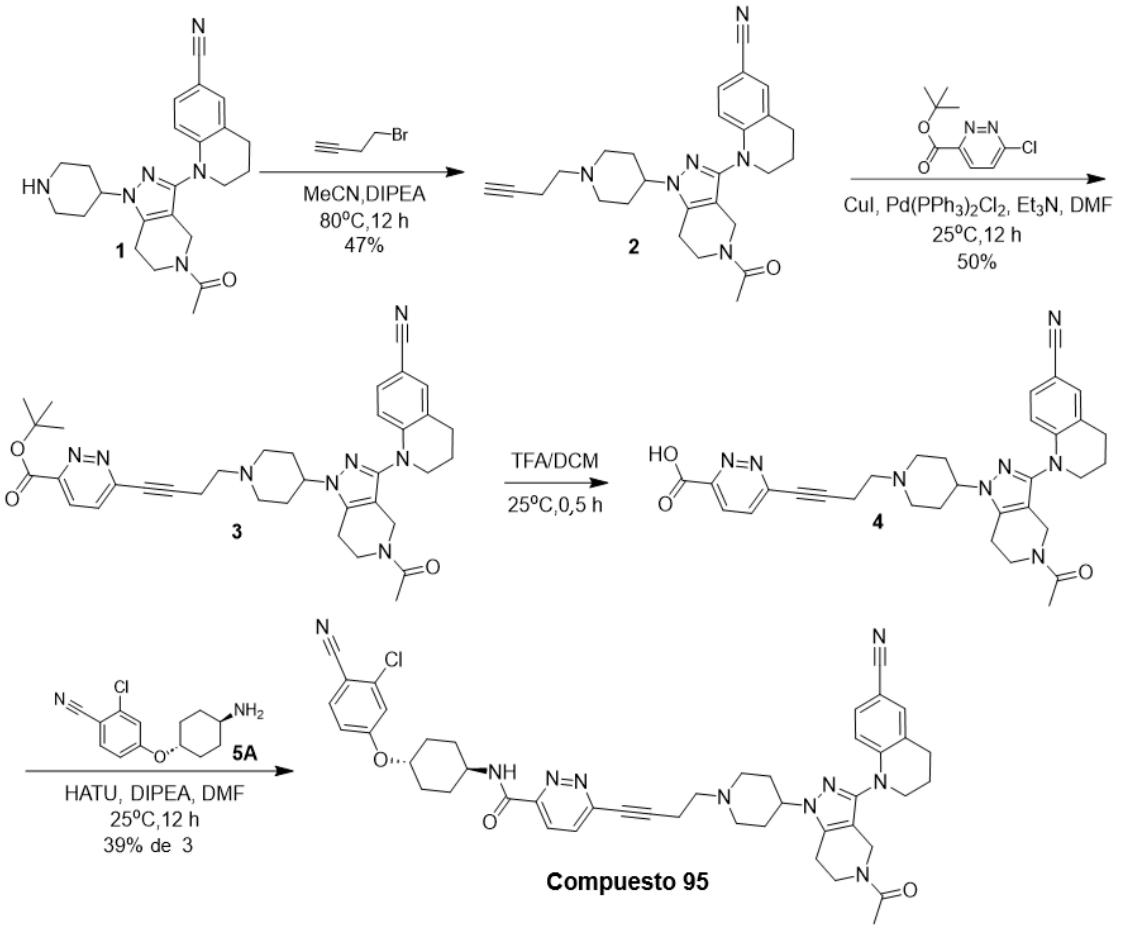
[00790] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 2,376 min, m/z = 921,6 [M + H^+]

[00791] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el Ejemplo 23.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR ($CDCl_3$)**	**LC-MS [M + H^+]**
88	N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[4-[(4R)-6-(3-ciclopropil-1-metil-indazol-5-il)-4-metil-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,5-	δ = 12,30 - 11,08 (m, 1H), 8,76 - 8,49 (m, 1H), 8,04 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,2	881,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
	benzodiazepin-8-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida	Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 2H), 4,52 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 4,32 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,85 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,74 - 3,24 (m, 1H), 3,12 (t, J = 12,0 Hz, 3H), 2,99 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,88 - 2,68 (m, 4H), 2,53 - 2,43 (m, 1H), 2,30 (d, J = 9,6 Hz, 3H), 2,22 - 2,13 (m, 6H), 2,11 - 1,99 (m, 4H), 1,73 - 1,64 (m, 2H), 1,57 - 1,32 (m, 5H), 1,18 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,13 - 0,92 (m, 5H)	
89	N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[4-[(4R)-4-metil-6-(1-metilindazol-5-il)-2-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-8-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,03 (s, 1H), 7,98 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 2H), 6,93 - 6,84 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,52 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 4,36 - 4,29 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,10 - 4,02 (m, 1H), 3,97 - 3,89 (m, 1H), 3,56 - 3,38 (m, 2H), 3,06 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,78 - 2,72 (m, 1H), 2,66 - 2,52 (m, 3H), 2,52 - 2,34 (m, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 5H), 2,05 - 1,95 (m, 5H), 1,74 - 1,64 (m, 3H), 1,53 - 1,45 (m, 2H), 1,45 - 1,29 (m, 3H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 3H)	841,5

[00792] **Ejemplo 24:** Síntesis de 6-[4-[4-[5-acetil-3-(6-ciano-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]but-1-inil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 95**)



[00793] La síntesis de **5A** se informó en WO2021/231927 A1

[00794] A una solución de 1-[5-acetil-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-quinolina-6-carbonitrilo (375 mg, 927,05 µmol, 1,0 eq) en MeCN (5 ml) se agregó DIPEA (359 mg, 2,78 mmol, 3,0 eq) y 4-bromobut-1-ino (160 mg, 1,21 mmol, 1,3 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Las fracciones recolectadas se concentraron para eliminar la mayor parte de los compuestos orgánicos volátiles. El pH de la fase acuosa se ajustó a 5-6 mediante la adición de ácido fórmico. El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (columna: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 5 %-35 % B durante 15 min) El compuesto 1-[5-acetil-1-(1-but-3-inil-4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-quinolina-6-carbonitrilo (200 mg, 438,04 µmol, 47 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00795] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 0,402 min, m/z = 457,2 [M + H$^+$]

[00796] A una solución de 1-[5-acetil-1-(1-but-3-inil-4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il]-3,4-dihidro-2H-quinolina-6-carbonitrilo (200 mg, 438,04 µmol, 1,0 eq), 6-cloropiridazina-3-carboxilato de ter-butilo (141 mg, 657,06 µmol, 1,5 eq), Et_3N (88 mg, 876,08 µmol, 2,0 eq), CuI (8 mg, 43,80 µmol, 0,1 eq) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (6 mg, 8,76 µmol, 0,02 eq) en DMF (5 ml) y se agitó a 25 °C durante 12 h. A la mezcla se agregó agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2,DCM: MeOH= 20:1). El compuesto ter-butil 6-[4-[4-[5-acetil-3-(6-ciano-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]but-1-inil]piridazina-3-carboxilato (140 mg, 220,55 µmol, 50 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo.

[00797] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,452 min, m/z = 635,4 [M + H^+]

[00798] A una solución de 6-[4-[4-[5-acetil-3-(6-ciano-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]but-1-inil]piridazina-3-carboxilato de ter-butilo (140 mg, 220,55 µmol, 1,0 eq) en DCM (2 ml) se agregó TFA (3,0 g, 26,93 mmol, 2 ml, 122,0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. El compuesto ácido 6-[4-[4-[5-acetil-3-(6-ciano-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]but-1-inil]piridazina-3-carboxílico (120 mg, 207,37 µmol, 94 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00799] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,477 min, m/z = 444,1 [M + H^+]

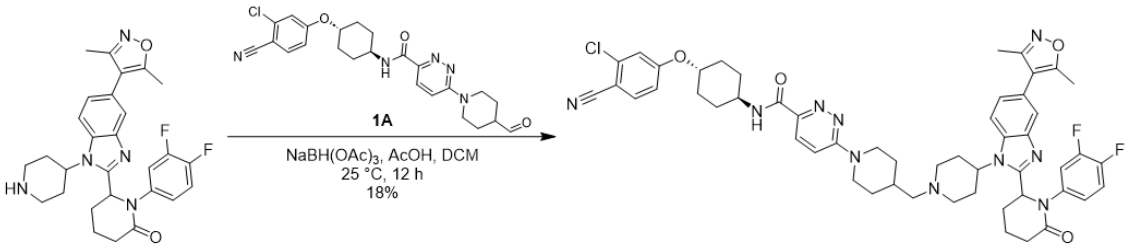
[00800] A una solución de ácido 6-[4-[4-[5-acetil-3-(6-ciano-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]but-1-inil]piridazina-3-carboxílico (120 mg, 207,37 µmol, 1,0 eq) en DMF (3 ml) se le agregaron DIPEA (268 mg, 2,07 mmol, 10,0 eq), 4-(4-aminociclohexoxi)-2-clorobenzonitrilo (77 mg, 311,06 µmol, 1,5 eq) y HATU (236 mg, 622,12 µmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. A la mezcla se agregó agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (columna: Welch Xtimate C18 150*25mm*5um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 30 %-50 % B durante 10 min). El compuesto 6-[4-[4-[5-acetil-3-(6-ciano-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]but-1-inil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (68 mg, 82,67 µmol, 39 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un sólido amarillo

[00801] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,26 - 8,05 (m, 1H),

8,00 - 7,77 (m, 2H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 1H), 7,14 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,55 - 6,36 (m, 1H), 4,62 - 4,44 (m, 1H), 4,18 - 4,10 (m, 2H), 3,96 - 3,85 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 2H), 3,65 - 3,53 (m, 2H), 3,32 (s, 5H), 3,17 - 2,93 (m, 2H), 2,92 - 2,76 (m, 5H), 2,74 (br d, J = 4,8 Hz, 2H), 2,28 - 2,19 (m, 1H), 2,13 (br s, 1H), 2,10 (br d, J = 0,8 Hz, 1H), 2,08 (s, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,94 (br dd, J = 6,4, 12,4 Hz, 3H), 1,89 (br s, 2H), 1,76 - 1,64 (m, 2H), 1,59 - 1,45 (m, 2H)

[00802] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 2,439 min, m/z = 811,4 [M + H$^+$]

[00803] **Ejemplo 25:** Síntesis de N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[4-[2-[1-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-2-piperidil]-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencimidazol-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 127**)



1 Compuesto 127

[00804] La síntesis de **1** se informó en Journal of Medicinal Chemistry, 2024, vol. 67, # 4, págs. 2466 - 2486

[00805] La síntesis de **1A** se informó en WO2021/127443, 2021, A1

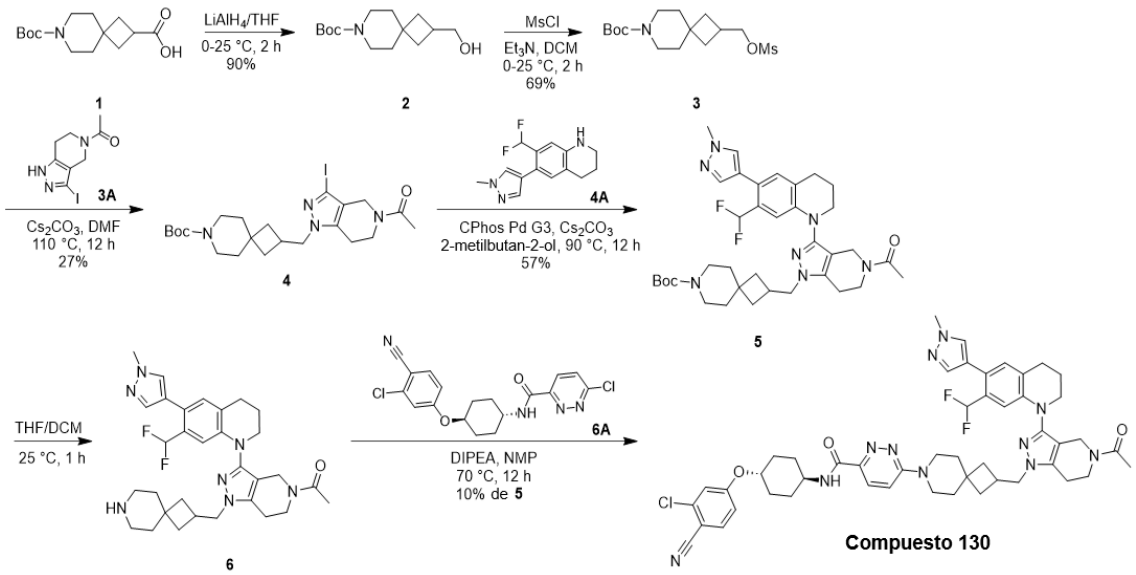
[00806] A una solución de 1-(3,4-difluorofenil)-6-[5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-piperidil)benzimidazol-2-il]piperidin-2-ona (60 mg, 119 µmol, 1,0 eq), N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-(4-formil-1-piperidil)piridazina-3-carboxamida (111 mg, 237 µmol, 2,0 eq) en DCM (3 ml) se agregó AcOH (14 mg, 237 µmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. Luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (126 mg, 593 µmol, 5,0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 11,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de 20 ml de agua y luego se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones neutras; columna: Waters xbridge 150 × 25 mm 10 µm; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN]; gradiente: 62 %-82 % B durante 8 min). El compuesto deseado N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[4-[2-[1-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-2-piperidil]-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)bencimidazol-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (20,49 mg, 21,22 µmol, 18 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00807] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,00 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*

= 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 2H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 7,10 - 6,97 (m, 4H), 6,89 - 6,86 (m, 1H), 5,32 - 5,21 (m, 1H), 4,56 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 4,16 - 3,94 (m, 2H), 3,15 - 2,98 (m, 4H), 2,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 2,61 - 2,40 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,25 - 2,13 (m, 6H), 2,08 - 1,87 (m, 5H), 1,79 - 1,67 (m, 3H), 1,54 - 1,45 (m, 2H), 1,35 - 1,25 (m, 3H)

[00808] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 2,089 min, m/z = 957,4 [M + H$^+$].

[00809] **Ejemplo 26:** Síntesis de 6-[2-[[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]metil]-7-azaspiro[3,5]nonan-7-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 130**)



[00810] La síntesis de **3A** se informó en Journal of Medicinal Chemistry, 2024, vol. 67, # 7, págs. 5275 – 5304.

[00811] La síntesis de **4A** se informó en Journal of Cell Chemical Biology, 2021, vol. 28, # 4, págs. 503 - 12.514.

[00812] La síntesis de **6A** se informó en el Journal of European Journal of Medicinal Chemistry, 2024, vol. 271, art. no. 116400.

[00813] A una solución de ácido 7-ter-butoxicarbonil-7-azaspiro[3.5]nonano-2-carboxílico (2,00 g, 7,43 mmol, 1,0 eq) en THF (40 ml) se agregó $LiAlH_4$ (1 M, 8,91 ml, 1,2 eq) a 0 °C durante 1 h en N2.La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h en N2. La mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de agua a 0 °C y luego con 10 ml de solución acuosa de NaOH al 15 % a 0 °C. La mezcla resultante se inactivó con 15 ml de agua. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el THF y luego se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con agua (30 ml × 3), luego la fase orgánica

se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 2/1). El compuesto 2-(hidroximetil)-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de ter-butilo (1,92 g, 6,70 mmol, 90 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo.

[00814] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 3,59 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,39 - 3,31 (m, 2H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 2,53 - 2,39 (m, 1H), 1,97 - 1,84 (m, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,44 (s, 9H)

[00815] A una mezcla de 2-(hidroximetil)-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de ter-butilo (1,92 g, 6,7 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 ml) se agregaron Et_3N (2,26 g, 22,3 mmol, 3,0 eq) y MsCl (2,50 g, 21,8 mmol, 2,9 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h en N2. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua helada a 0 °C y luego se extrajo con DCM (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 20 ml, se secaron en Na_2SO_4, se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo / acetato de etilo=10/1 a 4/1). El compuesto 2-(metilsulfoniloximetil)-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de ter-butilo (1,81 g, 5,13 mmol, 69 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro.

[00816] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,17 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,37 - 3,30 (m, 2H), 3,29 - 3,20 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,73 - 2,59 (m, 1H), 2,01 - 1,88 (m, 2H), 1,64 - 1,54 (m, 4H), 1,43 (s, 9H)

[00817] A una solución de 2-(metilsulfoniloximetil)-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de ter-butilo (900 mg, 2,70 mmol, 1,0 eq) y 1-(3-yodo-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etanona (943 mg, 3,24 mmol, 1,2 eq) en DMF (20 ml) se agregó Cs_2CO_3 (2,64 g, 8,10 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h en N2. La mezcla se vertió en agua (50 ml). Luego la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 × 40 mm × 15 µm; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 55 %-85 % B durante 10 min) y se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, DCM/MeOH = 25/1). El compuesto ter-butil 2-[(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil]-7-azaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato (400 mg, 719 µmol, 27 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00818] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,611 min, m/z = 429,2 [M - 99]

[00819] A una solución de 2-[(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil]-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de ter-butilo (200 mg, 378 µmol, 1,0 eq) y

7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (120 mg, 454 µmol, 1,2 eq) en 2-metilbutan-2-ol (5 ml) se agregó Cphos Pd G3 (61 mg, 75,7 µmol, 0,2 eq) y Cs_2CO_3 (370 mg, 1,14 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en N2. La mezcla se vertió en agua (30 ml). Luego la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 0/1). El compuesto ter-butil 2-[[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]metil]-7-azaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato (153 mg, 215 µmol, 57 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo.

[00820] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,643 min, m/z = 664,6 [M + H^+]

[00821] A una solución de 2-[[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]metil]-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de ter-butilo (153 mg, 215 µmol, 1,0 eq) en DCM (1 ml) se agregó TFA (768 mg, 6,73 mmol, 29,8 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró. El compuesto 1-[1-(7-azaspiro[3.5]nonan-2-ilmetil)-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (150 mg) se obtuvo como un aceite amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00822] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,501 min, m/z = 564,5 [M + H^+]

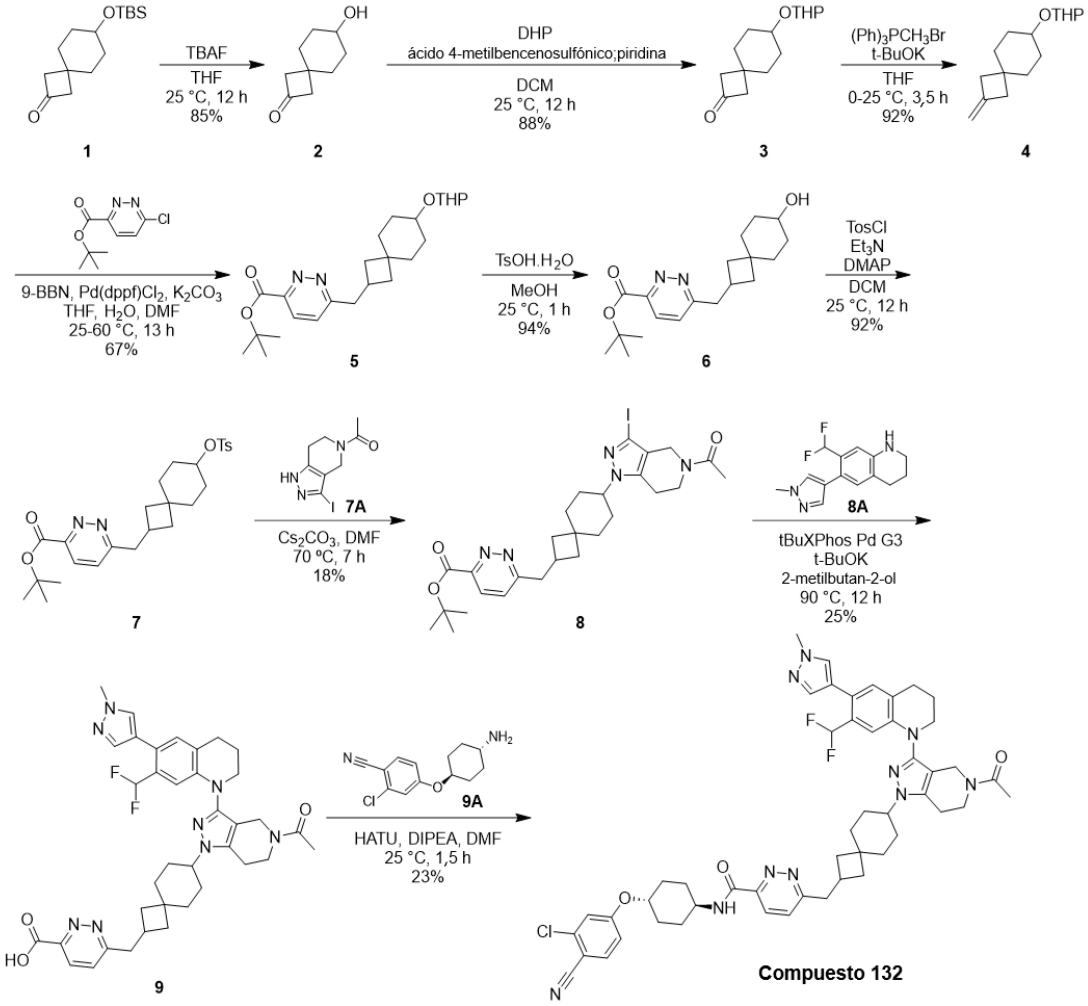
[00823] A una solución de 1-[1-(7-azaspiro[3.5]nonan-2-ilmetil)-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (150 mg) y 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (130 mg, 332 µmol, 1,5 eq) en NMP (2 ml) se agregó DIPEA (86 mg, 664 µmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h en N2. La mezcla se vertió en agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 150 × 25mm × 10um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 53 %-83 % B durante 10 min) para obtener 6-[2-[[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]metil]-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (21,15 mg, 22,9 µmol, rendimiento del 10 % en dos etapas), se obtuvo como un sólido amarillo.

[00824] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,07 (s, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,09 - 6,97 (m, 3H), 6,92 - 6,83 (m, 2H), 6,72 - 6,34 (m, 1H), 4,39 - 4,25 (m, 2H), 4,18 (s, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 3H),

3,98 - 3,86 (m, 4H), 3,82 - 3,59 (m, 7H), 2,95 - 2,68 (m, 5H), 2,22 - 2,14 (m, 5H), 2,12 - 2,02 (m, 6H), 1,78 - 1,67 (m, 6H), 1,65 - 1,60 (m, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 2H)

[00825] **LC-MS:** MS (ESI⁺): t_R = 2,981 min, m/z = 918,5 [M + H⁺]

[00826] **Ejemplo 27:** Síntesis de 6-[[7-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]espiro[3,5]nonan-2-il]metil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 132**)



[00827] La síntesis de **7A** se informó en Journal of Medicinal Chemistry, 2024, vol. 67, # 7, págs. 5275 – 5304

[00828] La síntesis de **8A** se informó en Cell Chemical Biology, 2021, vol. 28, N.° 4, páginas 503 - 12.514

[00829] La síntesis de **8A** se informó en MedChemComm, 2016, vol. 7, # 5, págs. 813 – 819

[00830] A una solución de 7-[ter-butil(dimetil)silil]oxiespiro[3.5]nonan-2-ona (4,40 g, 16,4 mmol, 1,0 eq) en THF (44 ml) se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M, 24,6

ml, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de N2. La mezcla de reacción se inactivó con agua 20 ml y luego se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 1/1). El compuesto deseado 7-hidroxiespiro[3.5]nonan-2-ona (2,15 g, 13,9 mmol, 85 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco.

[00831] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 3,82 - 3,70 (m, 1H), 2,78 (s, 4H), 1,94 - 1,77 (m, 4H), 1,70 - 1,61 (m, 2H), 1,49 - 1,36 (m, 3H)

[00832] A una solución de 7-hidroxiespiro[3.5]nonan-2-ona (1,06 g, 6,85 mmol, 1,0 eq), ácido 4-metilbencenosulfónico;piridina (345 mg, 1,37 mmol, 0,2 eq) en DCM (25 ml) se agregó 3,4-dihidro-2H-pirano (1,15 g, 13,7 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de N2. La mezcla de reacción se inactivó con agua 20 ml y luego se diluyó con agua 20 ml y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 10/1). El compuesto deseado 7-tetrahidropiran-2-iloxispiro[3.5]nonan-2-ona (1,44 g, 6,04 mmol, 88 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro.

[00833] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,77 - 4,69 (m, 1H), 3,95 - 3,89 (m, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 1H), 3,55 - 3,46 (m, 1H), 2,77 (s, 4H), 1,86 (s, 3H), 1,76 - 1,65 (m, 2H), 1,64 - 1,48 (m, 8H), 1,46 - 1,34 (m, 1H)

[00834] A una solución de bromuro de metil(trifenil)fosfonio (2,81 g, 7,85 mmol, 1,3 eq) en THF (14 ml) se agregó t-BuOK (1,0 M, 7,85 ml, 1,3 eq) a 0 °C en atmósfera de N2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Luego se agregó 7-tetrahidropiran-2-iloxiespiro[3,5]nonan-2-ona (1,44 g, 6,04 mmol, 1,0 eq) en THF (14 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h en atmósfera de N2. La mezcla de reacción se inactivó con agua 20 ml y luego se diluyó con agua 20 ml y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 50/1). El compuesto deseado 2-(2-metilenospiro[3.5]nonan-7-il)oxitetrahidropirano (1,32 g, 5,57 mmol, 92 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro.

[00835] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 4,80 (s, *J* = 2,0 Hz, 2H), 4,75 - 4,68

(m, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 1H), 2,38 (d, *J* = 11,2 Hz, 4H), 1,92 - 1,70 (m, 6H), 1,56 - 1,26 (m, 8H)

[00836] 2-(2-metilenospiro[3.5]nonan-7-il)oxitetrahidropirano (1,32 g, 5,57 mmol, 1,0 eq) y 9-BBN (0,5 M, 13,4 ml, 1,2 eq) en THF (14 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h en atmósfera de N2. Después de enfriar a 25 °C, se agregaron 6-cloropiridazina-3-carboxilato de ter-butilo (1,44 g, 6,69 mmol, 1,2 eq), K_2CO_3 (1,16 g, 8,36 mmol, 1,5 eq) y Pd(dppf)Cl_2 (815 mg, 1,11 mmol, 0,2 eq) en H_2O (2,8 ml) y DMF (14 ml), y luego la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h en atmósfera de N2. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (40 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml × 2), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 5/1). El compuesto deseado 6-[(7-tetrahidropiran-2-iloxiespiro[3.5]nonan-2-il)metil]piridazina-3-carboxilato de ter-butilo (1,57 g, 3,76 mmol, 67 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00837] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 0,661 min, m/z = 417,4 [M + H$^+$]

[00838] A una solución de 6-[(7-tetrahidropiran-2-iloxiespiro[3.5]nonan-2-il)metil]piridazina-3-carboxilato de ter-butilo (1,47 g, 3,52 mmol, 1,0 eq) en MeOH (15 ml) se agregó TsOH·H_2O (669 mg, 3,52 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua 20 ml y luego se diluyó con agua 20 ml y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 1/1). El compuesto deseado 6-[(7-hidroxiespiro[3.5]nonan-2-il)metil]piridazina-3-carboxilato de ter-butilo (1,10 g, 3,30 mmol, 94 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo.

[00839] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 0,869 min, m/z = 333,2 [M + H$^+$]

[00840] A una solución de 6-[(7-hidroxiespiro[3.5]nonan-2-il)metil]piridazina-3-carboxilato de ter-butilo (1,10 g, 3,30 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 ml) se agregaron Et_3N (1,67 g, 16,5 mmol, 5,0 eq), DMAP (40 mg, 330 µmol, 0,1 eq) y cloruro de p-toluenosulfonilo (1,89 g, 9,89 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua 20 ml y luego se diluyó con agua 30 ml y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 2/1). El compuesto deseado 6-[[7-(p-

tolilsulfoniloxi)espiro[3.5]nonan-2-il]metil]piridazina-3-carboxilato de ter-butilo (1,48 g, 3,04 mmol, 92 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite marrón.

[00841] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,939 min, m/z = 487,3 [M + H^+]

[00842] A una solución de 6-[[7-(p-tolilsulfoniloxi)espiro[3.5]nonan-2-il]metil]piridazina-3-carboxilato de ter-butilo (1,08 g, 2,22 mmol, 1,0 eq) en DMF (15 ml) se agregaron 1-(3-yodo-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etanona (775 mg, 2,66 mmol, 1,2 eq) y Cs_2CO_3 (2,89 g, 8,88 mmol, 4,0 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua a 0 °C, y luego se diluyó con 40 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condición FA; columna: Phenomenex luna C18 150 × 40 mm × 15 µm; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 53 %-83 % B durante 10 min). El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, DCM/MeOH = 20/1). El compuesto deseado ter-butil 6-[[7-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)espiro[3,5]nonan-2-il]metil]piridazina-3-carboxilato (240 mg, 396 µmol, 18 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00843] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,02 (s, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,45 - 4,19 (m, 2H), 3,91 - 3,66 (m, 3H), 3,16 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,79 - 2,61 (m, 3H), 2,25 - 2,09 (m, 4H), 1,99 - 1,84 (m, 4H), 1,76 - 1,71 (m, 3H), 1,66 (s, 9H), 1,62 - 1,53 (m, 2H), 1,51 - 1,36 (m, 2H)

[00844] A una solución de 6-[[7-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)espiro[3,5]nonan-2-il]metil]piridazina-3-carboxilato de ter-butilo (240 mg, 396 µmol, 1,0 eq), 7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (125 mg, 475 µmol, 1,2 eq), [2-(2-aminofenil)fenil]-metilsulfoniloxi-paladio;diter-butil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (63 mg, 79 µmol, 0,2 eq) en 2-metilbutan-2-ol (5 ml) se agregó t-BuOK (1,0 M, 939 µl, 2,4 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en N2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condición FA; columna: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 40 %-70 % B durante 10 min). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones neutras; columna: Waters xbridge 150 × 25 mm 10 µm; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN]; gradiente: 28 %-48 % B durante 8 min). El

compuesto deseado ácido 6-[[7-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]espiro[3,5]nonan-2-il]metil]piridazina-3-carboxílico (68 mg, 99 µmol, 25 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco.

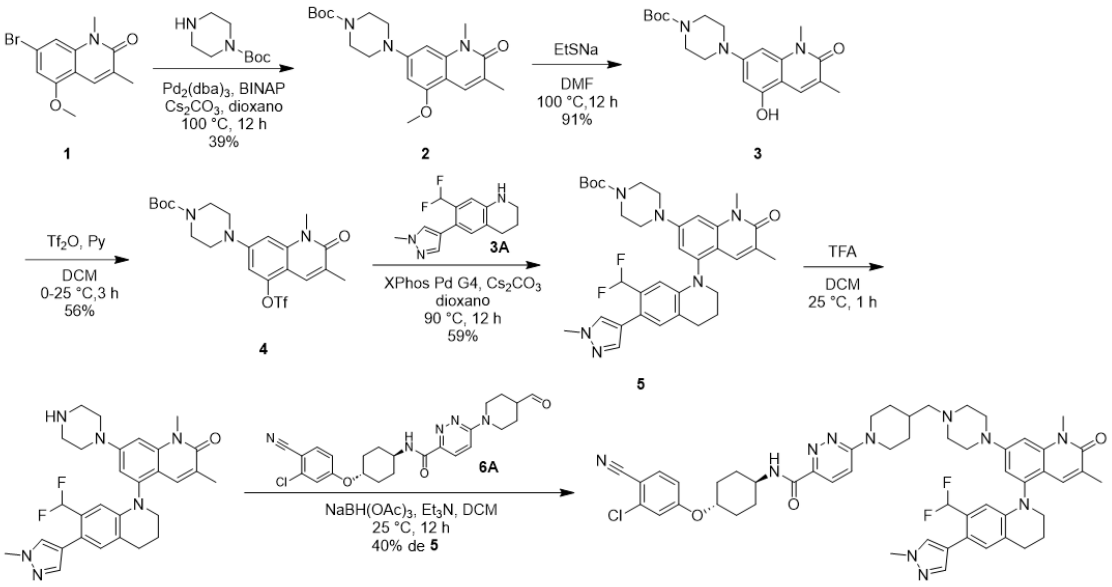
[00845] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,897 min, m/z = 685,3 [M + H^+]

[00846] A una solución de ácido 6-[[7-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]espiro[3,5]nonan-2-il]metil]piridazina-3-carboxílico (68 mg, 99 µmol, 1,0 eq), HATU (57 mg, 149 µmol, 1,5 eq) en DMF (1 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. Luego se le agregaron 4-(4-aminociclohexoxi)-2-clorobenzonitrilo (37 mg, 149 µmol, 1,5 eq) y DIPEA (39 mg, 298 µmol, 3,0 eq) en DMF (1 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de 20 ml de agua y luego se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, DCM/MeOH = 10/1). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condición FA; columna: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 58 %-88 % B durante 10 min). El compuesto deseado 6-[[7-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]espiro[3,5]nonan-2-il]metil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (21,34 mg, 23,21 µmol, 23 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00847] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,09 - 8,00 (m, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,08 - 6,95 (m, 2H), 6,91 - 6,82 (m, 2H), 6,70 - 6,33 (m, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 4,27 - 4,05 (m, 3H), 3,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 3,90 - 3,65 (m, 5H), 3,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,89 - 2,83 (m, 2H), 2,81 - 2,68 (m, 3H), 2,25 - 2,14 (m, 6H), 2,10 - 2,03 (m, 4H), 2,02 - 1,90 (m, 4H), 1,85 - 1,70 (m, 6H), 1,57 - 1,38 (m, 5H)

LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 2,920 min, m/z = 917,4 [M + H^+]

[00848] **Ejemplo 28:** Síntesis de N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[4-[5-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1,3-dimetil-2-oxo-7-quinolil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 135**)



[00849] La síntesis de **1** se informó en WO2022/53967 A1.

[00850] La síntesis de **3A** se informó en Journal of Cell Chemical Biology, 2021, vol. 28, # 4, pág. 503 - 12.514

[00851] La síntesis de **6A** se informó en EP3957633 A1.

[00852] Una mezcla de 7-bromo-5-metoxi-1,3-dimetil-quinolin-2-ona (1,00 g, 3,54 mmol, 1,0 eq), Cs_2CO_3 (3,00 g, 9,21 mmol, 2,6 eq), [1-(2-difenilfosfanil-1-naftil)-2-naftil]-difenil-fosfano (1,32 g, 1,06 mmol, 0,3 eq), $Pd_2(dba)_3$ (649 mg, 709 µmol, 0,2 eq) y ter-butil piperazina-1-carboxilato (1,00 g, 5,37 mmol, 1,5 eq) en dioxano (20 ml) se agitó a 100 °C durante 12 h en N2. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc (20 ml × 3). El filtrado recolectado se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1 a 1/1). El compuesto ter-butil 4-(5-metoxi-1,3-dimetil-2-oxo-7-quinolil)piperazina-1-carboxilato (400 mg, 1,03 mmol, 39 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón.

[00853] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,915 min, m/z = 388,1 [M + H^+]

[00854] A una solución de 4-(5-metoxi-1,3-dimetil-2-oxo-7-quinolil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (400 mg, 1,03 mmol, 1,0 eq) en DMF (20 ml) se agregó etilsulfanilsodio (2,40 g, 28,5 mmol, 27,6 eq) y se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (50 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1 a 1/1). El compuesto ter-butil 4-(5-hidroxi-1,3-dimetil-2-oxo-7-quinolil)piperazina-1-carboxilato (350 mg, 937

µmol, 91 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido de color amarillo claro.

[00855] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,557 min, m/z = 374,3 [M + H^+]

[00856] A una solución de 4-(5-hidroxi-1,3-dimetil-2-oxo-7-quinolil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (350 mg, 937 µmol, 1,0 eq) y piridina (259 mg, 3,28 mmol, 265 µl, 3,5 eq) en DCM (20 ml) se agregó Tf_2O (599 mg, 2,12 mmol, 350 µl, 2,3 eq) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 3 h en N2. La mezcla de reacción se vertió en agua fría (30 ml). Se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (20 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1). El compuesto ter-butil 4-[1,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometilsulfoniloxi)-7-quinolil]piperazina-1-carboxilato (280 mg, 521 µmol, 56 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00857] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,60 (s, 1 H) 6,74 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 6,62 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,59 - 3,67 (m, 4 H) 3,24 - 3,36 (m, 4 H) 2,26 (s, 3 H) 1,50 (s, 9 H)

[00858] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,663 min, m/z = 506,2 [M + H^+]

[00859] A una mezcla de 4-[1,3-dimetil-2-oxo-5-(trifluorometilsulfoniloxi)-7-quinolil]piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (150 mg, 297 µmol, 1,0 eq) y 7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (94 mg, 356 µmol, 1,2 eq) en dioxano (8 ml) se agregaron Xphos Pd G4 (51 mg, 59,4 µmol, 0,2 eq) y Cs_2CO_3 (290 mg, 890 µmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 h en N2. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc (20 ml × 2). El filtrado recolectado se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1 a 0/1) para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/3). El compuesto ter-butil 4-[5-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1,3-dimetil-2-oxo-7-quinolil]piperazina-1-carboxilato (120 mg, 176 µmol, 59 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00860] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 1,059 min, m/z = 619,4 [M + H^+]

[00861] A una mezcla de ter-butil 4-[5-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1,3-dimetil-2-oxo-7-quinolil]piperazina-1-carboxilato (120 mg, 176 µmol, 1,0 eq) en DCM (4 ml) se agregó TFA (3,07 g, 26,9 mmol, 2 ml, 138,8 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró para obtener un residuo. El compuesto 5-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1,3-dimetil-7-piperazin-1-il-quinolin-2-ona (150 mg) se obtuvo como

una goma marrón y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00862] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 0,812 min, m/z = 519,3 [M + H$^+$]

[00863] A una mezcla de 5-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1,3-dimetil-7-piperazin-1-il-quinolin-2-ona (150 mg) en DCM (10 ml) se agregaron Et_3N (240 mg, 2,37 mmol, 330 µl, 10 eq), N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-(4-formil-1-piperidil)piridazina-3-carboxamida (150 mg, 321 µmol, 1,4 eq) y $NaBH(OAc)_3$ (251 mg, 1,19 mmol, 5,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua helada (50 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (columna: Agela DuraShell C18 150 × 25 mm × 5 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 31 %-61 % B durante 10 min). El compuesto N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[4-[5-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1,3-dimetil-2-oxo-7-quinolil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (92,99 mg, 94,85 µmol, 40 % de rendimiento en dos etapas) se obtuvo como un sólido amarillo.

[00864] **^{1}H NMR** (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 7,98 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H) 7,50 - 7,59 (m, 3 H) 7,41 (s, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 6,95 - 7,02 (m, 2 H) 6,86 (m, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,65 (s, 1 H) 6,29 - 6,58 (m, 2 H) 4,52 (m, 2 H) 4,28 - 4,38 (m, 1 H) 4,00 - 4,13 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 3,59 (t, *J*=5,6 Hz, 2 H) 3,25 - 3,40 (m, 4 H) 2,96 - 3,12 (m, 4 H) 2,61 (s, 4 H) 2,26 - 2,34 (m, 2 H) 2,12 - 2,24 (m, 9 H) 1,85 - 2,02 (m, 3 H) 1,66 - 1,77 (m, 2 H) 1,40 - 1,54 (m, 2 H) 1,20 - 1,36 (m, 2 H).

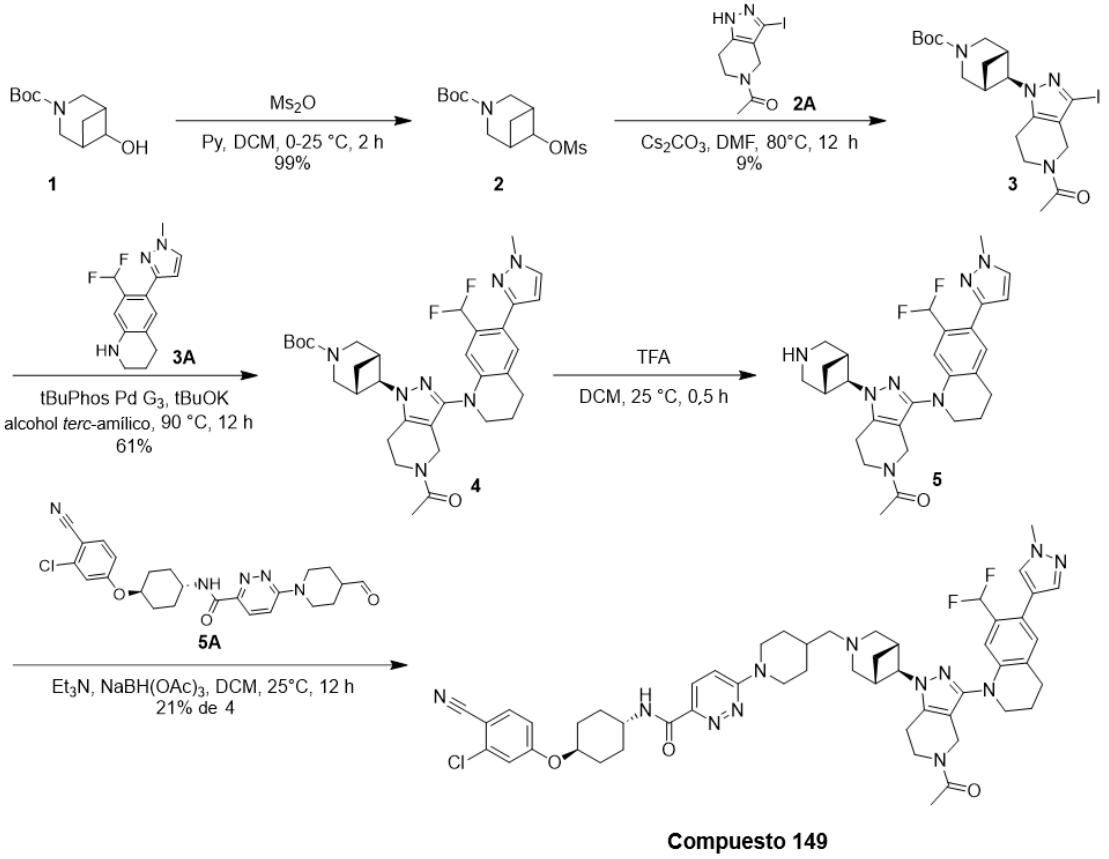
[00865] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 1,954 min, m/z = 970,6 [M + H$^+$];

[00866] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el Ejemplo 28.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR ($CDCl_3$)**	**LC-MS [M + H$^+$]**
138	N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[4-[5-(7-ciclopropil-1-metil-2,3-dihidropirido[3,4-b]pirazin-4-il)-1,3-dimetil-2-oxo-7-	δ = 7,97 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H) 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 6,95 - 7,04 (m, 3 H) 6,86 (m, 1 H) 6,58 - 6,68 (m, 2 H) 6,14 (s, 1 H) 4,52 (m, 2 H) 4,27 - 4,39 (m, 1 H) 3,99 - 4,13 (m, 1 H) 3,81 - 3,94 (m, 1	896,4

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
	quinolil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida	H) 3,73 (s, 4 H) 3,56 (m, 2 H) 3,31 (s, 4 H) 3,15 (s, 3 H) 3,06 (m, 2 H) 2,60 (m, 4 H) 2,29 (m, 2 H) 2,14 - 2,22 (m, 7 H) 1,87 - 1,98 (m, 3 H) 1,65 - 1,73 (m, 2 H) 1,43 - 1,52 (m, 2 H) 1,26 - 1,29 (m, 2 H) 1,03 - 1,12 (m, 2 H) 0,90 - 0,98 (m, 2 H) 0,82 - 0,89 (m, 1 H).	

[00867] Ejemplo 29: Síntesis de N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[rac-(1S,5R)-6-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (**Compuesto 149**)



Compuesto 149

[00868] La síntesis de **1** se informó en WO2020/249064 A1

[00869] La síntesis de **2A** se informó en Journal of Medicinal Chemistry, 2024, vol. 67, N.° 7, págs. 5275 – 5304

[00870] La síntesis de **3A** se informó en Cell Chemical Biology, 2021, vol. 28, # 4, p. 503 - 12,514.

[00871] La síntesis de **5A** se informó en WO2021/231174 A1

[00872] A una solución de 6-hidroxi-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de ter-butilo (430 mg, 2,02 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (10,0 ml) se le agregaron metanosulfonato de metilsulfonilo (654 mg, 3,76 mmol, 1,9 *eq*) y Py (493 mg, 6,23 mmol, 500 µl, 3,1 *eq*) a 0 °C. Después de agitar a 25 °C durante 2 h en N2. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó sobre **Na_2SO_4**, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo / acetato de etilo=10/1 a 2/1). El compuesto 6-metilsulfoniloxi-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de ter-butilo (580 mg, 1,99 mmol, 99 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00873] **^{1}H NMR:** δ = 4,87 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,76 - 3,54 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,85 - 2,72 (m, 2H), 1,75 - 1,68 (m, 1H), 1,58 (br s, 1H), 1,50 (s, 9H)

[00874] A una solución de 1-(3-yodo-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etanona (350 mg, 1,20 mmol, 1,0 *eq*) y 6-metilsulfoniloxi-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de ter-butilo (580 mg, 1,99 mmol, 1,7 *eq*) en DMF (6,0 ml) se agregó Cs_2CO_3 (800 mg, 2,46 mmol, 2,0 *eq*) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Condición FA; columna: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 43 %-73 % B durante 10 min). El compuesto ter-butil (1R, 5S)-6-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato (50 mg, 103 µmol, 9 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00875] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 4,78 - 4,61 (m, 100 m), 4,35 - 4,10 (m, 2H), 3,90 - 3,58 (m, 4H), 3,35 (br d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,31 - 3,17 (m, 1H), 2,96 - 2,66 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,57 - 1,31 (m, 11H), 0,92 - 0,81 (m, 1H), 0,72 - 0,59 (m, 1H)

[00876] A una solución de ter-butil (1R,5S)-6-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato (90 mg, 185 µmol, 1,0 *eq*), 7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (100 mg, 380 µmol, 2,1 *eq*) en alcohol ter-amílico (4,0 ml) se agregó [2-(2-aminofenil)fenil]-metilsulfoniloxi-paladio;diter-butil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (30 mg, 37,77 µmol, 0,2 *eq*) y t-BuOK (1 M, 450 µl, 2,4 *eq*). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h

en N2. La mezcla de reacción se diluyó con **acetato de etilo** (150 ml), se lavó con salmuera 50 ml, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, Péter de petróleo/acetato de etilo = 0/1). El compuesto ter-butil (1R,5S)-6-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato (70 mg, 113 µmol, 61 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[00877] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,75 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,96 - 6,60 (m, 2H), 4,76 - 4,61 (m, 1H), 4,30 - 4,05 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,73 - 3,50 (m, 4H), 3,31 - 3,19 (m, 2H), 2,99 - 2,76 (m, 4H), 2,08 (s, 2H), 2,02 - 1,90 (m, 4H), 1,39 (br s, 10H), 0,96 - 0,84 (m, 1H), 0,71 - 0,59 (m, 1H)

[00878] A una solución de ter-butil (1R,5S)-6-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato (70 mg, 113 µmol, 1,0 *eq*) en DCM (1 ml) se agregó TFA (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h en N2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. Luego, al residuo se le agregaron 50 ml de diclorometano/metanol (10/1), se ajustó el pH a 7-8 con hidróxido de amonio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener un residuo. El producto crudo 1-[1-[(1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il]-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (58 mg) se obtuvo como un sólido blanco y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00879] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 0,454 min, m/z = 522,4 [M + H$^+$]

[00880] A una solución de 1-[1-[(1R,5S)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-6-il]-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (58 mg), N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-(4-formil-1-piperidil)piridazina-3-carboxamida (52 mg, 111 µmol, 1,0 *eq.*) en DCM (5 ml) se agregó Et_3N (73 mg, 718 µmol, 100 µl, 6,5 *eq.*) y $NaBH(OAc)_3$ (70 mg, 330 µmol, 3,0 *eq.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en N_2. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condición FA; columna: Phenomenex luna C18 de 150 × 25 mm × 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 29 %-59 % de B durante 10 min). Se obtuvo compuesto N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[rac-(1S,5R)-6-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-

pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida (23,47 mg, 24 µmol, 21 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido blanco.

[00881] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,97 - 6,62 (m, 2H), 4,81 - 4,68 (m, 1H), 4,59 - 4,50 (m, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,37 - 4,03 (m, 3H), 3,98 - 3,74 (m, 5H), 3,70 - 3,52 (m, 3H), 3,02 - 2,77 (m, 7H), 2,61 - 2,51 (m, 2H), 2,24 (br d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 6H), 2,00 - 1,85 (m, 7H), 1,78 (br d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,69 - 1,58 (m, 2H), 1,56 - 1,44 (m, 2H), 1,42 - 1,27 (m, 2H), 1,13 - 0,96 (m, 2H), 0,83 - 0,73 (m, 1H), 0,61 - 0,49 (m, 1H)

[00882] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 2,235 min, m/z = 973,4 [M + H$^+$]

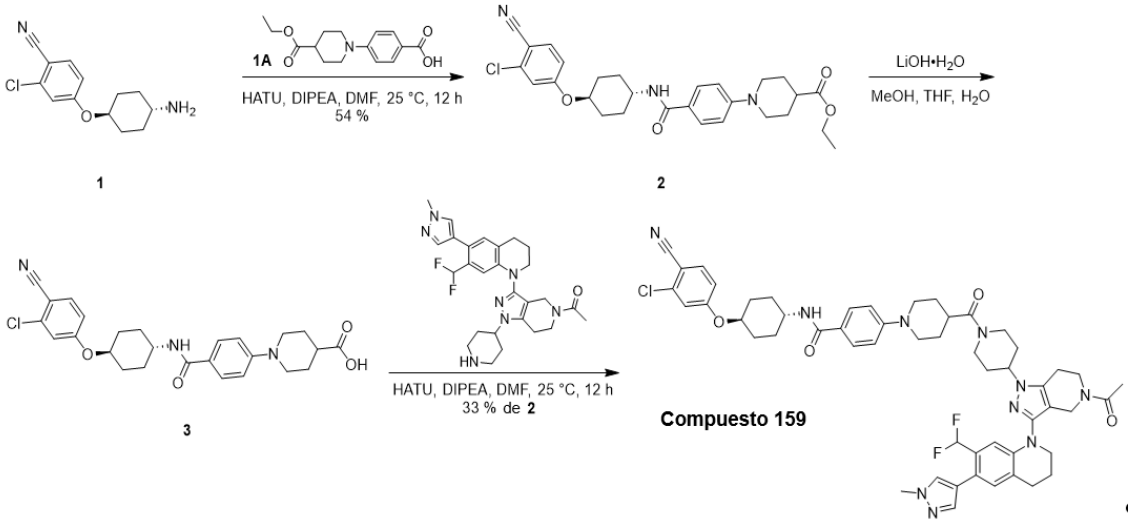
[00883] **SFC:** t_R = 1,848 min**,** 48 %; t_R = 2,382 min; 52 %.

[00884] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el ejemplo 29.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR (DMSO-d_6)**	**LC-MS [M + H$^+$]**
150	N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[4-[[rac-(1R,5S)-6-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il]metil]-1-piperidil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,65 - 8,56 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 6,95 - 6,62 (m, 2H), 4,62 - 4,36 (m, 4H), 4,24 - 4,11 (m, 2H), 3,91 - 3,81 (m, 4H), 3,75 - 3,64 (m, 1H), 3,63 - 3,54 (m, 2H), 3,07 - 2,90 (m, 3H), 2,89 - 2,65 (m, 4H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 6H), 2,02 - 1,94 (m, 3H), 1,93 - 1,86 (m, 2H), 1,84 - 1,71 (m, 2H), 1,70 - 1,58 (m, 3H), 1,56 - 1,45 (m, 2H), 1,32 - 1,20 (m, 3H), 1,11 - 0,96 (m, 2H), 0,77 - 0,64 (m, 1H), 0,55 - 0,46 (m,	973,4

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS [M + H$^+$]
		1H)	
169	6-[5-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,56 - 8,44 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 6,99 - 6,60 (m, 3H), 4,78 - 4,42 (m, 2H), 4,24 - 4,09 (m, 2H), 4,07 - 3,96 (m, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 4H), 3,78 - 3,67 (m, 2H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 3,52 - 3,47 (m, 1H), 3,05 - 2,92 (m, 2H), 2,85 (br s, 3H), 2,77 - 2,63 (m, 2H), 2,39 - 2,31 (m, 1H), 2,24 - 1,93 (m, 13H), 1,93 - 1,78 (m, 5H), 1,75 - 1,60 (m, 4H), 1,59 - 1,47 (m, 2H), 1,40 - 1,01 (m, 1H)	973,4

[00885] Ejemplo 30: Síntesis de 4-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carbonil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]benzamida (**compuesto 159**)



[00886] La síntesis de **1** se informó en WO2021/231927, 2021, A1.

[00887] La síntesis de **1A** se informó en WO2023/242598, 2023, A1.

[00888] A una solución de ácido 4-(4-etoxicarbonil-1-piperidil)benzoico (300 mg, 1,08 mmol, 1,0 *eq.*) y 4-(4-aminociclohexoxi)-2-clorobenzonitrilo (310 mg, 1,08 mmol, 1,0 *eq.*) en DMF (3 ml) se agregaron HATU (617 mg, 1,62 mmol, 1,5 *eq.*) y DIPEA (699 mg, 5,41 mmol, 942 µl, 5,0 *eq.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml × 3), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1). Se obtuvo el compuesto 1-[4-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]fenil]piperidina-4-carboxilato de etilo (300 mg, 588 µmol, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[00889] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,617 min, m/z = 510,2 [M + H^+]

[00890] A una solución de 1-[4-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]fenil]piperidina-4-carboxilato de etilo (300 mg, 588 µmol, 1,0 *eq.*) en THF (2 ml) se agregaron $LiOH.H_2O$ (74 mg, 1,76 mmol, 3,0 *eq.*) y MeOH (1 ml) y H_2O (1 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. Se obtuvo el compuesto ácido 1-[4-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]fenil]piperidina-4-carboxílico (189 mg) como un sólido blanco y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00891] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,840 min, m/z = 482,2 [M + H^+]

[00892] A una solución de 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (70 mg, 137

µmol, 1,0 *eq.*) y ácido 1-[4-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]fenil]piperidina-4-carboxílico (72 mg) en DMF (1 ml) se agregaron HATU (78 mg, 206 µmol, 1,5 *eq.*) y DIPEA (88 mg, 686 µmol, 119 µl, 5,0 *eq.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 de 150 × 25 mm × 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 52 %-82 % de B durante 10 min). Se obtuvo el compuesto 4-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carbonil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]benzamida (45,93 mg, 45,90 µmol, 33 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido blanco.

[00893] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,13 - 7,92 (m, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 1H), 7,79 - 7,68 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 6,99 - 6,90 (m, 2H), 6,85 - 6,58 (m, 2H), 4,61 - 4,43 (m, 2H), 4,41 - 4,28 (m, 1H), 4,23 - 4,09 (m, 3H), 3,92 - 3,85 (m, 5H), 3,81 - 3,68 (m, 3H), 3,62 - 3,54 (m, 3H), 3,28 - 3,18 (m, 1H), 2,95 - 2,82 (m, 6H), 2,79 - 2,66 (m, 2H), 2,14 - 2,03 (m, 4H), 1,99 - 1,85 (m, 8H), 1,74 - 1,63 (m, 4H), 1,56 - 1,41 (m, 4H).

[00894] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 2,514 min, m/z = 973,4 [M + H$^+$]

[00895] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el ejemplo 30.

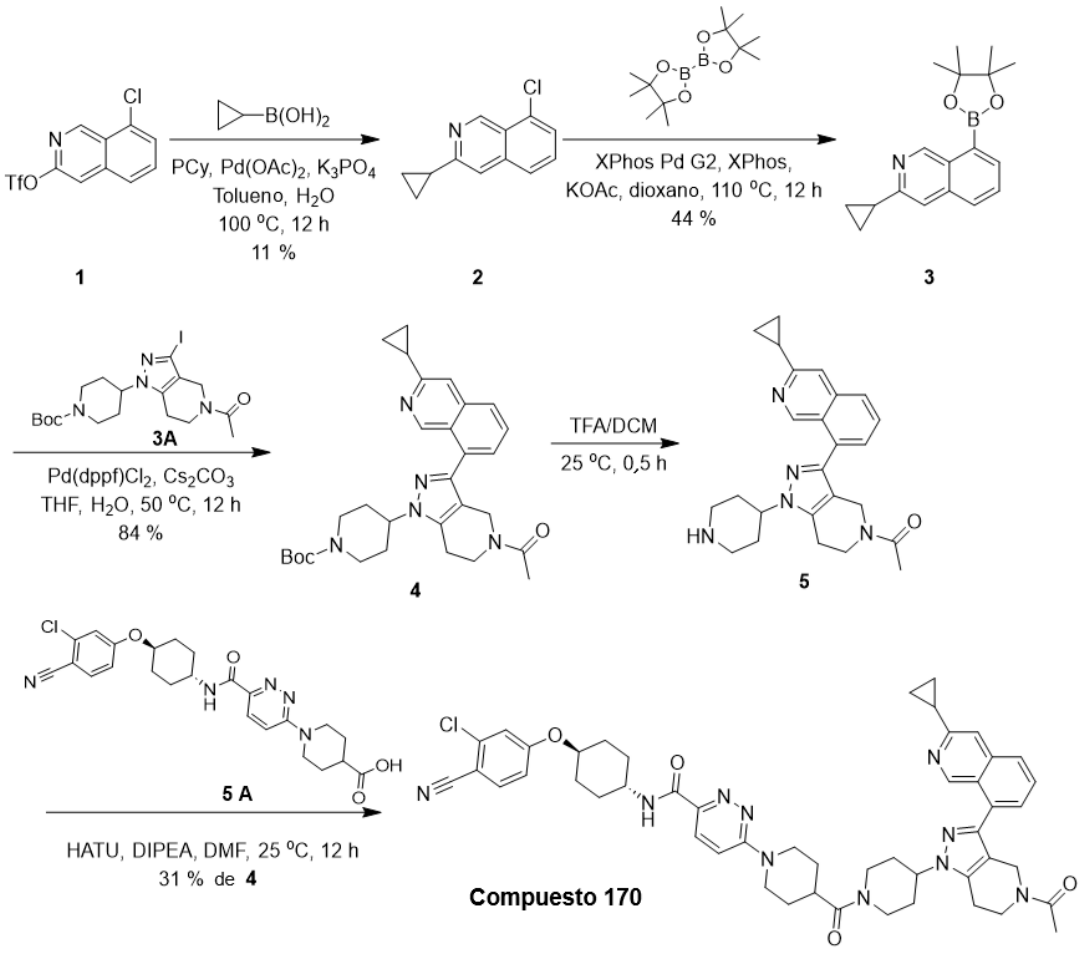
Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR (DMSO-d_6)**	**LC-MS [M + H$^+$]**
160	4-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carbonil]-1-piperidil]-N-[4-(4-ciano-3-metoxifenoxi)ciclohexil]benzamida	δ = 8,01 - 7,90 (m, 1H), 7,83 - 7,68 (m, 3H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 7,02 - 6,88 (m, 2H), 6,87 - 6,59 (m, 4H), 4,61 - 4,43 (m, 2H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 4,23 - 4,08 (m, 3H), 3,95 - 3,45 (m, 14H), 3,28 - 3,15 (m, 1H), 3,01-2,62 (m, 9H), 2,16 - 2,05 (m, 4H), 2,00 -	969,4

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS [M + H$^+$]
		1,85 (m, 8H), 1,72 - 1,66 (m, 3H), 1,56 - 1,42 (m, 4H)	
162	4-[4-[[4-[5-acetil-3-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]benzamida	($CDCl_3$) δ = 9,81 - 9,68 (m, 1H), 8,45 - 8,35 (m, 1H), 8,10 - 7,98 (m, 2H), 7,85 - 7,74 (m, 2H), 7,73 - 7,62 (m, 3H), 7,58 - 7,43 (m, 2H), 7,01 - 6,95 (m, 1H), 6,93 - 6,78 (m, 3H), 6,00 - 5,84 (m, 1H), 4,72 - 4,61 (m, 1H), 4,52 - 4,45 (m, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 4,11 - 3,96 (m, 6H), 3,88 - 3,73 (m, 3H), 3,28 - 3,01 (m, 3H), 2,96 - 2,75 (m, 4H), 2,49 (s, 2H), 2,34 - 2,24 (m, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 6H), 2,11 - 1,96 (m, 4H), 1,89 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,46 - 1,24 (m, 4H)	905,7
163	4-[4-[[4-[5-acetil-3-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(4-ciano-3-metoxifenoxi)ciclohexil]benzamida	δ = 9,85 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,23 - 8,11 (m, 2H), 7,95 - 7,85 (m, 2H), 7,82 - 7,65 (m, 3H), 7,63 - 7,42 (m, 2H), 6,98 - 6,85 (m,	901,4

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS [M + H$^+$]
		2H), 6,76 - 6,64 (m, 2H), 4,62 - 4,41 (m, 3H), 4,22 - 4,12 (m, 1H), 3,92 - 3,78 (m, 10H), 3,12 - 2,87 (m, 4H), 2,85 - 2,71 (m, 4H), 2,63 - 2,55 (m, 2H), 2,23 - 2,08 (m, 10H), 2,01 - 1,70 (m, 8H), 1,60 - 1,40 (m, 4H), 1,30 - 1,05 (m, 2H).	
164	4-[4-[4-[5-acetil-3-[3-(1-metilpirazol-4-il)-8-isoquinolil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carbonil]-1-piperidilo]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]benzamida	($CDCl_3$) δ = 9,79 - 9,56 (m, 1H), 8,10 - 8,00 (m, 2H), 7,88 - 7,76 (m, 2H), 7,75 - 7,62 (m, 3H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 1H), 6,92 - 6,81 (m, 3H), 5,94 - 5,78 (m, 1H), 4,90 - 4,77 (m, 1H), 4,74 - 4,58 (m, 1H), 4,54 - 4,45 (m, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 2H), 4,23 - 4,10 (m, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 5H), 3,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 3,38 - 3,21 (m, 1H), 2,95 - 2,69 (m, 6H), 2,54 - 2,33 (m, 1H), 2,29 - 2,12 (m, 8H), 2,08 (s,	919,4

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS [M + H$^+$]
		3H), 2,01 - 1,91 (m, 3H), 1,72 - 1,63 (m, 2H), 1,48 - 1,34 (m, 2H)	

[00896] Ejemplo 31: Síntesis de 6-[4-[4-[5-acetil-3-(3-ciclopropil-8-isoquinolil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carbonil]-1-piperidilo]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**compuesto 170**)



[00897] La síntesis de **1** se informó en WO2023/220741 A1

[00898] La síntesis de **5A** se informó en WO2022/204184 A1.

[00899] A una solución de trifluorometanosulfonato de (8-cloro-3-isoquinolilo) (4,10 g, 13,2 mmol, 1,0 *eq.*) y ácido ciclopropilborónico (1,69 g, 19,7 mmol, 1,5 *eq.*) en tolueno (60 ml) y H_2O (6 ml) se agregaron PCy_3 (368 mg, 1,32 mmol, 426 µl, 0,1 *eq.*), $Pd(OAc)_2$ (147 mg, 657 µmol, 0,05 *eq.*) y K_3PO_4 (9,77 g, 46,5 mmol, 3,5 *eq.*). La mezcla se agitó

a 100 °C durante 12 h en N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml × 2), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. Luego, el residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1). Se obtuvo el compuesto 8-cloro-3-ciclopropil-isoquinolina (300 mg, 1,47 mmol, 11 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[00900] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,613 min, m/z = 204,1 [M + H^+]

[00901] A una solución de 8-cloro-3-ciclopropil-isoquinolina (300 mg, 1,47 mmol, 1,0 eq.) y BPD (448 mg, 1,77 mmol, 1,2 eq.) en dioxano (6 ml) se agregaron XPhos (70 mg, 147 µmol, 0,1 eq.), XPhos Pd G2 (57 mg, 73 µmol, 0,05 eq.) y KOAc (433 mg, 4,42 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h en N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml × 2), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. Luego, el residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1). Se obtuvo el compuesto 3-ciclopropil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina (192 mg, 650 µmol, 44 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[00902] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,767 min, m/z = 296,2 [M + H^+]

[00903] A una solución de 3-ciclopropil-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoquinolina (142 mg, 481 µmol, 1,0 eq.) y 4-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il) piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (228 mg, 481 µmol, 1,0 eq.) en THF (8 ml) y H_2O (4 ml) se agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (35 mg, 48 µmol, 0,1 eq.) y Cs_2CO_3 (470 mg, 1,44 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla se concentró para obtener un residuo. Luego, el residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1). Se obtuvo el compuesto 4-[5-acetil-3-(3-ciclopropil-8-isoquinolil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (210 mg, 407 µmol, 84 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[00904] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,800 min, m/z = 516,3 [M + H^+]

[00905] A una solución de 4-[5-acetil-3-(3-ciclopropil-8-isoquinolil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (70 mg, 135 µmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se agregó TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 1 ml, 99,2 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró para obtener un residuo. Se obtuvo el compuesto 1-[3-(3-ciclopropil-8-isoquinolil)-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-

c]piridin-5-il]etanona (56 mg) como un aceite amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00906] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 0,273 min, m/z = 416,3 [M + H$^+$]

[00907] A una solución de 1-[3-(3-ciclopropil-8-isoquinolil)-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (56 mg) y ácido 1-[6-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]piridazin-3-il]piperidina-4-carboxílico (69 mg, 142 µmol, 1,1 eq.) en DMF (2 ml) se agregaron DIPEA (52 mg, 404 µmol, 70 µl, 3,0 eq.) y HATU (76 mg, 202 µmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se filtró y se concentró para obtener un residuo, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 de 150 × 25 mm × 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 33 %-63 % de B durante 10 min). Se obtuvo el compuesto 6-[4-[4-[5-acetil-3-(3-ciclopropil-8-isoquinolil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carbonil]-1-piperidilo]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (38,44 mg, 31 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido blanco.

[00908] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,62 (s, 1H), 8,63 - 8,58 (m, 1H), 7,91 - 7,79 (m, 5H), 7,82 - 7,79 (m, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,14 - 7,13 (m, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 7H), 4,24 - 4,22 (s, 1H), 3,86 - 3,81 (m, 3H), 3,38 - 3,27 (m, 2H), 3,17 - 3,06 (m, 3H), 2,97 - 2,93 (s, 1H), 2,88 - 2,71 (m, 2H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,42 - 2,37 (m, 3H), 2,23 - 2,18 (m, 2H), 2,01 - 1,90 (s, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 3H), 1,66 - 1,58 (m, 2H), 1,56 - 1,29 (m, 7H), 1,10 - 0,95 (m, 4H).

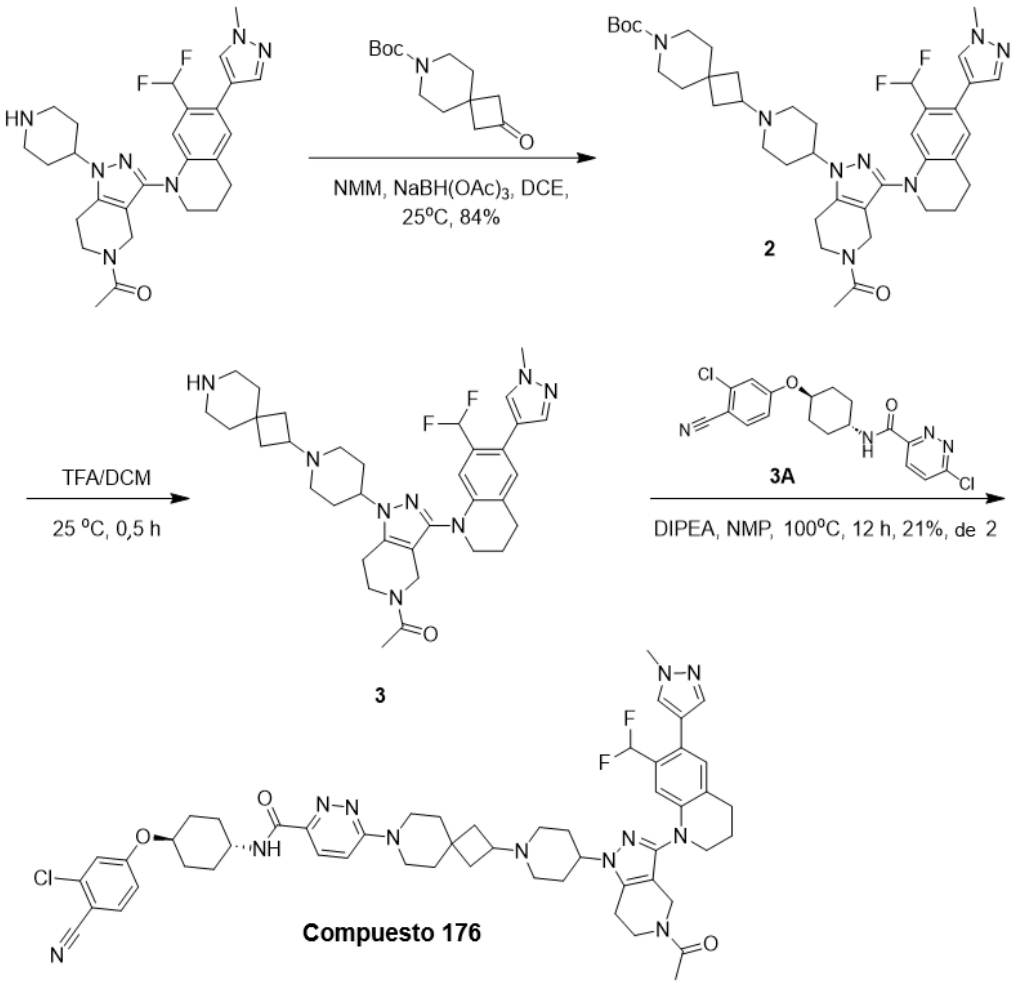
[00909] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 2,397 min, m/z = 881,4 [M + H$^+$]

[00910] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el ejemplo 31.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR (DMSO-d_6)**	**LC-MS [M + H$^+$]**
171	6-[4-[4-[5-acetil-3-[6-ciclopropil-7-(difluorometil)-1-naftil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carbonil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,81 - 8,70 (m, 1H), 8,65 - 8,51 (m, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,60 - 7,28 (m, 4H), 7,18 - 7,07 (m, 1H), 4,60 - 4,40 (m, 7H), 4,31 - 4,15 (m, 1H), 3,96 - 3,74 (m, 3H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 3,20 - 3,07 (m, 3H), 3,01 -	930,4

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS [M + H$^+$]
		2,76 (m, 3H), 2,25 - 2,17 (m, 1H), 2,15 - 1,96 (m, 8H), 1,94 - 1,82 (m, 3H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,70 - 1,45 (m, 6H), 1,09 - 0,97 (m, 2H), 0,89 - 0,79 (m, 2H).	

[00911] **Ejemplo 32:** Síntesis de 6-[2-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**compuesto 176**)



[00912] A una solución de 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (100 mg,

196,24 µmol, 1,0 eq.) en DCE (3 ml) se agregaron NMM (158 mg, 1,57 mmol, 172,60 µl, 8,0 eq.) y 2-oxo-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *ter*-butilo (93 mg, 392,47 µmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. Se agregó $NaBH(OAc)_3$ (124 mg, 588,71 µmol, 3,0 eq.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (15 ml × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, diclorometano: metanol = 10:1). Se obtuvo el compuesto 2-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *ter*-butilo (121 mg, 165,10 µmol, 84 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[00913] **1H NMR** (400 MHz, CDCl3): δ = 7,54 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,69-6,36 (m, 1H), 4,09-4,25 (m, 2H), 3,97-3,88 (m, 5H), 3,77-3,65 (m, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,32-3,24 (m, 2H), 3,01 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,91-2,78 (m, 3H), 2,76-2,68 (m, 2H), 2,29-2,18 (m, 2H), 2,16 (s, 1H), 2,10-1,98 (m, 6H), 1,94-1,82 (m, 4H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,56 (s, 2H), 1,49 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H)

[00914] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,486 min, m/z = 733,5 [M + H^+]

[00915] A una solución de 2-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *ter*-butilo (121 mg, 165,10 µmol, 1,0 eq.) en diclorometano (3 ml) se agregó ácido trifluoroacético (4,61 g, 40,39 mmol, 3 ml, 244,63 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto. Se obtuvo el compuesto 1-[1-[1-(7-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-4-piperidil]-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (104 mg) como un aceite amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00916] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,394 min, m/z = 633,4 [M + H^+]

[00917] A una solución de 1-[1-[1-(7-azaspiro[3.5]nonan-2-il)-4-piperidil]-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (104 mg) en N-metilpirrolidona (5 ml) se agregaron DIPEA (424 mg, 3,29 mmol, 572,53 µl, 20,0 eq.) y 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (64 mg, 164,35 µmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en N_2. La mezcla se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con

salmuera (100 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, diclorometano: metanol = 10:1). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 de 150 × 25 mm × 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 28 %-58 % de B durante 10 min) para obtener el compuesto deseado. Luego se liofilizó. Se obtuvo el compuesto 6-[2-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (34 mg, 34,94 µmol, 21,26 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[00918] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,96 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,41 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,07-6,95 (m, 3H), 6,93-6,83 (m, 2H), 6,70-6,36 (m, 1H), 4,37-4,29 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,82-3,73 (m, 3H), 3,73-3,59 (m, 4H), 3,16-2,97 (m, 2H), 2,92-2,71 (m, 5H), 2,35-2,21 (m, 9H), 2,10-2,05 (m, 4H), 2,03-1,91 (m, 3H), 1,86-1,71 (m, 10H), 1,51-1,42 (m, 2H)

[00919] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 2,526 min, m/z = 987,5 [$M + H^+$]

[00920] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el ejemplo 32.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR ($CDCl_3$)**	**LC-MS [$M + H^+$]**
185	6-[7-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 7,96 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,58 - 7,50 (m, 2 H), 7,42 - 7,38 (m, 1 H), 7,06 - 6,97 (m, 2 H), 6,88 - 6,82 (m, 2 H), 6,70 - 6,31 (m, 2 H), 4,37 - 4,28 (m, 1 H), 4,23 (s, 1 H), 4,11 (s, 1 H), 4,08 - 4,00 (m, 1 H), 3,97 - 3,93 (m, 3 H), 3,92 - 3,83 (m, 6 H), 3,77 - 3,65 (m, 3 H), 3,13 - 3,03 (m, 2 H), 2,90 -	987,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
		2,71 (m, 4 H), 2,40 - 2,14 (m, 10 H), 2,11 - 2,02 (m, 6 H), 1,97 - 1,84 (m, 4 H), 1,73 - 1,63 (m, 3 H), 1,53 - 1,29 (m, 5 H)	
186	rac-6-(4-(5-acetil-3-(7-(difluorometil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-[1,4'-bipiperidin]-1'-il)-N-((1r,4r)-4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil)piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d_6): δ = 8,59 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,90 - 7,78 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 2H), 7,17 - 7,07 (m, 2H), 6,96 - 6,62 (m, 2H), 4,62 - 4,42 (m, 3H), 4,16 (br s, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,05 - 3,96 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,69 (br d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 3,05 - 2,92 (m, 4H), 2,89 - 2,78 (m, 4H), 2,74 - 2,65 (m, 2H), 2,36 - 2,26 (m, 2H), 2,14 - 2,06 (m, 4H), 1,98 - 1,82 (m, 10H), 1,75 - 1,57 (m, 3H), 1,56 - 1,43 (m, 4H)	947,4
196	6-[4-[9-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-	δ = 8,02-7,99 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 7,90-7,88 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,59-7,54 (m, 2 H), 7,42-	1015,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
	c]piridin-1-il]-3-azaspiro[5.5]undecan-3-il]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	7,41 (d, *J*=6,8 Hz, 1 H), 7,06-6,99 (m, 3 H), 6,90-6,80 (m, 2 H), 6,55-6,41 (m, 1 H), 4,61-4,58 (m, 2 H), 4,27-4,25 (m, 1H), 4,25-4,23 (m, 2H), 4,14-4,10 (m, 1 H), 3,97 (s, 3H), 3,91-3,74 (m, 2 H), 3,72-3,71 (m, 3 H), 3,07-2,89 (m, 2H), 2,89-2,85 (m, 2 H), 2,80-2,75 (m, 1 H), 2,74-2,69 (m, 5 H), 2,25-2,20 (m, 6 H), 2,15-2,05 (m, 7 H), 1,95-1,75 (m, 8 H), 1,65-1,63 (m, 2 H), 1,62-1,41 (m, 5H), 1,27-1,25 (m, 2 H).	
197	6-[3-[9-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-3-azaspiro[5.5]undecan-3-il]azetidin-1-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 7,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,41 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,07 - 6,97 (m, 2H), 6,93 - 6,82 (m, 2H), 6,68 - 6,36 (m, 2H), 4,40 - 4,19 (m, 4H), 4,17 - 4,00 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,92 - 3,82 (m, 2H), 3,80 - 3,64 (m, 3H), 3,54 - 3,35 (m, 1H), 2,95 -	987,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
		2,84 (m, 2H), 2,83 - 2,68 (m, 2H), 2,41 (s, 4H), 2,27 - 2,14 (m, 6H), 2,14 - 1,96 (m, 6H), 1,93 - 1,75 (m, 6H), 1,56 - 1,43 (m, 4H), 1,42 - 1,05 (m, 3H)	
206	6-[3-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]azetidin-1-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(CD_3OD) δ = 7,93 (*d*, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 7,06 - 7,02 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,71 - 6,40 (m, 1H), 4,66 - 4,44 (m, 2H), 4,36 - 4,27 (m, 2H), 4,26 - 4,13 (m, 3H), 4,13 - 4,04 (m, 2H), 4,01 - 3,86 (m, 5H), 3,82 (br t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,72 - 3,60 (m, 2H), 3,57 - 3,45 (m, 1H), 3,16 - 3,01 (m, 2H), 2,97 - 2,80 (m, 4H), 2,33 - 2,14 (m, 8H), 2,12 - 1,98 (m, 7H), 1,73 - 1,53 (m, 4H)	919,4
238	6-[4-[7-[5-acetil-3-[7-	δ =8,02 - 7,94 (m, 1H),	987,7

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
	(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,07 - 6,94 (m, 3H), 6,92 - 6,83 (m, 2H), 6,68 - 6,37 (m, 1H), 4,82 - 4,68 (m, 1H), 4,46 - 4,23 (m, 4H), 4,15 - 4,02 (m, 2H), 3,99 - 3,86 (m, 5H), 3,74 - 3,66 (m, 3H), 3,30 - 3,16 (m, 4H), 2,93 - 2,83 (m, 2H), 2,80 - 2,68 (m, 2H), 2,66 - 2,47 (m, 1H), 2,22 - 2,16 (m, 4H), 2,10 - 2,04 (m, 4H), 2,01 - 1,95 (m, 2H), 1,92 - 1,87 (m, 4H), 1,71 - 1,62 (m, 8H), 1,52 - 1,44 (m, 4H)	
239	6-[4-[2-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,48 (s, 1H), 7,99 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67-7,49 (m, 2H), 7,41 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,07-6,90 (m, 4H), 6,86 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,69-6,35 (m, 1H), 4,70-4,48 (m, 3H), 4,43-4,30 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,13-4,03 (m,	987,7

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
		2H), 3,95 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,88 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,83-3,55 (m, 3H), 3,05 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,94-2,83 (m, 3H), 2,80-2,67 (m, 4H), 2,63 (s, 2H), 2,51-2,43 (m, 2H), 2,33 (t, J = 10,1 Hz, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,12-2,04 (m, 7H), 1,86 (d, J = 4,9 Hz, 4H), 1,77-1,62 (m, 4H), 1,52-1,40 (m, 2H)	
262	6-[3-[8-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-azaspiro[4.5]decan-2-il]azetidin-1-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d_6) δ = 8,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,16 - 8,13 (m, 1H), 7,94 - 7,79 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 6,96 - 6,62 (m, 3H), 4,59 - 4,49 (m, 1H), 4,25 - 4,13 (m, 4H), 4,07 - 3,96 (m, 3H), 3,91 - 3,81 (m, 4H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 3,63 - 3,49 (m, 3H), 2,89 - 2,71 (m, 4H), 2,58 (br s, 2H), 2,16 - 2,06 (m, 4H), 2,02 - 1,86 (m, 6H), 1,86 - 1,70 (m, 6H), 1,69 - 1,57 (m, 4H),	973,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
		1,56 - 1,45 (m, 4H)	
263	6-[3-[8-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-azaspiro[4.5]decan-2-il]azetidin-1-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d_6) δ = 8,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 6,96 - 6,63 (m, 3H), 4,60 - 4,48 (m, 1H), 4,24 - 4,11 (m, 4H), 4,06 - 3,94 (m, 3H), 3,91 - 3,82 (m, 4H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,63 - 3,54 (m, 2H), 3,48 (br d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,89 - 2,71 (m, 4H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,40 - 2,30 (m, 2H), 2,16 - 2,05 (m, 4H), 2,01 - 1,85 (m, 7H), 1,83 - 1,76 (m, 2H), 1,74 - 1,58 (m, 6H), 1,57 - 1,46 (m, 4H).	973,6
264	6-[8-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-azaspiro[4.5]decan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d_6) δ = 8,52 - 8,43 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 2H), 7,00 (br d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,95 - 6,63 (m,	918,7

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
		2H), 4,60 - 4,50 (m, 1H), 4,23 - 4,06 (m, 3H), 3,92 - 3,81 (m, 4H), 3,79 - 3,68 (m, 2H), 3,65 - 3,56 (m, 4H), 3,53 (br d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,92 - 2,72 (m, 4H), 2,17 - 2,05 (m, 4H), 2,03 - 1,83 (m, 12H), 1,77 (br d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,67 - 1,45 (m, 6H).	
265	6-[8-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-azaspiro[4.5]decan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d_6) δ = 8,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 6,93 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,89 - 6,60 (m, 2H), 4,59 - 4,47 (m, 1H), 4,21 - 4,03 (m, 3H), 3,87 (s, 4H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,66 - 3,55 (m, 4H), 2,89 - 2,72 (m, 4H), 2,13 - 2,06 (m, 4H), 2,04 - 1,95 (m, 7H), 1,95 - 1,81 (m, 5H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,70 - 1,59 (m, 4H), 1,57 - 1,47 (m, 2H), 1,23 (s, 1H).	918,8
267	6-[9-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-	δ = 7,95 (d, J = 9,6 Hz,	932,6

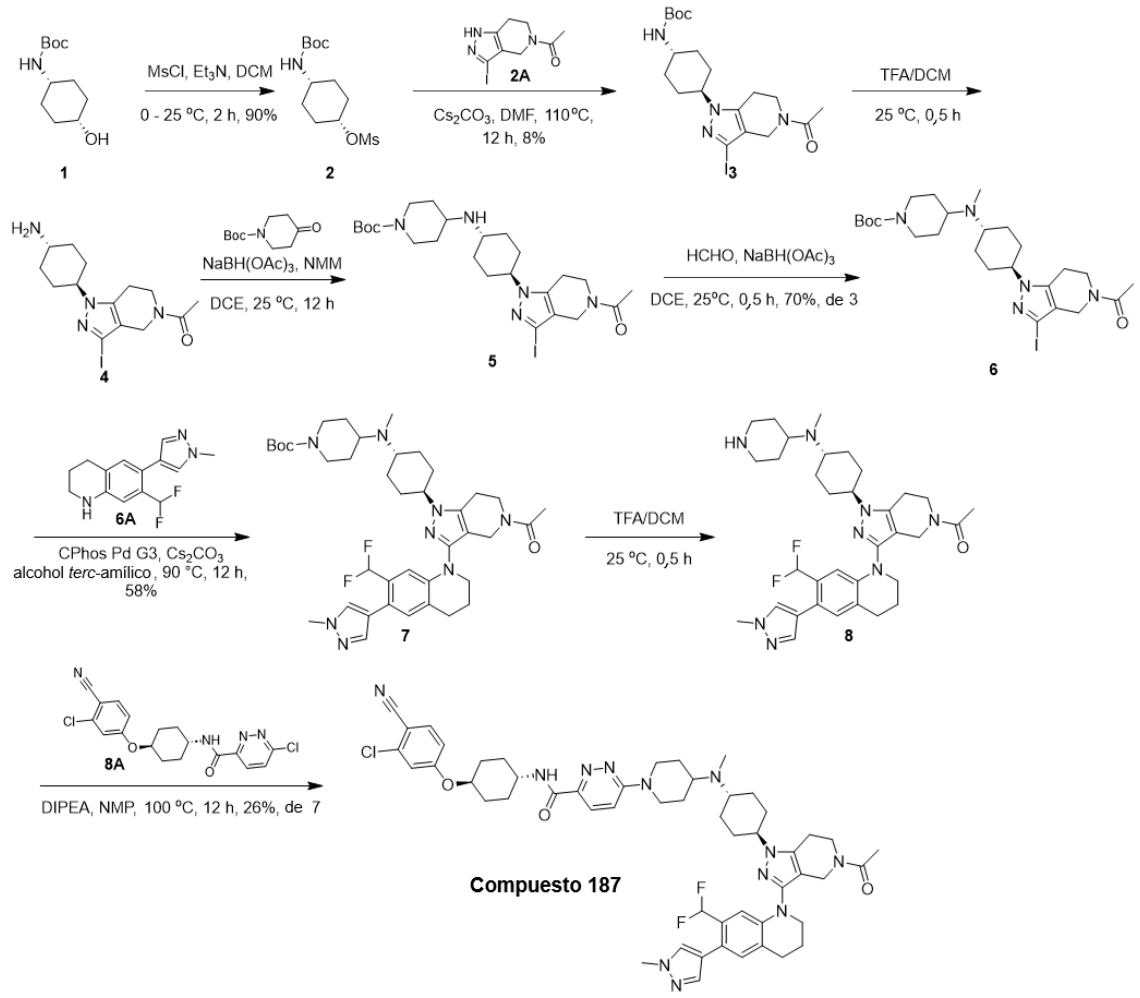
Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
	6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-azaspiro[5.5]undecan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 2H), 7,40 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,05 - 6,94 (m, 3H), 6,92 - 6,83 (m, 2H), 6,69 - 6,33 (m, 1H), 4,32 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,13 - 4,03 (m, 2H), 3,95 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,92 - 3,85 (m, 2H), 3,78 - 3,66 (m, 5H), 3,61 (br d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,86 (td, J = 6,0, 12,0 Hz, 2H), 2,80 - 2,68 (m, 2H), 2,25 - 2,01 (m, 12H), 1,81 - 1,62 (m, 9H), 1,50 - 1,32 (m, 4H)	
268	6-[3-[9-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4Hpirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-azaspiro[5.5]undecan-2-il]azetidin-1-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 - 7,77 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,15 – 7,12 (m, 2H), 6,92 – 6,80 (m, 3H), 4,55-4,53 (m, 1H), 4,25 – 4,20 (m, 4H), 4,16-4,13 (m, 1H), 3,90 – 3,87 (m, 6H), 3,74 – 3,70 (m, 2H), 3,61 – 3,60 (m, 2H), 2,86 – 2,85 (m, 4H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,08 – 2,00	987,3

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
		(m, 4H), 1,90 – 1,88 (m, 4H), 1,58 – 1,57 (m, 6H), 1,55 – 1,52 (m, 10H), 1,25-1,23 (m, 5H).	
269	6-[3-[9-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4Hpirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-2-azaspiro[5.5]undecan-2-il]azetidin-1-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,20 - 7,05 (m, 2H), 6,95 - 6,62 (m, 3H), 4,62 - 4,48 (m, 1H), 4,44 - 4,26 (m, 4H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 4,03 - 3,90 (m, 6H), 3,85 - 3,70 (m, 2H), 3,64 - 3,52 (m, 2H), 3,38 (s, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,32 - 3,27 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,30 - 2,23 (m, 1H), 2,17 - 1,86 (m, 14H), 1,77 - 1,60 (m, 6H), 1,56 - 1,45 (m, 5H), 1,32 - 1,18 (m, 2H)	987,7
296	6-[7-[4-[5-acetil-3-[7-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il]-N-[4-(4-ciano-3-metoxifenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d_6) δ = 8,59 - 8,46 (m, 1H), 8,27 - 8,24 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,03 - 6,94 (m, 1H), 6,91 - 6,78 (m, 1H), 6,77 - 6,65 (m,	947,9

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
		2H), 6,38 - 6,25 (m, 1H), 4,58 - 4,39 (m, 1H), 4,18 - 4,05 (m, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,92 - 3,81 (m, 9H), 3,80 - 3,67 (m, 4H), 3,57 - 3,50 (m, 2H), 2,98 - 2,89 (m, 2H), 2,86 - 2,69 (m, 4H), 2,35 - 2,25 (m, 3H), 2,17 - 2,05 (m, 7H), 2,01 - 1,82 (m, 11H), 1,74 - 1,68 (m, 2H), 1,66 - 1,46 (m, 6H), 1,41 - 1,28 (m, 2H).	
298	6-[7-[4-[5-acetil-3-[7-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il]-N-[4-(4-ciano-3-metilfenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d_6): δ = 8,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 6,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,35 - 6,28 (m, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 2H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,84 (s, 6H), 3,79 - 3,67 (m, 4H), 3,56 - 3,51 (m, 2H), 2,98 - 2,90 (m, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,35	931,9

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
		- 2,26 (m, 3H), 2,18 - 2,14 (m, 3H), 2,10 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,06 (s, 2H), 2,01 - 1,82 (m, 11H), 1,75 - 1,59 (m, 4H), 1,58 - 1,47 (m, 4H), 1,40 - 1,28 (m, 2H)	
300	6-[7-[4-[5-acetil-3-[7-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d_6): δ = 8,58 - 8,49 (m, 1H), 7,84 - 7,73 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 1H), 6,83 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,34 - 6,29 (m, 1H), 4,56 - 4,44 (m, 1H), 4,16 - 4,02 (m, 2H), 4,01 - 3,92 (m, 1H), 3,84 (s, 6H), 3,79 - 3,68 (m, 4H), 3,56 - 3,51 (m, 2H), 2,97 - 2,90 (m, 2H), 2,86 - 2,70 (m, 4H), 2,35 - 2,27 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,07 (s, 2H), 2,02 - 1,88 (m, 9H), 1,87 - 1,81 (m, 2H), 1,71 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,66 - 1,48 (m, 6H), 1,41 - 1,27 (m, 2H).	965,7

[00921] **Ejemplo 33:** Síntesis de 6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]-metil-amino]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**compuesto 187**)



[00922] La síntesis de **6A** se informó en WO2016/86200, 2016, A1.

[00923] La síntesis de **8A** se informó en WO2021/231174, 2021, A1.

[00924] A una solución de N-(4-hidroxiciclohexil)carbamato de *ter*-butilo (15,00 g, 69,67 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (150 ml) se agregaron Et_3N (21,15 g, 209,02 mmol, 29,09 ml, 3,0 eq.) y MsCl (8,94 g, 78,04 mmol, 6,04 ml, 1,12 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h en N_2. Luego, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 10: 1 a 1: 1). Se obtuvo el compuesto [4-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclohexil] metanosulfonato (18,60 g, 63,40 mmol, 9 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[00925] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4,90-4,82 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,00 (s, 3H),

1,85-1,78 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,68 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 1,60-1,53 (m, 2H), 1,42 (s, 9H)

[00926] A una solución de 1-(3-yodo-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etanona (5,00 g, 17,18 mmol, 1,0 eq.) en DMF (60 ml) se agregaron Cs_2CO_3 (11,19 g, 34,35 mmol, 2,0 eq.) y metanosulfonato de [4-(*ter*-butoxicarbonilamino)ciclohexilo] (7,56 g, 25,77 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (500 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 ml × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-30 % de metanol en diclorometano). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Ultimate XB-CN de 250 × 70 × 10 um; fase móvil: [heptano-EtOH (0,1 % de NH_3H_2O)]; % de B: 23 %, modo de elución isocrática) para obtener el compuesto deseado. Se obtuvo el compuesto N-[4-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexil]carbamato de *ter*-butilo (685 mg, 1,40 mmol, 17 % de rendimiento) como un sólido marrón.

[00927] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4,47-4,36 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,87 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,70 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,80-2,59 (m, 3H), 2,13-2,00 (m, 3H), 1,98-1,85 (m, 3H), 1,44 (s, 11H)

[00928] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,497 min, m/z = 489,1 [M + H^+]

[00929] A una solución de N-[4-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexil]carbamato de *ter*-butilo (685 mg, 1,40 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (3 ml) se agregó ácido trifluoroacético (4,61 g, 40,39 mmol, 3 ml, 28,79 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto. Se obtuvo el compuesto 1-[1-(4-aminociclohexil)-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (544 mg) como un aceite amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00930] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,340 min, m/z = 389,0 [M + H^+]

[00931] A una solución de 1-[1-(4-aminociclohexil)-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (544 mg) y NMM (1,42 g, 14,01 mmol, 1,54 ml, 10,0 eq.) en DCE (8 ml) se agregó 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (558 mg, 2,80 mmol, 2,0 eq.) y $NaBH(OAc)_3$ (890 mg, 4,20 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (80 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo el compuesto 4-[[4-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexil]amino]piperidina-1-

carboxilato de ter-butilo (800 mg) como un aceite amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa.

[00932] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,346 min, m/z = 572,1 [M + H^+]

[00933] A una solución de 4-[[4-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexil]amino]piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (800 mg) en DCE (10 ml) se agregaron HCHO (568 mg, 7,00 mmol, 521,17 µl, 37 % de pureza, 5,0 eq.) y $NaBH(OAc)_3$ (890 mg, 4,20 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (80 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 % - 10 % de metanol en diclorometano). Se obtuvo el compuesto 4-[[4-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexil]-metil-amino]piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (574 mg, 980,33 µmol, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[00934] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4,22-4,44 (m, 2H), 3,94-4,22 (m, 2H), 3,65-3,91 (m, 3H), 2,55-2,83 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,17-2,23 (m, 3H), 2,02-2,13 (m, 2H), 1,96 (br d, *J* = 9,3 Hz, 4H), 1,73 (br d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 1,40-1,56 ppm (m, 13H)

[00935] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,436 min, m/z = 586,2 [M + H^+]

[00936] A una solución de 7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (120 mg, 455,78 µmol, 1,0 eq.) y 4-[[4-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexil]-metil-amino]piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (293 mg, 501,36 µmol, 1,1 eq.) en alcohol *ter*-amílico (6 ml) se agregó Cs_2CO_3 (445 mg, 1,37 mmol, 3,0 eq.) y Cphos Pd G_3 (36 mg, 45,58 µmol, 0,1 eq.). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en N_2. La mezcla se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, diclorometano: metanol = 10:1). Se obtuvo el compuesto 4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]-metil-amino]piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (193 mg, 267,72 µmol, 58 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[00937] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,53 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,06-6,96 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,67-6,36 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,95 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 3,92-3,86 (m, 2H), 3,77-3,67 (m, 3H), 2,90-2,69 (m, 8H), 2,30 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 2,16 (s, 2H), 2,11-2,00 (m, 9H), 1,89-1,83 (m, 4H), 1,46 (s, 10H),

1,34-1,23 (m, 2H)

[00938] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,473 min, m/z = 721,5 [M + H^+]

[00939] A una solución de 4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]-metil-amino]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (97 mg, 134,56 µmol, 1,0 eq.) en diclorometano (3 ml) se agregó ácido trifluoroacético (4,61 g, 40,39 mmol, 3 ml, 300,1 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto. Se obtuvo el compuesto 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-[4-[metil(4-piperidil)amino]ciclohexil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (83 mg) como un aceite amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00940] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,405 min, m/z = 621,4 [M + H^+]

[00941] A una solución de 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-[4-[metil(4-piperidil)amino]ciclohexil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (83 mg) en NMP (3 ml) se agregó DIPEA (345 mg, 2,67 mmol, 465,76 µl, 20,0 eq.) y 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (78 mg, 200,56 µmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, diclorometano: metanol = 10:1). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Unisil 3-100 C18 Ultra de 150 × 50 mm × 3 um; fase móvil: [agua (FA) - ACN]; gradiente: 28 %-58 % de B durante 10 min) para obtener el compuesto deseado. Luego se liofilizó. Se obtuvo el compuesto 6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]-metil-amino]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (35,64 mg, 35,85 µmol, 26 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

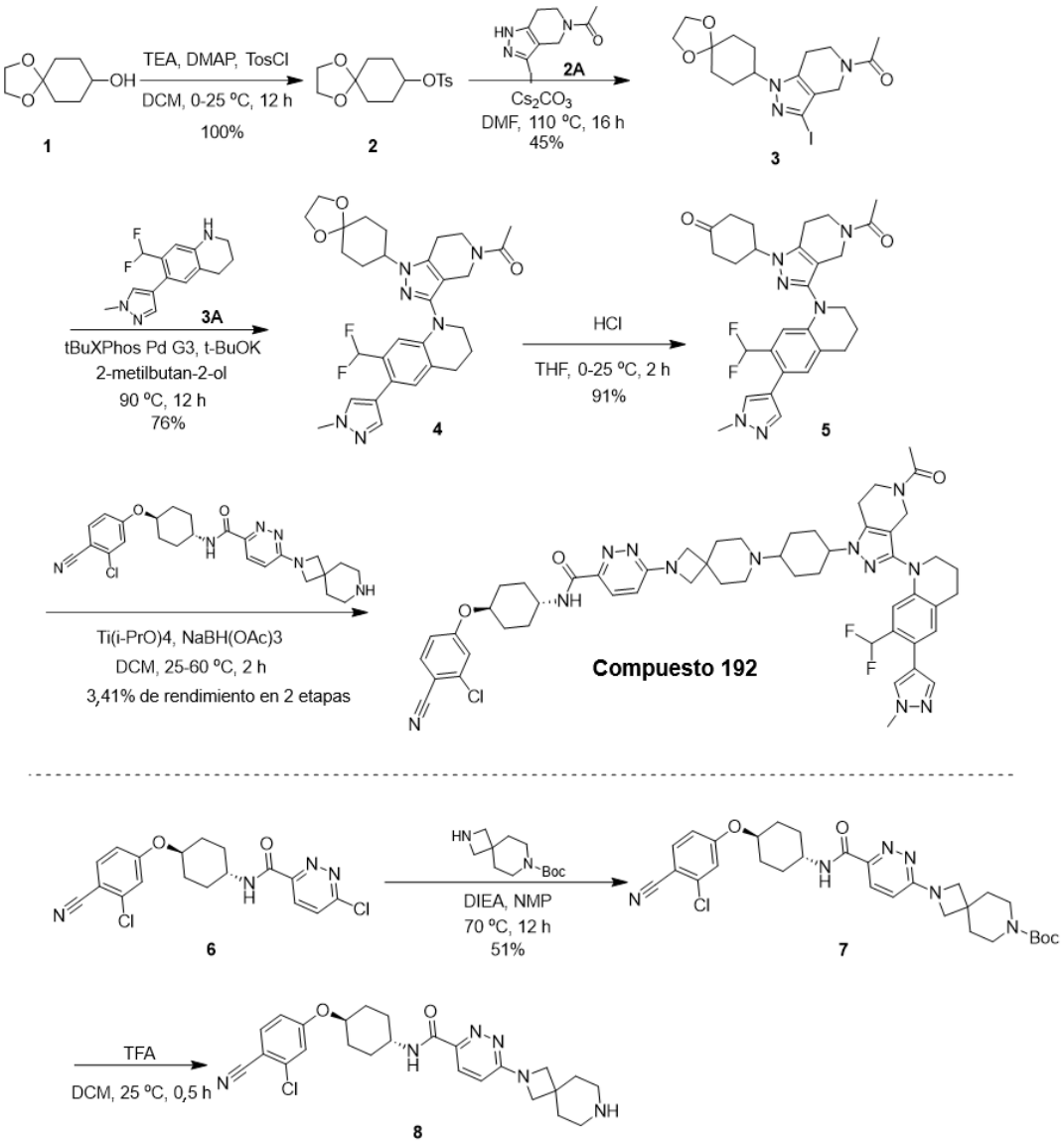
[00942] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,00 (dd, J = 9,5, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,41 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,07-6,97 (m, 3H), 6,90-6,82 (m, 2H), 6,69-6,35 (m, 1H), 4,55 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 4,44-4,14 (m, 2H), 4,14-4,04 (m, 2H), 3,97-3,86 (m, 5H), 3,81-3,63 (m, 3H), 3,08 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 3,03-2,91 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,83-2,65 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,27-2,12 (m, 6H), 2,05 (s, 6H), 2,02-1,94 (m, 4H), 1,75-1,63 (m, 5H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,53-1,44 (m, 2H)

[00943] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 2,545 min, m/z = 975,5 [M + H^+]

[00944] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el ejemplo 33.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR ($CDCl_3$)**	**LC-MS [M + H^+]**
189	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]-metil-amino]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 7,97 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 2H), 7,40 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,07 - 6,95 (m, 3H), 6,92 - 6,83 (m, 2H), 6,71 - 6,35 (m, 1H), 4,57 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 4,39 - 4,25 (m, 2H), 4,18 - 4,03 (m, 3H), 3,96 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 3,90 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,80 - 3,66 (m, 3H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 2,98 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 2,92 - 2,78 (m, 4H), 2,75 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,29 - 2,15 (m, 12H), 2,11 - 2,02 (m, 4H), 1,92 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,82 - 1,60 (m, 8H), 1,53 - 1,40 (m, 2H)	975,6

[00945] **Ejemplo 34:** Síntesis de 6-[7-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**compuesto 192**)



[00946] La síntesis de **2A** se informó en Journal of Medicinal Chemistry, 2024, vol. 67, N.° 7, págs. 5275 – 5304.

[00947] La síntesis de **3A** se informó en WO2016/86200, 2016, A1.

[00948] La síntesis de **6** se informó en WO2021/231174, 2021, A1.

[00949] A una solución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (10,00 g, 63 mmol, 1,0 *eq.*) en DCM (100 ml) se agregaron TEA (19,20 g, 190 mmol, 26,40 ml, 3,0 *eq.*) y DMAP (772 mg, 6 mmol, 0,1 *eq.*) y TosCl (24,10 g, 126 mmol, 2,0 *eq.*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se filtró y se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 50:1 a 15:1). Se obtuvo el compuesto 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il 4-metilbencenosulfonato (19,70 g, 63 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido

amarillo.

[00950] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,76 - 7,69 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,62 - 4,53 (m, 1H), 3,90 - 3,78 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,87 - 1,67 (m, 6H), 1,53 - 1,42 (m, 2H).

[00951] Una mezcla de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il 4-metilbencenosulfonato (8,10 g, 26 mmol, 1,5 *eq.*), 1-(3-yodo-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etanona (5,00 g, 17 mmol, 1,0 *eq.*), Cs_2CO_3 (16,80 g, 52 mmol, 3,0 *eq.*) en DMF (50 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Ultimate XB-NH2 de 250*50*10 um; fase móvil: [hexano-EtOH]; gradiente: 10 %-50 % de B durante 15 min). Se obtuvo el compuesto 1-[1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (3,30 g, 8 mmol, 45 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[00952] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4,39 - 4,16 (m, 2H), 4,02 - 3,87 (m, 5H), 3,85 - 3,59 (m, 2H), 2,75 - 2,58 (m, 2H), 2,28 - 2,09 (m, 5H), 1,83 (d, J = 9,6 Hz, 4H), 1,66 - 1,61 (m, 1H), 1,58 (s, 1H).

[00953] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,523 min, m/z = 432,0 [M + H^+]

[00954] Una mezcla de 1-[1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (1,00 g, 2 mmol, 1,0 *eq.*), 7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (794 mg, 3 mmol, 1,3 *eq.*), tBuXPhos Pd G3 (276 mg, 348 µmol, 0,15 *eq.*) y t-BuOK (1M, 4,60 ml, 2,0 *eq.*) en 2-metilbutan-2-ol (20 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1 a 0:1). Se obtuvo el compuesto 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (1,00 g, 2 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[00955] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 22,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,65 - 6,27 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,99 - 3,74 (m, 10H), 3,73 - 3,58 (m, 3H), 2,87 - 2,62 (m, 4H), 2,29 - 2,13 (m, 2H),

2,04 - 1,94 (m, 4H), 1,79 - 1,52 (m, 6H)

[00956] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,534 min, m/z = 567,3 [M + H^+]

[00957] A una solución de 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (950 mg, 2 mmol, 1,0 *eq.*) en THF (10 ml) se agregó HCl (4 M, 10 ml, 23,9 *eq.*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (30 ml* 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, éter de petróleo : acetato de etilo = 0:1) Se obtuvo el compuesto 4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexanona (800 mg, 2 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[00958] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,52 - 7,41 (m, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 1H), 6,96 (d, J = 21,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,66 - 6,27 (m, 1H), 4,43 - 4,27 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 4H), 3,71 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,67 - 3,58 (m, 2H), 2,87 - 2,55 (m, 6H), 2,50 - 2,31 (m, 4H), 2,26 - 2,13 (m, 2H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,98 (s, 1H), 1,62 (s, 3H)

[00959] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,509 min, m/z = 523,3 [M + H^+]

[00960] Una mezcla de 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazine-3-carboxamida (200 mg, 511 µmol, 1,0 *eq.*), 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *ter*-butilo (139 mg, 613 µmol, 1,2 *eq.*), DPIEA (198 mg, 2 mmol, 267 µl, 3,0 *eq.*) en NMP (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para obtener un residuo. El producto crudo se trituró con acetato de etilo (6 ml) a 25 °C durante 60 min. Se obtuvo el compuesto 2-[6-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]piridazin-3-il]-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *ter*-butilo (150 mg, 258 µmol, 51 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[00961] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,61 - 4,42 (m, 1H), 3,87 (s, 5H), 3,33 (s, 4H), 2,11 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 1,98 - 1,83 (m, 2H), 1,78 - 1,47 (m, 8H), 1,41 (s, 9H).

[00962] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 0,600 min, m/z =581,2 [M + H^+]

[00963] A una solución de 2-[6-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]piridazin-3-il]-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de

ter-butilo (150 mg, 258 µmol, 1,0 *eq.*) en DCM (1,5 ml) se agregó TFA (768 mg, 7 mmol, 0,5 ml, 26,0 *eq.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (10 ml * 5). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. Se obtuvo el compuesto N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)piridazina-3-carboxamida (124 mg) como un sólido amarillo y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00964] ***LC-MS:*** MS (ESI^+): t_R = 0,503 min, m/z = 481,1 [M + H^+]

[00965] A una solución de 4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexanona (135 mg, 258 µmol, 1,0 *eq.*) y N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il)piridazina-3-carboxamida (124 mg) en DCM (3,0 ml) se agregó $Ti(i\text{-}PrO)_4$ (147 mg, 516 µmol, 152 µl, 2,0 *eq.*) a 25 °C durante 1 h, y se agregó $NaBH(OAc)_3$ (273 mg, 1 mmol, 5,0 *eq.*) a la mezcla. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (4 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml ×3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters xbridge de 150 × 25 mm × 10 um; fase móvil: [agua(NH_4HCO_3)-ACN]; gradiente: 54 %-74 % de B durante 8 min). Se obtuvo el compuesto 6-[7-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (8,96 mg, 8,80 µmol, 3,41 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido blanco.

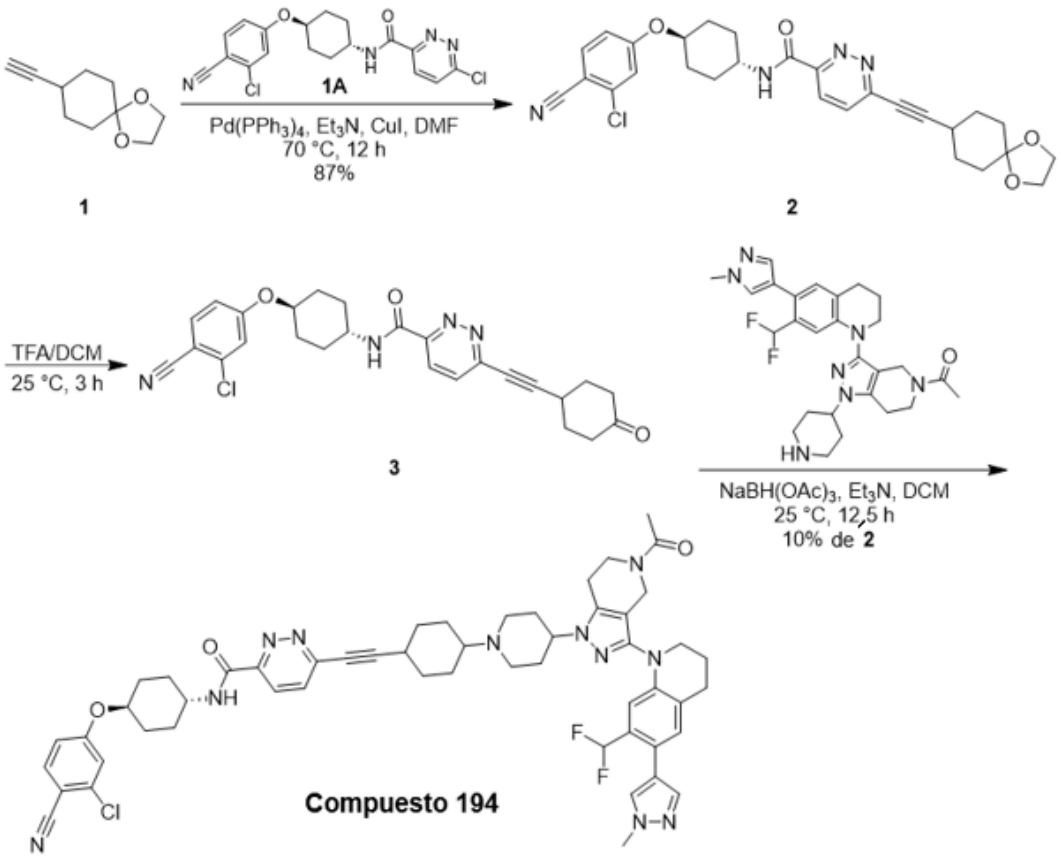
[00966] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,02 - 6,91 (m, 2H), 6,87 - 6,76 (m, 2H), 6,64 - 6,29 (m, 2H), 4,36 - 4,14 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,01 - 3,95 (m, 1H), 3,88 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,83 (s, 5H), 3,73 - 3,59 (m, 3H), 2,89 - 2,76 (m, 2H), 2,76 - 2,64 (m, 2H), 2,59 - 2,35 (m, 3H), 2,30 - 2,06 (m, 11H), 2,05 - 1,95 (m, 4H), 1,92 - 1,80 (m, 4H), 1,61 - 1,33 (m, 6H), 1,29 - 1,16 (m, 2H).

[00967] **LC-MS**: MS (ESI^+): t_R = 2,870 min, m/z = 987,7 [M + H^+]

[00968] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el ejemplo 34.

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
250	6-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]piperazin-1-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 7,92 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 7,01 - 6,74 (m, 5H), 6,64 - 6,24 (m, 1H), 4,34 - 4,14 (m, 2H), 4,12 - 3,94 (m, 3H), 3,92 - 3,79 (m, 4H), 3,73 (br s, 4H), 3,69 - 3,60 (m, 3H), 2,88 - 2,72 (m, 3H), 2,72 - 2,54 (m, 5H), 2,37 - 2,20 (m, 3H), 2,16 - 2,07 (m, 6H), 2,05 - 1,93 (m, 4H), 1,75 - 1,65 (m, 2H), 1,65 - 1,56 (m, 2H), 1,52 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 1,46 - 1,32 (m, 2H), 1,31 - 1,13 (m, 1H).	947,5

[00969] Ejemplo 35: Síntesis de 6-[2-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]ciclohexil]etinil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**compuesto 194**)



[00970] La síntesis de **1** se informó en JP5806438, 2015, B1

[00971] La síntesis de **1A** se informó en European Journal of Medicinal Chemistry, 2024, vol. 271, art. N.° 116400.

[00972] A una solución de 8-etinil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (194 mg, 1,17 mmol, 3,0 eq.), 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (152 mg, 389 µmol, 1,0 eq.), Et_3N (118 mg, 1,17 mmol, 3,0 eq.), CuI (15 mg, 78 µmol, 0,2 eq.) y $Pd(PPh_3)_4$ (90 mg, 78 µmol, 0,2 eq.) en DMF (3 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de un gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo de 0 a 25 % a 50 ml/min). Se obtuvo el compuesto deseado N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[2-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)etinil]piridazina-3-carboxamida (176 mg, 338 µmol, 87 % de rendimiento) como un aceite marrón.

[00973] **LC-MS: MS (ESI$^+$):** t_R = 1,001 min, m/z = 521,3 [M + H$^+$]

[00974] A una solución de N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[2-(1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)etinil]piridazina-3-carboxamida (236 mg, 453 µmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se agregó TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 29,7 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. Se obtuvo el compuesto N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[2-(4-oxociclohexil)etinil]piridazina-3-carboxamida (216 mg) como un aceite amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00975] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 0,895 min, m/z = 477,2 [M + H$^+$]

[00976] A una solución de N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-[2-(4-oxociclohexil)etinil]piridazina-3-carboxamida (216 mg), 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (231 mg, 453 µmol, 1,0 eq.) en DCM (5 ml) se agregó Et_3N (458 mg, 4,53 mmol, 10,0 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. Luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (480 mg, 2,26 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de DCM, y luego se lavó con agua (20 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condición FA; columna: Phenomenex luna C18 de 150 × 25 mm × 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 30 %-60 % de B durante 10 min). Se obtuvo el compuesto deseado 6-[2-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]ciclohexil]etinil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (44,04 mg, 43,97 µmol, 10 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido amarillo.

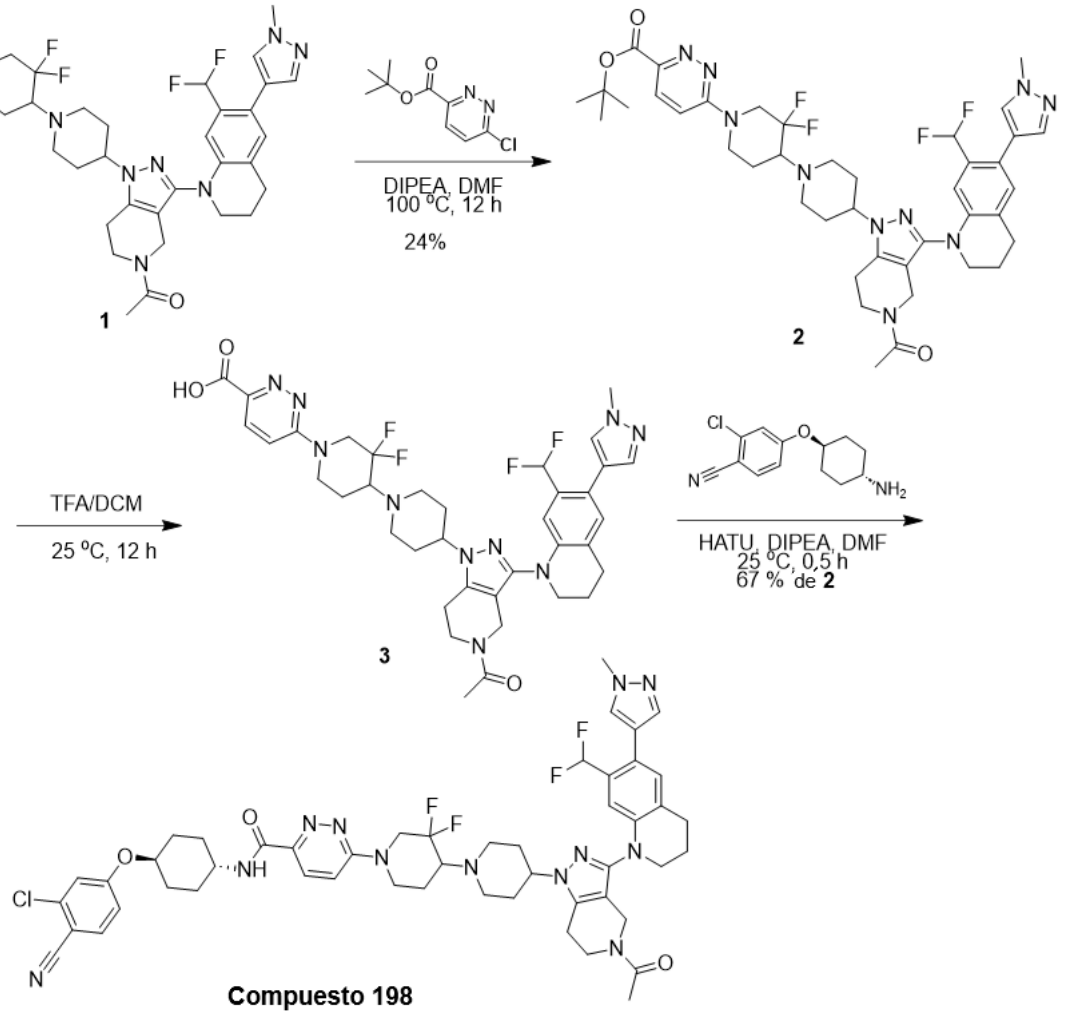
[00977] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,56 (s, 1H), 8,21 - 8,25 (m, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,10 - 6,98 (m, 2H), 6,94 - 6,82 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,39 - 4,30 (m, 1H), 4,29 - 4,08 (m, 3H), 4,01 - 3,87 (m, 5H), 3,75 - 3,67 (m, 3H), 3,21 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 3,11 - 2,71 (m, 5H), 2,63 - 2,47 (m, 3H), 2,29 - 2,16 (m, 9H), 2,13 - 1,99 (m, 9H), 1,76 - 1,62 (m, 4H), 1,60 - 1,54 (m, 2H), 1,41 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H)

[00978] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 2,317 min, m/z = 970,4 [M + H$^+$]

[00979] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el ejemplo 35.

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
195	6-[2-[3-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]ciclobutil]etinil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,28 - 8,20 (m, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 1H), 7,78 - 7,62 (m, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,13 - 6,81 (m, 4H), 6,74 - 6,34 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,25 - 4,01 (m, 2H), 3,99 - 3,88 (m, 4H), 3,81 - 3,58 (m, 3H), 3,56 - 3,24 (m, 3H), 3,14 - 3,00 (m, 1H), 2,98 - 2,83 (m, 3H), 2,81 - 2,59 (m, 5H), 2,27 - 2,12 (m, 7H), 2,11 - 1,94 (m, 5H), 1,74 - 1,60 (m, 8H)	942,4

[00980] Ejemplo 36: Síntesis de 6-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-3,3-difluoro-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**compuesto 198**)



Compuesto 198

[00981] Una mezcla de 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-[1-(3,3-difluoro-4-piperidil)-4-piperidil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (80 mg, 127 µmol, 1,0 *eq.*), 6-cloropiridazina-3-carboxilato de *ter*-butilo (33 mg, 153 µmol, 1,2 *eq.*), DIPEA (49 mg, 382 µmol, 66 µl, 3,0 *eq.*) en DMF (2 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con salmuera (10 ml × 3), se secó, se filtró y se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo:metanol = 10:1) para obtener el producto deseado 6-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-3,3-difluoro-1-piperidil]piridazina-3-carboxilato de *ter*-butilo (25 mg, 31 µmol, 24 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[00982] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 2,000 min, m/z = 807,5 [M + H^+]

[00983] A una mezcla de 6-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-

dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-3,3-difluoro-1-piperidil]piridazina-3-carboxilato de *ter*-butilo (25 mg, 30,98 µmol, 1,0 *eq.*) en DCM (1 ml) se agregó TFA (71 mg, 620 µmol, 46 µl, 20,0 *eq.*), y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró para obtener un residuo. El residuo ácido 6-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-3,3-difluoro-1-piperidil]piridazina-3-carboxílico (25 mg) en forma de goma amarilla se utilizó directamente en la siguiente etapa.

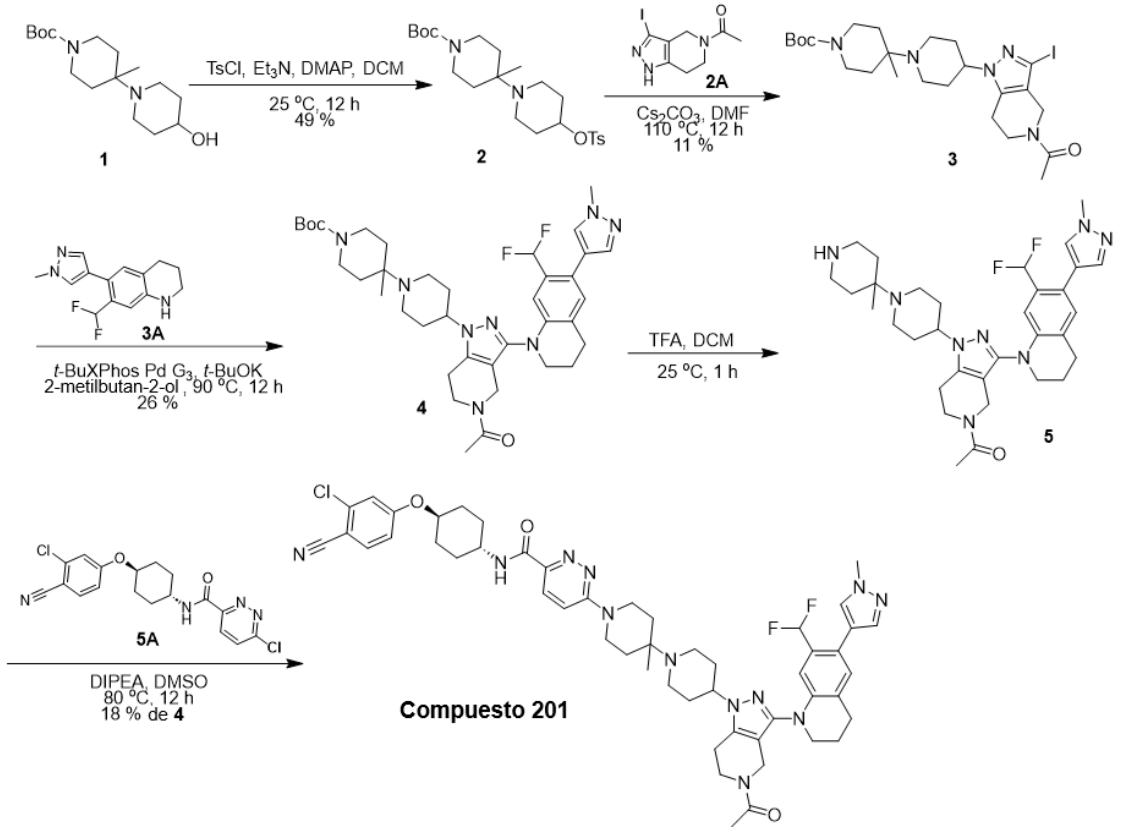
[00984] LC-MS: MS (ESI+): t_R = 0,453 min, m/z = 751,4 [M + H^+]

[00985] Una mezcla de ácido 6-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-3,3-difluoro-1-piperidil]piridazina-3-carboxílico (25 mg), 4-(4-aminociclohexoxi)-2-clorobenzonitrilo (12 mg, 33 µmol, 1,0 eq.), HATU (19 mg, 50 µmol, 1,5 eq.), DIPEA (22 mg, 166 µmol, 29 µl, 5,0 eq.) en DMF (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 de 150 × 25 mm × 10 um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 34 %-64 % de B durante 10 min) para obtener el producto deseado 6-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-3,3-difluoro-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (20,38 mg, 19,80 µmol, 67 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido amarillo.

[00986] **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,70 - 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 - 7,41 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,06 - 7,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,73 - 6,43 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,21 (m, 3H), 3,93 (m, 5H), 3,81 (m, 1H), 3,68 - 3,67 (m, 2H), 3,35 - 3,30 (m, 6H), 3,25 - 3,15 (m, 2H), 3,10 - 2,90 (m, 6H), 2,21 - 1,95 (m, 15H), 1,67 - 1,63 (m, 3H).

[00987] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R = 2,568 min, m/z = 983,6 [M + H^+].

[00988] **Ejemplo 37:** Síntesis de 6-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-4-metil-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**compuesto 201**)



[00989] La síntesis de **1** se informó en WO2006/77499, 2006, A1.

[00990] La síntesis de **2A** se informó en **Journal of Medicinal Chemistry**, **2024**, vol. 67, N.° 7, págs. 5275 – 5304.

[00991] La síntesis de **3A** se informó en **Journal of Medicinal Chemistry**, **2017**, vol. 60, N.° 22, págs. 9162 - 9183.

[00992] La síntesis de **5A** se informó en WO2021/231174, 2021, A1.

[00993] A una solución de 4-(4-hidroxi-1-piperidil)-4-metil-piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (335 mg, 1,12 mmol, 1,0 eq.) en DCM (10 ml) se agregaron Et_3N (0,34 g, 3,37 mmol, 468 µl, 3,0 eq.), DMAP (14 mg, 0,11 µmol, 0,1 eq.) y TsCl (428 mg, 2,25 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM/MeOH = 50/1 a 10/1). Se obtuvo el compuesto 4-metil-4-[4-(p-tolilsulfoniloxi)-1-piperidil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (250 mg, 552 µmol, 49 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[00994] **LC-MS:** MS (ESI^+): t_R =0,498 min, m/z = 453,3 [$M + H^+$]

[00995] Una mezcla de 4-metil-4-(4-metilsulfoniloxi-1-piperidil)piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (970 mg, 2,58 mmol, 1,5 eq.), 1-(3-yodo-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etanona (500 mg, 1,72 mmol, 1,0 eq.), Cs_2CO_3 (1,68 g, 5,15 mmol, 3 eq.)

en DMF (10 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, y luego la mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (20 ml) a 0 °C y luego se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 de 150 × 40 mm × 15 um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 10 %-40 % de B durante 10 min). Se obtuvo el compuesto 4-[4-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-1-piperidil]-4-metil-piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (150 mg, 196 µmol, 11 % de rendimiento) como un sólido incoloro.

[00996] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,464 min, m/z = 572,3 [M + H^+]

[00997] Una mezcla de 4-[4-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-1-piperidil]-4-metil-piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (150 mg, 262 µmol, 1,0 eq.), 7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (69 mg, 0,26 mol, 1,0 eq.), *t*-BuXPhos Pd G3 (42 mg, 52 µmol, 0,2 eq.), *t*-BuOK (1M, 787 µl, 3,0 eq.) en 2-metilbutan-2-ol (2 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 0/1). Se obtuvo el compuesto 4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (50 mg, 70 µmol, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[00998] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,622 min, m/z = 707,5 [M + H^+]

[00999] A una solución de 4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (50 mg, 70 µmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se agregó TFA (97 mg, 0,85 µmol, 63 µl, 12,0 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado (5 ml) a 0 °C y luego se extrajo con DCM (10 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. Se obtuvo el compuesto 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-[1-(4-metil-4-piperidil)-4-piperidil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (32 mg) como un sólido amarillo.

[001000] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,413 min, m/z = 607,5 [M + H^+]

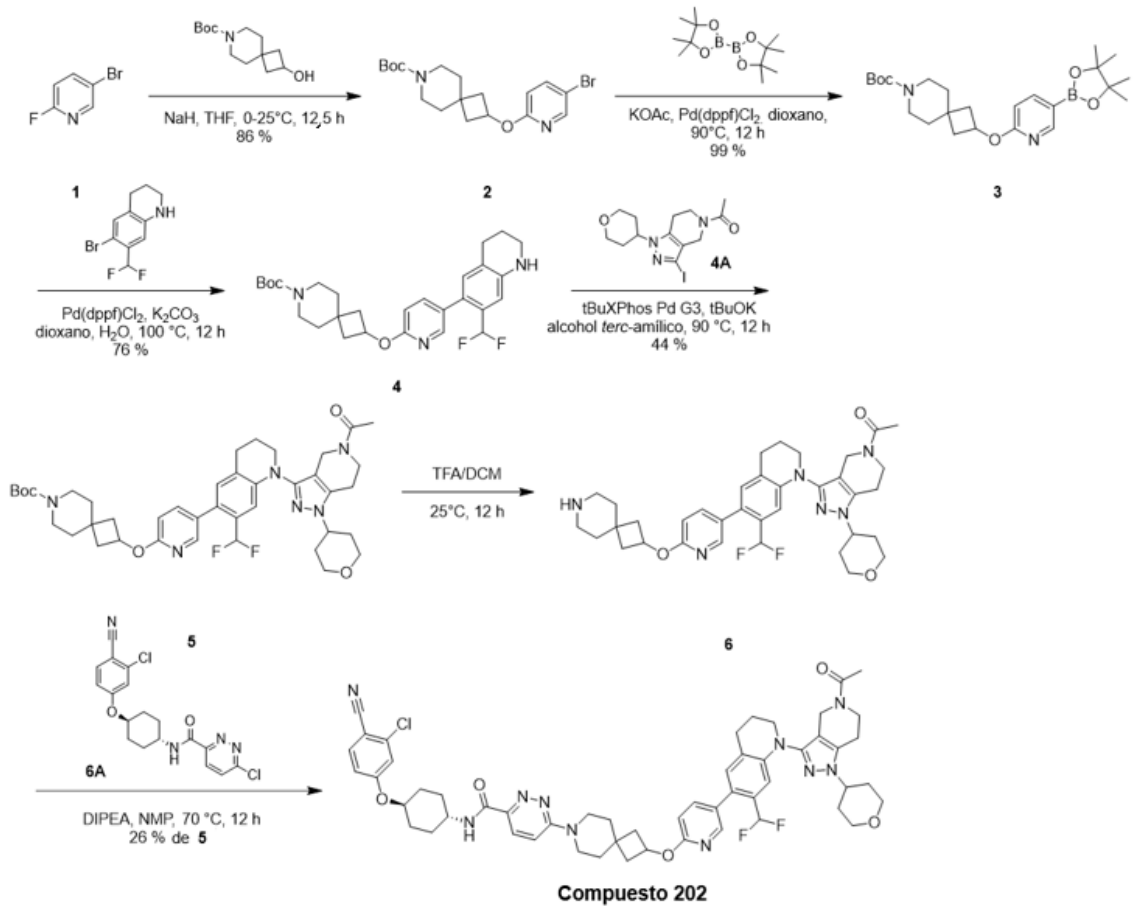
[001001] Una mezcla de 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-

quinolin-1-il]-1-[1-(4-metil-4-piperidil)-4-piperidil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (32 mg), 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (21 mg, 53 µmol, 1,0 eq.) y DIPEA (20 mg, 0,15 µmol, 28 µl, 3,0 eq.) en DMSO (0,5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge de 150 × 25 mm × 5 um; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 27 %-57 % de B durante 10 min). Se obtuvo el compuesto 6-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-4-metil-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (12,02 mg, 12,00 µmol, 18 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido blanco.

[001002] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 7,90 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,30 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,70 - 6,39 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 4,21 (br d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,19 - 4,10 (m, 1H), 4,01 - 3,96 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (br t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 4H), 3,67 - 3,62 (m, 2H), 3,28 (br s, 2H), 2,94 - 2,81 (m, 4H), 2,58 - 2,41 (m, 2H), 2,24 - 2,19 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,15 - 2,04 (m, 7H), 2,03 (s, 3H), 1,75 - 1,56 (m, 7H), 1,14 (br s, 3H)

[001003] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 2,192 min, m/z = 961,6 [$M + H^+$]

[001004] Ejemplo 38: Síntesis de 6-[2-[[5-[1-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-7-(difluorometil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-6-il]-2-piridil]oxi]-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**compuesto 202**)



Compuesto 202

[001005] La síntesis de **4A** se informó en Journal of Medicinal Chemistry, 2023, vol. 66, N.° 12, págs. 8178 - 8199.

[001006] La síntesis de **6A** se informó en WO2021/127443, 2021, A1.

[001007] A una mezcla de 2-hidroxi-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *ter*-butilo (1,00 g, 4,14 mmol, 1,0 eq.) en THF (15 ml) se agregó NaH (331 mg, 8,29 mmol, 60 % de pureza, 2,0 eq.) a 0 °C en N_2, la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h, luego se agregó 5-bromo-2-fluoropiridina (1,09 g, 6,22 mmol, 639 µl, 1,5 eq.) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en N_2. La mezcla se inactivó mediante la adición de NH_4Cl saturado, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 5/1). Se obtuvo el compuesto 2-[(5-bromo-2-piridil)oxi]-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *ter*-butilo (1,42 g, 3,57 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[001008] **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,23 - 5,09 (m, 1H), 3,46 - 3,23 (m, 4H), 2,51 - 2,37 (m, 2H),

1,95 - 1,83 (m, 2H), 1,64 - 1,54 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

[001009] LC-MS: MS (ESI$^+$): t_R = 0,950 min, m/z = 341,3 [M - tBu$^+$]

[001010] A una mezcla de 2-[(5-bromo-2-piridil)oxi]-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *ter*-butilo (1,42 g, 3,57 mmol, 1,0 eq.) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,82 g, 7,15 mmol, 2,0 eq.) en dioxano (20 ml) se agregó KOAc (1,05 g, 10,7 mmol, 3,0 eq.) y Pd(dppf)Cl_2 (261 mg, 357 µmol, 0,1 eq.) en N_2. La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en N_2. La mezcla se filtró y se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 5/1). Se obtuvo el compuesto 2-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]oxi]-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *ter*-butilo (1,59 g, 3,58 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[001011] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,98 - 7,87 (m, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,35 - 5,17 (m, 1H), 3,44 - 3,25 (m, 4H), 2,56 - 2,37 (m, 2H), 1,97 - 1,86 (m, 2H), 1,61 - 1,53 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,33 (s, 12H).

[001012] LC-MS: MS (ESI$^+$): t_R = 0,958 min, m/z = 445,5 [M + H$^+$]

[001013] A una mezcla de 6-bromo-7-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (850 mg, 3,24 mmol, 1,0 eq.) y 2-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]oxi]-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *ter*-butilo (1,59 g, 3,57 mmol, 1,1 eq.) en dioxano (15 ml) y H_2O (3 ml) se agregó K_2CO_3 (896 mg, 6,49 mmol, 2,0 eq.) y Pd(dppf)Cl_2 (237 mg, 324 µmol, 0,1 eq.) en N_2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1 a 3/1). Se obtuvo el compuesto 2-[[5-[7-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]-2-piridil]oxi]-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *ter*-butilo (1,24 g, 2,48 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[001014] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,40 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 5,31 - 5,16 (m, 1H), 4,24 - 3,99 (m, 1H), 3,48 - 3,25 (m, 6H), 2,90 - 2,70 (m, 2H), 2,56 - 2,41 (m, 2H), 2,02 - 1,87 (m, 4H), 1,66 - 1,58 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

[001015] LC-MS: MS (ESI$^+$): t_R = 0,940 min, m/z = 500,4 [M + H$^+$]

[001016] A una mezcla de 2-[[5-[7-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il]-2-piridil]oxi]-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *ter*-butilo (1,14 g, 2,28 mmol, 1,0 eq.)

y 1-(3-yodo-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etanona (856 mg, 2,28 mmol, 1,0 eq.) en alcohol *ter*-amílico (20 ml) se agregó tBuXPhos Pd G3 (181 mg, 228 µmol, 0,1 eq.) y tBuOK (1 M, 4,5 ml, 2,0 eq.) en N_2. La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en N_2. La mezcla se filtró y se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, acetato de etilo/MeOH = 100/1 a 10/1). Se obtuvo el compuesto 2-[[5-[1-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-7-(difluorometil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-6-il]-2-piridil]oxi]-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *ter*-butilo (750 mg, 1,00 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[001017] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,08 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 1H), 7,03 - 6,85 (m, 2H), 6,79 - 6,70 (m, 1H), 6,58 - 6,19 (m, 1H), 5,31 - 5,18 (m, 1H), 4,18 - 4,07 (m, 5H), 4,00 - 3,68 (m, 4H), 3,60 - 3,47 (m, 2H), 3,46 - 3,27 (m, 4H), 2,95 - 2,70 (m, 4H), 2,54 - 2,43 (m, 2H), 2,39 - 2,23 (m, 2H), 2,11 - 2,04 (m, 5H), 1,99 - 1,84 (m, 4H), 1,63 - 1,57 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

[001018] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,941 min, m/z = 747,3 [M + H^+]

[001019] A una mezcla de 2-[[5-[1-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-7-(difluorometil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-6-il]-2-piridil]oxi]-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *ter*-butilo (750 mg, 1,00 mmol, 1,0 eq.) en DCM (10 ml) se agregó TFA (3,07 g, 26,9 mmol, 2 ml, 26,8 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se concentró para obtener un residuo. El residuo se diluyó con DCM (20 ml), y se ajustó a un pH de alrededor de 8 con $NaHCO_3$ saturado. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo. Se obtuvo el compuesto 1-[3-[6-[6-(7-azaspiro[3.5]nonan-2-iloxi)-3-piridil]-7-(difluorometil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (640 mg) como un sólido amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[001020] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,717 min, m/z = 647,4 [M + H^+]

[001021] A una mezcla de 1-[3-[6-[6-(7-azaspiro[3.5]nonan-2-iloxi)-3-piridil]-7-(difluorometil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (100 mg) y 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (60 mg, 154 µmol, 1,0 eq.) en NMP (1,5 ml) se agregó DIPEA (99 mg, 773 µmol, 134 µl, 5,0 eq.). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla se filtró y se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters xbridge de 150 × 25 mm × 10 um; fase

móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN]; gradiente: 63 %-83 % de B durante 8 min). Se obtuvo el compuesto 6-[2-[[5-[1-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-7-(difluorometil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-6-il]-2-piridil]oxi]-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (40,41 mg, 40,21 µmol, 26 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido blanco.

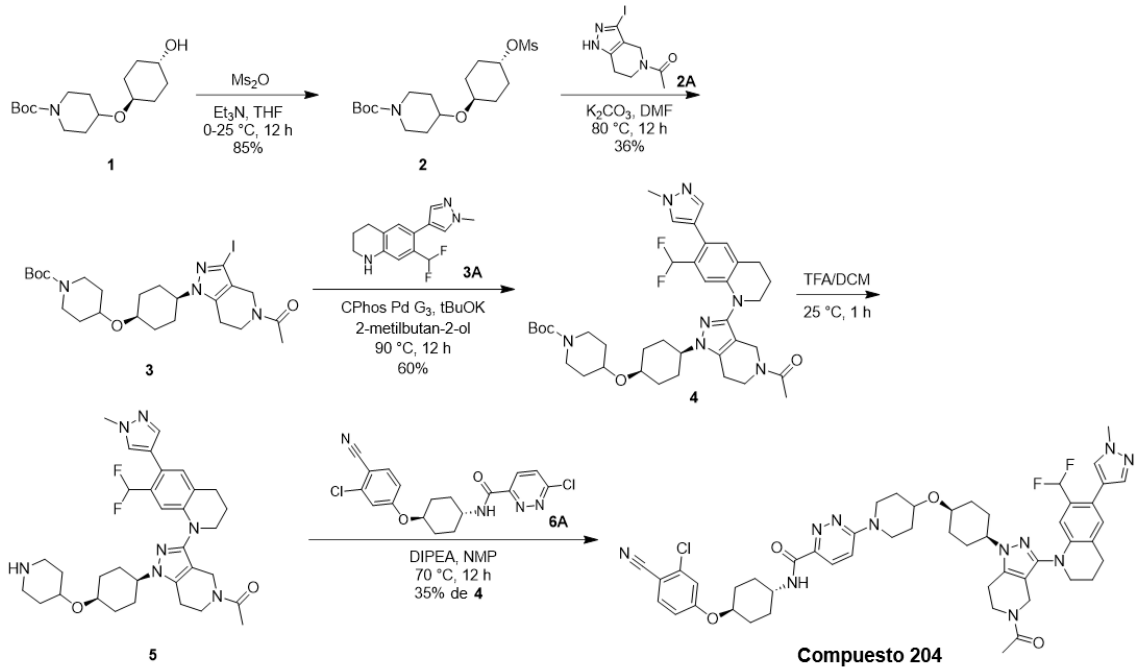
[001022] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,65 - 8,54 (m, 1H), 8,09 - 8,01 (m, 1H), 7,91 - 7,76 (m, 2H), 7,68 - 7,59 (m, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 2H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,93 - 6,82 (m, 2H), 6,82 - 6,50 (m, 1H), 5,33 - 5,16 (m, 1H), 4,62 - 4,47 (m, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 1H), 4,24 - 4,08 (m, 2H), 4,01 - 3,91 (m, 2H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,80 - 3,64 (m, 6H), 3,64 - 3,57 (m, 2H), 3,50 - 3,43 (m, 2H), 3,40 - 3,36 (m, 1H), 2,91 - 2,73 (m, 4H), 2,15 - 2,06 (m, 4H), 2,05 - 1,78 (m, 12H), 1,71 - 1,58 (m, 6H), 1,56 - 1,46 (m, 2H).

[001023] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 2,777 min, m/z = 1001,4 [M + H$^+$]

[001024] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el ejemplo 38.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR ($CDCl_3$)**	**LC-MS [M + H$^+$]**
203	6-[2-[4-[1-(5-acetil-1-tetrahidropiran-4-il-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)-7-(difluorometil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-6-il]fenoxi]-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ 8,01 – 7,96 (m, 1 H) 7,87 (m, 1 H) 7,57 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H) 7,22 (d, *J*=8,4 Hz, 2 H) 7,05 - 7,00 (m, 2 H) 6,99 - 6,92 (m, 1 H) 6,89 - 6,82 (m, 4 H) 6,26 - 6,65 (m, 1 H) 4,78 (m, 1 H) 4,39 - 4,25 (m, 2 H) 4,20 - 4,05 (m, 5 H) 3,94 - 3,88 (m, 1 H) 3,82 - 3,68 (m, 7 H) 3,53 (m, 2 H) 2,94 - 2,81 (m, 3 H) 2,76 (m, 1 H) 2,53 (m, 2 H) 238 - 2,25 (m, 2 H) 2,25 - 2,13 (m, 6 H) 2,12 - 2,05 (m, 6 H) 1,88 (m, 2 H) 1,84 - 1,76 (m, 4 H) 1,75 - 1,67 (m, 2 H) 1,53 - 1,43 (m, 2 H)	1000,3

[001025] Ejemplo 39: Síntesis de 6-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexoxi]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**compuesto 204**)



[001026] La síntesis de **1** se informó en WO2012/170702, 2012, A1.

[001027] La síntesis de **2A** se informó en Journal of Medicinal Chemistry, 2024, vol. 67, N.° 7, págs. 5275 – 5304.

[001028] La síntesis de **3A** se informó en Journal of Cell Chemical Biology, 2021, vol. 28, N.° 4, págs. 503 - 12,514.

[001029] La síntesis de **6A** se informó en Journal of European Journal of Medicinal Chemistry, 2024, vol. 271, art. N.° 116400.

[001030] A una solución de 4-(4-hidroxiciclohexoxi)piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (4,60 g, 15,4 mmol, 1,0 eq.) en THF (50 ml) se agregaron Et_3N (5,44 g, 53,8 mmol, 3,5 eq.) y metanosulfonato de metilsulfonilo (3,21 g, 18,4 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en N_2. La mezcla se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (60 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 2/1). Se obtuvo el compuesto 4-(4-metilsulfoniloxiciclohexoxi)piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (4,98 g, 13,1 mmol, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[001031] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,620 min, m/z = 278,1 [M - 99]

[001032] A una solución de 4-(4-metilsulfoniloxiciclohexoxi)piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (4,98 g, 13,1 mmol, 1,2 eq.) y 1-(3-yodo-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etanona (3,20 g, 11,0 mmol, 1,0 eq.) en DMF (70 ml) se agregó Cs_2CO_3 (7,16 g, 22,0 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h en N_2. La mezcla se vertió en acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa se extrajo con 300 ml de agua (30 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, DCM/MeOH = 30/1). Se obtuvo el compuesto 4-[4-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexoxi]piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (2,30 g, 3,98 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[001033] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,663 min, m/z = 573,2 [M + H^+]

[001034] A una solución de 4-[4-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)ciclohexoxi]piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (150 mg, 262 µmol, 1,0 eq.) y 7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (83 mg, 314 µmol, 1,2 eq.), [2-(2-aminofenil)fenil]-metilsulfoniloxi-paladio;diter-butil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (42 mg, 52,4 µmol, 0,2 eq.) en 2-metilbutan-2-ol (3 ml) se agregó tBuOK (1M, 621 µl, 2,4 eq.). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en N_2. La mezcla se vertió en agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, DCM/MeOH = 20/1). Se obtuvo el compuesto 4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexoxi]piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (112 mg, 158 µmol, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[001035] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,637 min, m/z = 708,6 [M + H^+]

[001036] A una solución de 4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexoxi]piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (1,45 g, 2,05 mmol, 1,0 eq.) en DCM (10 ml) se agregó TFA (12,3 g, 108 mmol, 52,6 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h en N_2. La mezcla de reacción se concentró. Se obtuvo el compuesto 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-[4-(4-piperidiloxi)ciclohexil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (1,48 g) como un sólido amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[001037] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,518 min, m/z = 608,3 [M + H^+]

[001038] A una solución de 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-[4-(4-piperidiloxi)ciclohexil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-

il]etanona (1,48 g) y 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (1,04 g, 2,67 mmol, 1,3 eq.) en NMP (6 ml) se agregó DIPEA (795 mg, 6,15 mmol, 3,0 eq.) a 25 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h en N_2. La mezcla se vertió en agua (20 ml). Luego, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (30 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/8) y mediante TLC preparativa (SiO_2, DCM/MeOH = 30/1). Se obtuvo el compuesto 6-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexoxi]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (695,90 mg, 708 µmol, 35 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido blancuzco.

[001039] 1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,97 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,07 - 6,96 (m, 3H), 6,93 - 6,82 (m, 2H), 6,70 - 6,35 (m, 1H), 4,38 - 4,24 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 3H), 3,96 (d, J = 2,0 Hz, 4H), 3,90 (s, 1H), 3,80 - 3,68 (m, 5H), 3,68 - 3,59 (m, 2H), 2,93 - 2,79 (m, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,42 - 2,27 (m, 2H), 2,23 - 2,14 (m, 5H), 2,12 - 2,01 (m, 6H), 1,98 - 1,88 (m, 2H), 1,83 - 1,64 (m, 7H), 1,56 - 1,39 (m, 3H)

[001040] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 3,024 min, m/z = 962,5 [M + H^+]

[001041] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el ejemplo 39.

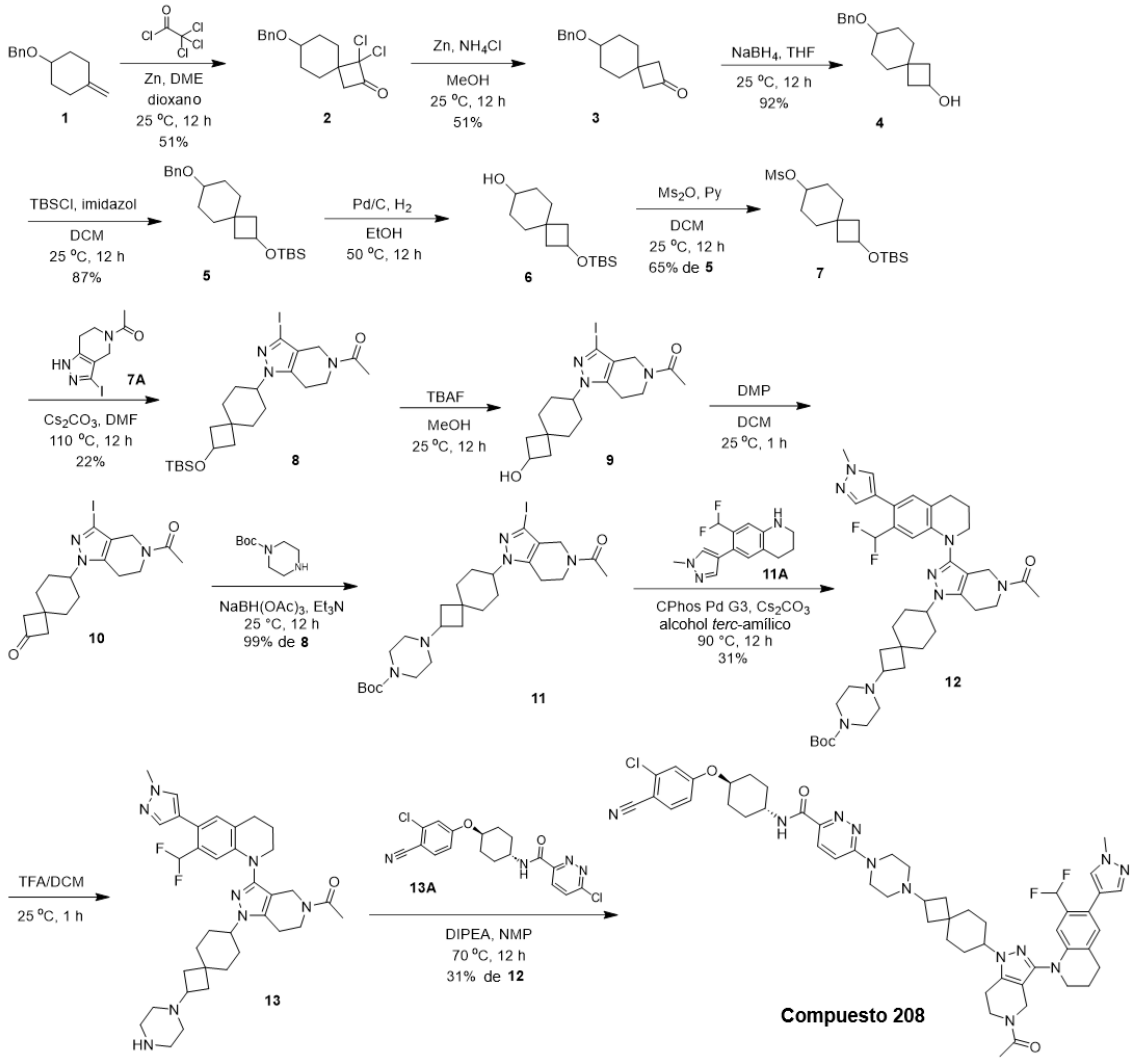
Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR ($CDCl_3$)**	**LC-MS [M + H^+]**
205	6-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexoxi]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,04 - 7,95 (m, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 3H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 6,68 - 6,38 (m, 1H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 4H), 3,97 - 3,95 (m, 3H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 3,82 - 3,66 (m,	962,4

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
		4H), 3,58 - 3,49 (m, 3H), 2,94 - 2,85 (m, 2H), 2,84 - 2,78 (m, 1H), 2,76 - 2,71 (m, 1H), 2,21 - 2,14 (m, 6H), 2,09 - 2,01 (m, 7H), 1,98 - 1,92 (m, 2H), 1,69 (d, J = 10,0 Hz, 4H), 1,51 - 1,43 (m, 4H), 1,33 - 1,25 (m, 2H)	
223	6-[3-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexoxi]azetidin-1-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 7,99 (d, *J*=9,2 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 7,57 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H) 7,55-7,51 (m, 1 H) 7,43-7,37 (m, 1 H) 7,05-6,98 (m, 2 H) 6,91-6,88 (m, 1 H) 6,86 (dd, *J*=8,8, 2,4 Hz, 1 H) 6,62 (d, *J*=9,2 Hz, 2 H) 4,66-4,58 (m, 1 H) 4,49-4,39 (m, 2 H) 4,37-4,30 (m, 1 H) 4,26 (s, 1 H) 4,19-4,12 (m, 3 H) 4,09-4,02 (m, 1 H) 3,96 (d, *J*=1,6 Hz, 3 H) 3,92-3,89 (m, 1 H) 3,76-3,70 (m, 3 H) 2,92-2,83 (m, 2 H) 2,81 (t, *J*=6,0 Hz, 1 H) 2,75	934,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
		(t, *J*=5,6 Hz, 1 H) 2,34 (d, *J*=11,6 Hz, 2 H) 2,20-2,15 (m, 4 H) 2,12-2,02 (m, 6 H) 1,80 (d, *J*=10,0 Hz, 2 H) 1,69 (d, *J*=12,4 Hz, 2 H) 1,63 (d, *J*=10,8 Hz, 4 H) 1,58 (s, 1 H) 1,52-1,45 (m, 2 H).	
224	6-[3-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexoxi]azetidin-1-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 7,99 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 2H), 7,40 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,08 - 6,95 (m, 2H), 6,91 - 6,81 (m, 2H), 6,68 - 6,60 (m, 1H), 6,59 - 6,34 (m, 1H), 4,71 - 4,60 (m, 1H), 4,44 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,37 - 4,30 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,16 - 3,96 (m, 5H), 3,96 - 3,92 (m, 3H), 3,92 - 3,83 (m, 2H), 3,81 - 3,64 (m, 3H), 3,51 - 3,41 (m, 1H), 2,91 - 2,71 (m, 4H), 2,27 - 2,11 (m, 8H), 2,10 - 1,95 (m, 8H), 1,54 - 1,42 (m, 4H)	934,6
244	(7S)-2-bencil-3-[3-[[1-[6-[[4-(3-cloro-	δ = 8,01 - 7,94 (m,	871,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
	4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]piridazin-3-il]-4-piperidil]oxi]ciclohexil]-7-metil-8,9-dihidro-7H-imidazo[4,5-f]quinolina-6-carboxilato de metilo	1H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 3H), 7,26 - 7,20 (m, 3H), 7,04 - 6,95 (m, 2H), 6,87 - 6,84 (m, 1H), 4,81 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,56 - 4,42 (m, 1H), 4,37 - 4,21 (m, 2H), 4,13 - 4,00 (m, 3H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,55 - 3,40 (m, 3H), 3,27 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,18 - 3,00 (m, 2H), 2,28 - 2,14 (m, 5H), 2,09 - 1,94 (m, 3H), 1,93 - 1,77 (m, 3H), 1,60 - 1,40 (m, 6H), 1,33 - 1,22 (m, 4H), 1,19 - 1,17 (m, 4H)	

[001042] Ejemplo 40: Síntesis de 6-[4-[7-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]espiro[3.5]nonan-2-il]piperazin-1-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**compuesto 208**)



[001043] La síntesis de **1** se informó en Journal of Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2019, vol. 29, N.° 16, págs. 2100 – 2106.

[001044] La síntesis de **7A** se informó en Journal of Medicinal Chemistry, 2024, vol. 67, N.° 7, págs. 5275 – 5304.

[001045] La síntesis de **11A** se informó en Journal of Cell Chemical Biology, 2021, vol. 28, N.° 4, págs. 503 - 12.514.

[001046] La síntesis de **13A** se informó en Journal of European Journal of Medicinal Chemistry, 2024, vol. 271, art. N.° 116400.

[001047] A una solución de (4-metilenciclohexoxi)metilbenceno (23,00 g, 114 mmol, 1,0 eq.), Zn (29,93 g, 458 mmol, 4,0 eq.) en dioxano (230 ml) se agregaron 1,2-dimetoxietano (20,49 g, 227 mmol, 23,6 ml, 2,0 eq.) y cloruro de 2,2,2-tricloroacetilo (31,01 g, 171 mmol, 19 ml, 1,5 eq.) en dioxano (100 ml) en N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se ajustó con una

solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (300 ml) a pH=7 y luego se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1 a 5/0). Se obtuvo el compuesto 7-benciloxi-3,3-dicloro-espiro[3.5]nonan-2-ona (18,00 g, 57,5 mmol, 51 % de rendimiento) como una goma amarillo claro.

[001048] Una mezcla de 7-benciloxi-3,3-dicloro-espiro[3.5]nonan-2-ona (18,00 g, 57,5 mmol, 1,0 eq.), Zn (18,58 g, 284 mmol, 4,9 eq.), NH_4Cl (18,44 g, 345 mmol, 6,0 eq.) en MeOH (180 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se ajustó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (300 ml) a pH=7 y luego se extrajo con acetato de etilo (80 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 3/1). Para obtener el producto 7-benciloxiespiro[3.5]nonan-2-ona (7,20 g, 29,5 mmol, 51 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

[001049] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,38 – 7,35 (m, 4H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,50 – 3,48 (m, 1H), 2,81 – 2,78 (m, 4H), 1,89 – 1,87 (m, 4H), 1,63 – 1,55 (m, 4H).

[001050] A una solución de 7-benciloxiespiro[3.5]nonan-2-ona (7,20 g, 29,5 mmol, 1,0 eq.) en THF (75 ml) se agregó $NaBH_4$ (2,23 g, 58,9 mmol, 2,0 eq.) a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 en N_2. La mezcla se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado, se diluyó con agua (120 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 5/1) para obtener el producto 7-benciloxiespiro[3.5]nonan-2-ol (6,70 g, 27,2 mmol, 92 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

[001051] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,35 – 7,32 (m, 4H), 7,28 – 7,27 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,22 – 4,17 (m, 1H), 3,38 (s, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,82 – 1,80 (m, 2H), 1,68 – 1,61 (m, 4H), 1,40 – 1,34 (m, 4H)

[001052] Una mezcla de 7-benciloxiespiro[3.5]nonan-2-ol (6,70 g, 27,2 mmol, 1,0 eq.), imidazol (5,55 g, 81,6 mmol, 3,0 eq.), *ter*-butil-cloro-dimetil-silano (6,15 g, 40,8 mmol, 5,0 ml, 1,5 eq.) en DCM (60 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 en atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con agua

(120 ml) y se extrajo con DCM (60 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 5/1) para obtener el producto (7-benciloxiespiro[3.5]nonan-2-il)oxi-*ter*-butil-dimetilsilano (8,5 g, 23,57 mmol, 86,67 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

[001053] A una solución de (7-benciloxiespiro[3.5]nonan-2-il)oxi-*ter*-butil-dimetilsilano (8,50 g, 23,6 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (100 ml) se agregó Pd/C (2,5 g, 10 % de Pd en carbono, p/p) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó en H_2 a 50 °C durante 12 h en H_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo para obtener el producto 2-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxiespiro[3.5]nonan-7-ol (5,6 g) como una goma amarilla y utilizarlo directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[001054] A una solución de 2-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxiespiro[3.5]nonan-7-ol (5,6 g) en DCM (60 ml) se agregó piridina (8,19 g, 104 mmol, 8,36 ml, 5,0 eq.) y metanosulfonato de metilsulfonilo (10,82 g, 62,1 mmol, 3,0 eq.) en DCM (15 ml) a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 en N_2. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (120 ml), se lavó con salmuera saturada (20 × 3 ml), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 0/1 a 5/1) para obtener el producto [2-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxiespiro[3.5]nonan-7-il]metanosulfonato (4,70 g, 13,5 mmol, 65 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido amarillo claro.

[001055] Una mezcla de 1-(3-yodo-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etanona (3,92 g, 13,5 mmol, 1,0 eq.), [2-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxiespiro[3.5]nonan-7-il]metanosulfonato (4,70 g, 13,5 mmol, 1,0 eq.), Cs_2CO_3 (13,18 g, 40,5 mmol, 3,0 eq.) en DMF (40 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 110 °C durante 12 en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua helada (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (80 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml × 2), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (columna: Phenomenex luna C18 (250 × 70 mm, 10 µm); fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 60 %-90 % de B durante 30 min), para obtener el producto 1-[1-[2-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxiespiro[3.5]nonan-7-il]-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (1,60 g, 2,94 mmol, 22 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[001056] LC-MS: MS (ESI$^+$): t_R = 0,723 min, m/z = 544,2 [M + H$^+$]

[001057] A una solución de 1-[1-[2-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxiespiro[3.5]nonan-7-il]-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (800 mg, 1,47 mmol, 1 eq.) en MeOH (15 ml) se agregó NH_4F (545 mg, 14,7 mmol, 10,0 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en N_2. La mezcla se diluyó con agua helada (120 ml), se extrajo con DCM (60 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. Para obtener el producto 1-[1-(2-hidroxiespiro[3.5]nonan-7-il)-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (600 mg) como un sólido blanco y utilizarlo directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[001058] LC-MS: MS (ESI$^+$): t_R = 0,511 min, m/z = 430,1 [M + H$^+$]

[001059] A una solución de 1-[1-(2-hidroxiespiro[3.5]nonan-7-il)-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (569 mg) en DCM (10 ml) se agregó DMP (1,12 g, 2,65 mmol, 821 µl, 2,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h en N_2. La mezcla se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (40 ml) y Na_2SO_3 acuoso saturado (40 ml) a 0 °C, y se extrajo con DCM (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. Para obtener el producto 7-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)espiro[3.5]nonan-2-ona (566 mg) como una goma amarilla y utilizarlo directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[001060] LC-MS: MS (ESI$^+$): t_R = 0,531 min, m/z = 528,1 [M + H$^+$]

[001061] A una solución de 7-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)espiro[3.5]nonan-2-ona (566 mg, 1,32 mmol, 1,0 eq.), piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (296 mg, 1,59 mmol, 1,2 eq.) en DCM (10 ml) se agregaron Et_3N (268 mg, 2,65 mmol, 369 µl, 2,0 eq.) y $NaBH(OAc)_3$ (1,40 g, 6,62 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 en N_2. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua helada (50 ml), se extrajo con DCM (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a diclorometano/metanol = 10/1). Se obtuvo el compuesto 4-[7-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)espiro[3.5]nonan-2-il]piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (790 mg, 1,32 mmol, 99 % de rendimiento en tres etapas) como un sólido blanco.

[001062] LC-MS: MS (ESI$^+$): t_R = 0,515 min, m/z = 598,2 [M + H$^+$]

[001063] A una solución de 4-[7-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-

il)espiro[3.5]nonan-2-il]piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (400 mg, 669 µmol, 1,0 eq.) y 7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (200 mg, 760 µmol, 1,1 eq.) en alcohol *ter*-amílico (10 ml) se agregó XPhos Pd G4 (58 mg, 66,9 µmol, 0,1 eq.) y t-BuONa (2M, 837 µl, 2,5 eq.). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en N_2. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1). El compuesto 4-[7-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]espiro[3.5]nonan-2-il]piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (150 mg, 205 µmol, 31 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido marrón.

[001064] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,531 min, m/z = 733,4 [M + H^+]

[001065] A una solución de 4-[7-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]espiro[3.5]nonan-2-il]piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (150 mg, 205 µmol, 1,0 eq.) en DCM (5 ml) se agregó TFA (4,61 g, 40,4 mmol, 3 ml, 197,3 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró para obtener un residuo. Se obtuvo el compuesto 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-(2-piperazin-1-ilespiro[3.5]nonan-7-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (150 mg) como un sólido marrón y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[001066] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,772 min, m/z = 633,4 [M + H^+]

[001067] A una solución de 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-(2-piperazin-1-ilespiro[3.5]nonan-7-il)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (150 mg) en NMP (2 ml) se agregó DIEA (742 mg, 5,74 mmol, 1 ml, 28,6 eq.) y 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (90 mg, 230 µmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua helada (30 ml) y se recolectó la capa orgánica. Además, la capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se secaron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (columna: Phenomenex luna C18 de 150 × 25 mm × 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 27 %-57 % de B durante 10 min). Se obtuvo el compuesto 6-[4-[7-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]espiro[3.5]nonan-2-il]piperazin-1-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (61,68 mg, 62,12 µmol, 31 % de rendimiento

en dos etapas) como un sólido amarillo.

[001068] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-) δ = 8,00 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H) 7,51 - 7,60 (m, 2 H) 7,38 - 7,44 (m, 1 H) 6,95 - 7,08 (m, 3 H) 6,83 - 6,91 (m, 2 H) 6,35 - 6,70 (m, 1 H) 4,29 - 4,38 (m, 1 H) 4,11 - 4,28 (m, 2 H) 4,01 - 4,10 (m, 1 H) 3,96 (d, *J*=2,0 Hz, 3 H) 3,68 - 3,93 (m, 9 H) 2,87 (m, 2 H) 2,67 - 2,82 (m, 3 H) 2,47 (s, 4 H) 2,11 - 2,29 (m, 7 H) 2,00 - 2,10 (m, 5 H) 1,85 - 2,00 (m, 4 H) 1,71 - 1,84 (m, 5 H) 1,43 - 1,57 (m, 4 H).

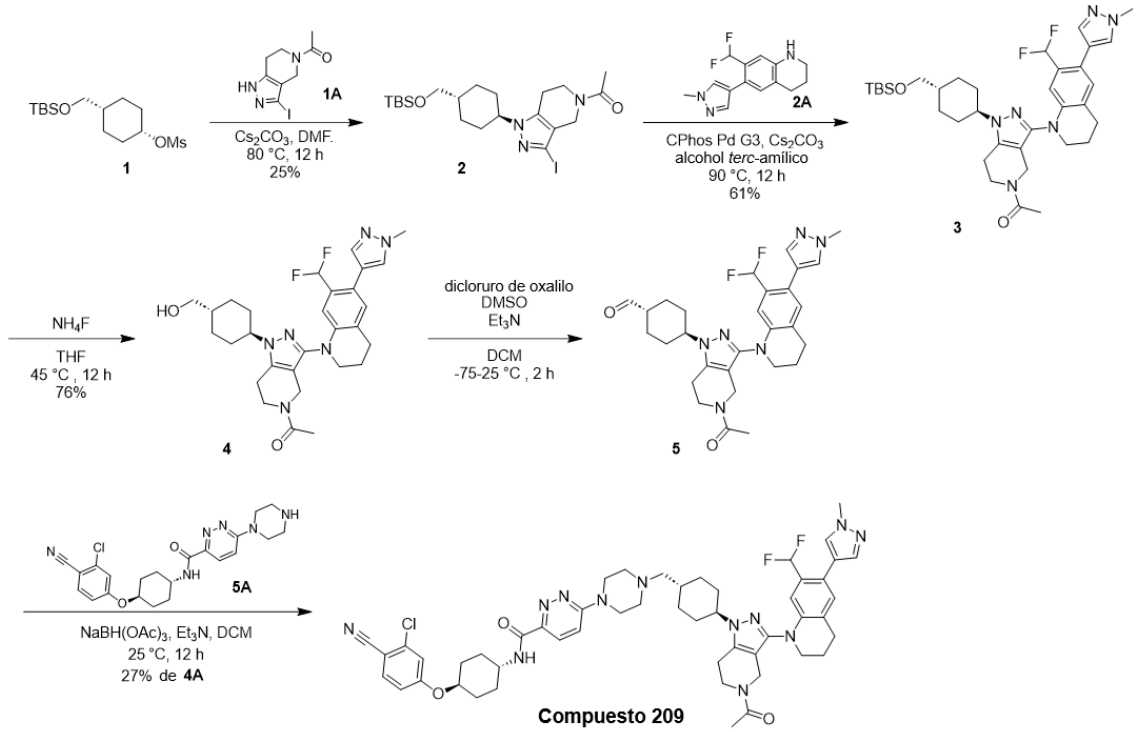
[001069] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 2,987 min, m/z = 987,7 [M + H$^+$]

[001070] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el ejemplo 40.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR ($CDCl_3$)**	**LC-MS [M + H$^+$]**
241	6-[7-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 7,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,07 - 6,97 (m, 2H), 6,91 - 6,82 (m, 2H), 6,69 - 6,35 (m, 2H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 4,28 - 4,10 (m, 2H), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 3,99 - 3,94 (m, 3H), 3,93 - 3,81 (m, 6H), 3,80 - 3,64 (m, 3H), 2,94 - 2,69 (m, 4H), 2,24 - 2,14 (m, 5H), 2,12 - 2,03 (m, 5H), 2,03 - 1,98 (m, 4H), 1,93 (d, J = 12,0 Hz, 3H), 1,81 - 1,72 (m, 3H), 1,61 - 1,40 (m, 5H), 1,27 - 1,06 (m, 6H).	986,7
242	6-[7-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-	*δ* = 7,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,41 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 2H), 6,92 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,68 - 6,36 (m, 2H), 4,37 - 4,29 (m, 1H), 4,29 - 4,11 (m, 2H), 4,10	986,7

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H^+]
	fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	- 3,98 (m, 2H), 3,96 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 3,93 - 3,81 (m, 5H), 3,79 - 3,65 (m, 3H), 2,88 (td, J = 6,0, 11,6 Hz, 2H), 2,82 - 2,70 (m, 2H), 2,23 - 2,04 (m, 11H), 2,03 - 1,94 (m, 4H), 1,88 (br d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 4H), 1,59 - 1,41 (m, 7H), 1,32 (br d, J = 2,0 Hz, 1H), 1,03 - 0,89 (m, 2H)	

[001071] Ejemplo 41: Síntesis de 6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]metil]piperazin-1-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**compuesto 209**)



[001072] La síntesis de 1 se informó en WO2022/161414, 2022, A1.

[001073] La síntesis de 1A se informó en Journal of Medicinal Chemistry, 2024, vol. 67,

N.° 7, págs. 5275-5304.

[001074] La síntesis de 2A se informó en Journal of Cell Chemical Biology, 2021, vol. 28, N.° 4, págs. 503 - 12.514.

[001075] La síntesis de 5A se informó en EP3957633, 2022, A1.

[001076] A una solución de [4-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclohexil]metanosulfonato (2,66 g, 8,24 mmol, 1,2 eq.) y 1-(3-yodo-1,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)etanona (2,00 g, 6,87 mmol, 1,0 eq.) en DMF (50 ml) se agregó Cs_2CO_3 (5,60 g, 17,2 mmol, 2,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h en N_2. La mezcla se vertió en agua helada (500 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (80 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml × 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC semipreparativa de fase inversa (columna: Phenomenex luna C18 de 150 × 40 mm × 15 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 90 %-100 % de B durante 10 min). Se obtuvo el compuesto 1-[1-[4-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclohexil]-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (900 mg, 1,74 mmol, 25 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[001077] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,707 min, m/z = 518,2 [$M + H^+$]

[001078] A una solución de 1-[1-[4-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclohexil]-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (800 mg, 1,55 mmol, 1,0 eq.) y 7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (529 mg, 2,01 mmol, 1,3 eq.) en alcohol *ter*-amílico (15 ml) se agregaron Cs_2CO_3 (1,26 g, 3,86 mmol, 2,5 eq.) y CPhos Pd G3 (150 mg, 186 µmol, 0,12 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 h en N_2. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con DCM/MeOH (10/1; 20 ml × 2). El filtrado recolectado se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1 a 1/1 a 1/3). Se obtuvo el compuesto 1-[1-[4-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclohexil]-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (620 mg, 950 µmol, 61 % de rendimiento) como un sólido marrón claro.

[001079] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 1,137 min, m/z = 653,4 [$M + H^+$]

[001080] A una solución de 1-[1-[4-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oximetil]ciclohexil]-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (620 mg, 950 µmol, 1,0 eq.) en THF (8 ml) se agregó TBAF (1M, 2,85 ml, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 12 h en N_2. La mezcla se vertió en agua helada (40 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de

etilo (25 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml × 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1 a 3/1 a diclorometano/alcohol metílico = 30/1). Se obtuvo el compuesto 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (440 mg, 719 µmol, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[001081] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,504 min, m/z = 539,3 [M + H^+]

[001082] A una solución de dicloruro de oxalilo (319 mg, 2,51 mmol, 0,22 ml, 3,1 eq.) en DCM (12 ml) se agregó por goteo una solución de DMSO (260 mg, 3,33 mmol, 260 µl, 4,1 eq.) en DCM (3 ml) a -78 °C en nitrógeno y se agitó a 78 °C durante 0,5 h. Luego, a la mezcla se agregó por goteo una solución de 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-[4-(hidroximetil)ciclohexil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (440 mg, 817 µmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h antes de agregar por goteo Et_3N (800 mg, 7,90 mmol, 1,1 ml, 9,7 eq.) a -78 °C. Luego, la mezcla se calentó lentamente hasta 25 °C y se agitó durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se recolectó la capa orgánica. Además, la capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml × 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se secaron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1 a 4/1 a éter de petróleo/tetrahidrofurano = 1/1 a 1/2). Se obtuvo el compuesto 4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexanocarbaldehído (400 mg) como una goma amarillo claro.

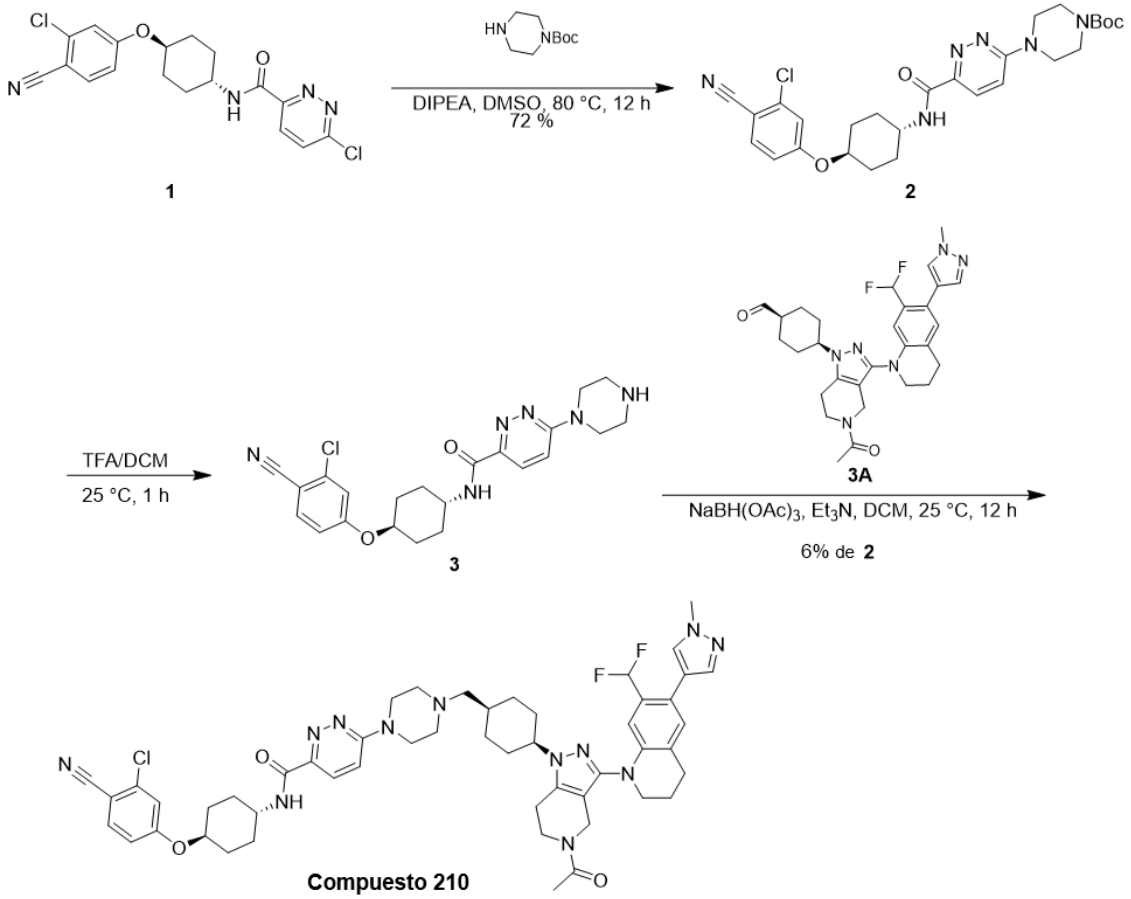
[001083] A una solución de N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxamida (310 mg) en DCM (10 ml) se agregaron Et_3N (377 mg, 3,73 mmol, 519 µl, 10,0 eq.), 4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexanocarbaldehído (200 mg) y $NaBH(OAc)_3$ (395 mg, 1,86 mmol, 5,0 eq.). Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (40 ml) y se recolectó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml × 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se secaron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 0/1 a diclorometano/alcohol

metílico = 30/1) y HPLC semipreparativa de fase inversa (columna: Unisil 3-100 C18 Ultra de 150 × 50 mm × 3 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 28 %-58 % de B durante 10 min). Se obtuvo el compuesto 6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]metil]piperazin-1-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (99,97 mg, 100,90 µmol, 27 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido blancuzco.

[001084] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 8,00 (d, J = 9,6 Hz, 1 H) 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1 H) 7,51 - 7,61 (m, 2 H) 7,37 - 7,44 (m, 1 H) 6,94 - 7,08 (m, 3 H) 6,81 - 6,90 (m, 2 H) 6,34 - 6,71 (m, 1 H) 4,29 - 4,38 (m, 1 H) 4,11 - 4,28 (m, 2 H) 4,01 - 4,11 (m, 1 H) 3,95 (d, J = 2,0 Hz, 3 H) 3,91 (m, 2 H) 3,64 - 3,84 (m, 7 H) 2,83 - 2,93 (m, 2 H) 2,77 - 2,83 (m, 1 H) 2,75 (m, 1 H) 2,56 (s, 4 H) 2,14 - 2,26 (m, 7 H) 1,97 - 2,12 (m, 10 H) 1,61 - 1,68 (m, 3 H) 1,40 - 1,53 (m, 2 H) 1,09 (m, 2 H).

[001085] LC-MS: MS (ESI$^+$): t_R = 2,905 min, m/z = 961,7 [M + H$^+$]

[001086] Ejemplo 42: Síntesis de 6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]metil]piperazin-1-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**compuesto 210**)



[001087] A una solución de 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (200 mg, 511 µmol, 1,0 eq.), piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (95 mg, 511 µmol, 1,0 eq.) en DMSO (2 ml) se agregó DIPEA (198 mg, 1,53 mmol, 267 µl, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. A la mezcla de reacción se agregó agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 3/1). Se obtuvo el compuesto 4-[6-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]piridazin-3-il]piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (200 mg, 369 µmol, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[001088] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,628 min, m/z = 541,2 [M + H^+]

[001089] A una solución de 4-[6-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]piridazin-3-il]piperazina-1-carboxilato de *ter*-butilo (200 mg, 369 µmol, 1,0 eq.) en DCM (5 ml) se agregó TFA (2,46 g, 21,5 mmol, 1,6 ml, 58,2 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. Se obtuvo el compuesto N-[4-(3-cloro-4-ciano-

fenoxi)ciclohexil]-6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxamida (162 mg) como un aceite amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

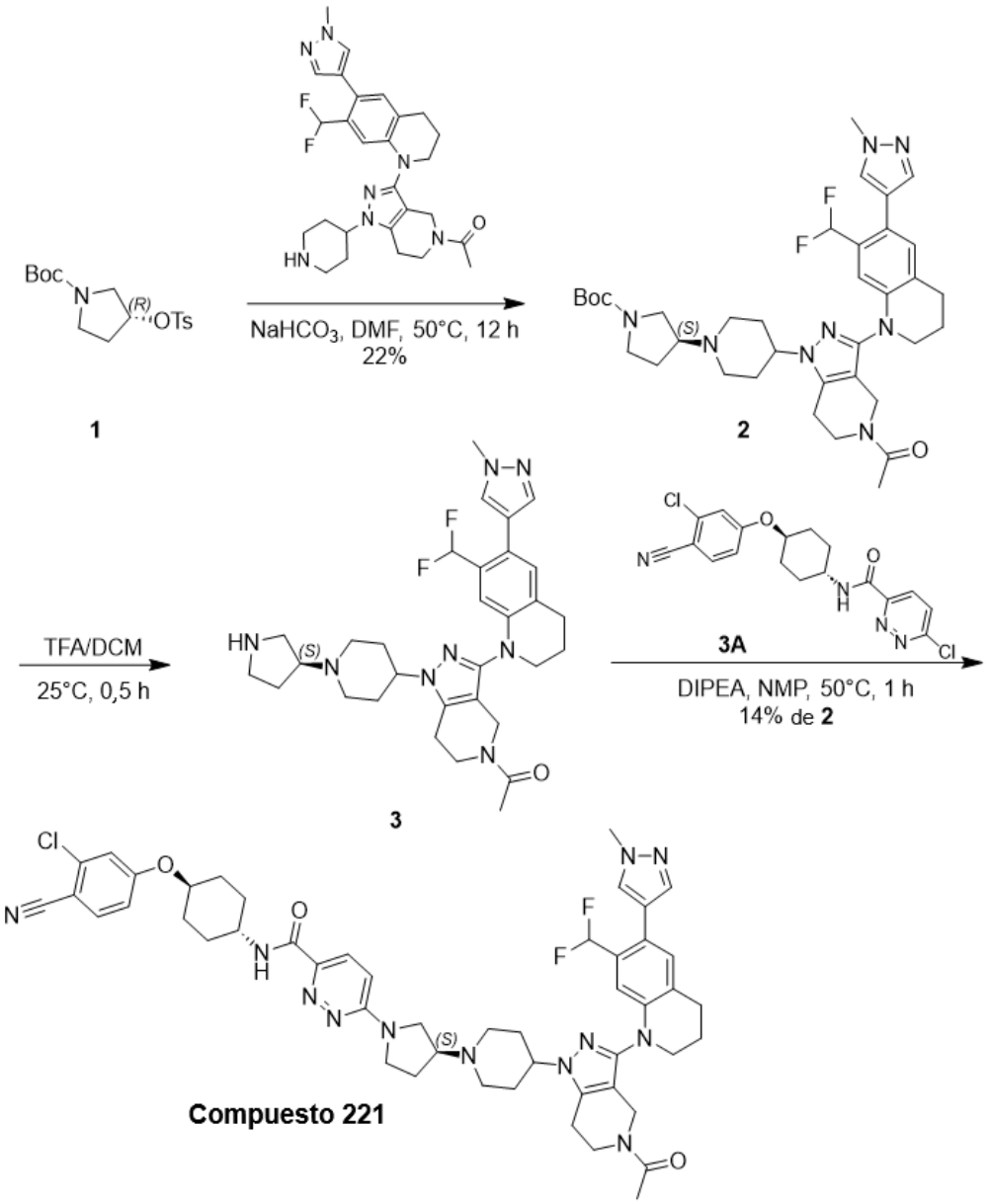
[001090] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,523 min, m/z = 441,1 [M + H^+]

[001091] A una solución de N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-piperazin-1-il-piridazina-3-carboxamida (50 mg), 4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexanocarbaldehído (61 mg, 113 µmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) se agregó Et_3N (34 mg, 340 µmol, 47 µl, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h, y luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (72 mg, 340 µmol, 3,0 eq.). La reacción se agitó a 25 °C durante 11,5 h. A la mezcla de reacción se agregó agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (30 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante TLC preparativa (DCM/MeOH = 10/1) y luego se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 de 150 × 25 mm × 10 µm; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 28 %-58 % de B durante 10 min). Se obtuvo el compuesto 6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]ciclohexil]metil]piperazin-1-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (6,56 mg, 6,7 µmol, 6 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido blancuzco.

[001092] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ =7,92 - 7,90 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30 - 7,28 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,06 - 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 - 6,43 (m, 2H), 4,55 - 4,45 (m, 1H), 4,25 - 4,23 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 11H), 3,68 - 3,67 (m, 2H), 2,92 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,63 - 2,61 (m, 4H), 2,54 - 2,53 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 2,10 - 2,06 (m, 7H), 1,93 (m, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 8H).

LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 1,900 min, m/z = 961,6 [M + H^+]

[001093] Ejemplo 43: Síntesis de 6-[(3S)-3-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]pirrolidin-1-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**compuesto 221**)



[001094] A una solución de 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (400 mg, 385 µmol, 1,0 eq.) en DMF (4 ml) se agregó $NaHCO_3$ (97 mg, 1,2 mmol, 3,0 eq.) y (3R)-3-(p-tolilsulfoniloxi)pirrolidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (657 mg, 1,9 mmol, 5,0 eq.). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 de 150 × 40 mm × 15 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 22 %-52 % de B durante 10 min). Se obtuvo el compuesto (3S)-3-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]pirrolidina-1-carboxilato de *ter*-butilo

(80 mg, 118 µmol, 22 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

[001095] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,808 min, m/z = 679,5 [M + H^+]

[001096] A una solución de (3S)-3-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]pirrolidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (80 mg, 118 µmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) se agregó TFA (1,23 g, 10,8 mmol, 800 µl, 91,4 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h en N_2 y luego se concentró. Se obtuvo el compuesto 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-[1-[(3S)-pirrolidin-3-il]-4-piperidil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (40 mg) como un aceite amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[001097] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,711 min, m/z = 579,5 [M + H^+]

[001098] A una solución de 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-[1-[(3S)-pirrolidin-3-il]-4-piperidil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (40 mg) en NMP (1 ml) se agregó DIPEA (27 mg, 207 µmol, 36 µl, 3,0 eq.) y 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (27 mg, 69 µmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150 × 25 mm × 5 µm; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN]; gradiente: 45 %-75 % de B durante 9 min). Se obtuvo el compuesto 6-[(3S)-3-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]pirrolidin-1-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (16,05 mg, 17 µmol, 14 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido blancuzco.

[001099] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,00 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,09 - 6,97 (m, 2H), 6,90 - 6,82 (m, 2H), 6,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,69 - 6,36 (m, 1H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,10 - 4,02 (m, 1H), 4,00 - 3,88 (m, 6H), 3,78 - 3,67 (m, 3H), 3,62 - 3,50 (m, 1H), 3,50 - 3,38 (m, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 3,15 - 3,03 (m, 2H), 2,92 - 2,79 (m, 3H), 2,78 - 2,72 (m, 1H), 2,40 - 2,25 (m, 5H), 2,25 - 2,12 (m, 6H), 2,11 - 2,02 (m, 5H), 2,02 - 1,94 (m, 2H), 1,77 - 1,66 (m, 2H), 1,53 - 1,40 (m, 2H).

[001100] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 2,824 min, m/z = 933,6 [M + H^+]

[001101] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el ejemplo 43.

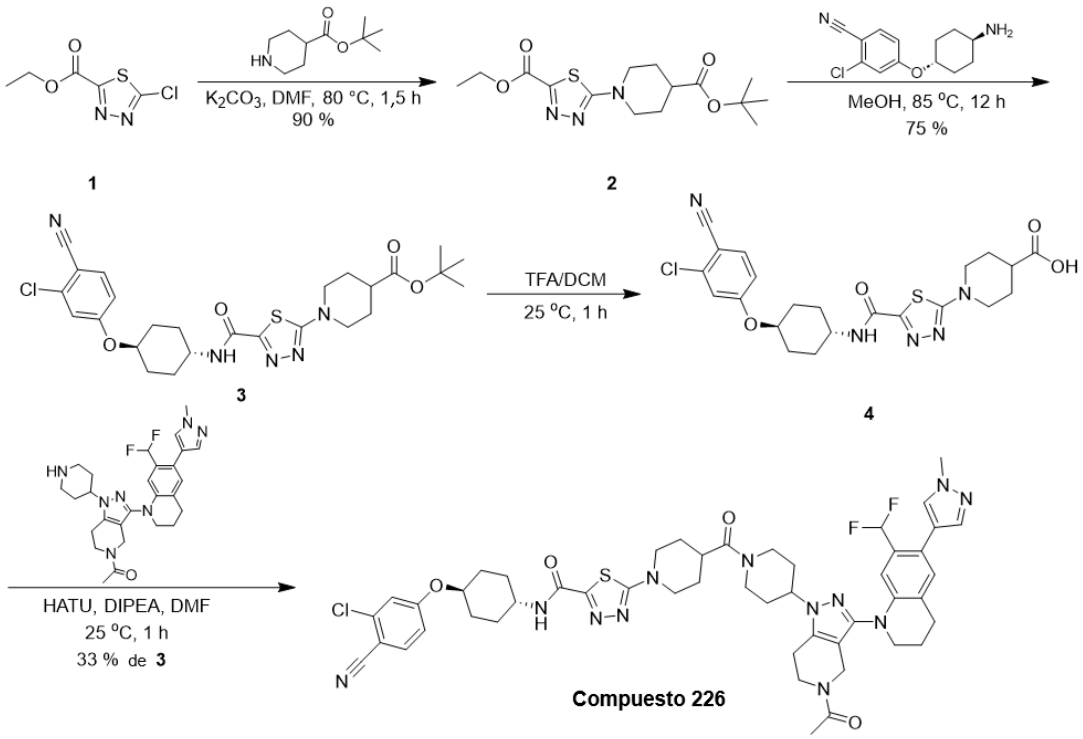
Compuesto	Nombre	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS [M + H$^+$]
222	6-[(3R)-3-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]pirrolidin-1-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,61 - 8,48 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,96 - 6,63 (m, 2H), 4,61 - 4,30 (m, 2H), 4,22 - 3,95 (m, 2H), 3,93 - 3,80 (m, 6H), 3,78 - 3,67 (m, 3H), 3,64 - 3,56 (m, 3H), 3,55 - 3,44 (m, 2H), 3,27 - 3,06 (m, 2H), 2,94 - 2,72 (m, 5H), 2,70 - 2,55 (m, 1H), 2,40 - 2,27 (m, 2H), 2,18 - 2,05 (m, 6H), 2,00 - 1,87 (m, 6H), 1,69 - 1,59 (m, 2H), 1,57 - 1,46 (m, 2H).	933,6
227	6-[6-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-2-azaspiro[3.4]octan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	($CDCl_3$) δ 8,45 - 8,30 (m, 1H), 7,98 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,41 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,11 - 6,94 (m, 3H), 6,90 - 6,82 (m, 1H), 6,72 - 6,39 (m, 2H), 4,39 - 4,14 (m, 5H), 4,12 - 4,02 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 1H), 3,76 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,72 - 3,63 (m, 2H), 3,57 - 3,39 (m, 2H), 3,30 - 3,07 (m, 2H), 2,92 - 2,86 (m, 2H), 2,81 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,39 - 2,33 (m, 2H), 2,20 - 2,16 (m, 5H), 2,07 (s, 3H), 1,76 - 1,64 (m, 2H), 1,54 - 1,40 (m, 2H).	973,4

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS [M + H$^+$]
228	6-[2-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-6-azaspiro[3.4]octan-6-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,62 - 8,45 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 6,95 - 6,64 (m, 3H), 4,61 - 4,46 (m, 1H), 4,20 - 4,04 (m, 3H), 3,86 (s, 4H), 3,77 - 3,55 (m, 7H), 3,03 - 2,79 (m, 7H), 2,73 (s, 1H), 2,18 - 2,04 (m, 8H), 2,01 - 1,85 (m, 13H), 1,68 - 1,48 (m, 4H)	973,4
229	6-[6-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 6,95 - 6,65 (m, 3H), 4,60 - 4,48 (m, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 3,87 (s, 4H), 3,76 - 3,67 (m, 2H), 3,62 - 3,57 (m, 2H), 2,94 - 2,78 (m, 6H), 2,75 - 2,65 (m, 2H), 2,41 - 2,34 (m, 2H), 2,14 - 2,03 (m, 6H), 1,99 - 1,94 (m, 4H), 1,93 - 1,84 (m, 6H), 1,70 - 1,48 (m, 4H)	959,4
258	6-[(3S)-3-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-	δ = 8,66 - 8,55 (m, 1H), 7,91 - 7,70 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,44 - 7,31 (m, 2H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 6,96 - 6,63 (m, 2H), 4,83 - 4,47 (m, 2H), 4,36 - 4,23 (m, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 2H), 3,90 - 3,82 (m, 4H), 3,79	947,7

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS [M + H$^+$]
	ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	- 3,54 (m, 5H), 3,43 - 3,38 (m, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 3,18 - 2,94 (m, 3H), 2,91 - 2,68 (m, 5H), 2,21 - 2,05 (m, 6H), 2,02 - 1,75 (m, 10H), 1,71 - 1,42 (m, 6H)	
259	6-[(3R)-3-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	($CDCl_3$) δ = 7,98 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,08 - 6,95 (m, 3H), 6,90 - 6,82 (m, 2H), 6,70 - 6,36 (m, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 1H), 4,40 - 4,21 (m, 3H), 4,12 (s, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,98 - 3,94 (m, 3H), 3,94 - 3,86 (m, 2H), 3,79 - 3,66 (m, 3H), 3,28 - 3,11 (m, 2H), 3,10 - 2,94 (m, 2H), 2,93 - 2,70 (m, 4H), 2,60 - 2,37 (m, 3H), 2,31 - 2,13 (m, 8H), 2,13 - 2,02 (m, 5H), 2,00 - 1,88 (m, 3H), 1,64 - 1,56 (m, 3H), 1,52 - 1,40 (m, 2H)	947,7
260	6-[(3S)-3-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-tiazol-4-il-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,23 - 9,17 (m, 1H), 8,66 - 8,56 (m, 1H), 7,91 - 7,76 (m, 3H), 7,53 - 7,19 (m, 4H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 6,89 - 6,78 (m, 1H), 4,92 - 4,61 (m, 1H), 4,58 - 4,46 (m, 1H), 4,40 - 4,07 (m, 4H), 3,90 - 3,81 (m, 1H), 3,78 - 3,68 (m, 2H), 3,65 - 3,59 (m, 2H), 3,53 - 3,40 (m, 2H), 3,28 - 3,16 (m, 2H), 3,14 - 2,97 (m,	950,7

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS [M + H$^+$]
		2H), 2,96 - 2,72 (m, 5H), 2,25 - 1,79 (m, 15H), 1,79 - 1,58 (m, 3H), 1,56 - 1,43 (m, 3H)	
261	6-[(3R)-3-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-tiazol-4-il-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,53 - 7,19 (m, 4H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,64 - 4,48 (m, 2H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 2H), 4,09 - 3,96 (m, 1H), 3,92 - 3,81 (m, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,66 - 3,58 (m, 2H), 3,12 - 2,95 (m, 4H), 2,92 - 2,71 (m, 4H), 2,47 - 2,34 (m, 3H), 2,15 - 2,06 (m, 4H), 2,03 - 1,76 (m, 11H), 1,70 - 1,58 (m, 3H), 1,56 - 1,38 (m, 3H)	950,6

[001102] Ejemplo 44: Síntesis de 5-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carbonil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (**compuesto 226**)



[001103] A una solución de 5-cloro-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (1,00 g, 5 mmol, 1,0 eq.) en DMF (10 ml) se agregaron K_2CO_3 (2,15 g, 15 mmol, 3,0 eq.) y piperidina-4-carboxilato de *ter*-butilo (961 mg, 5 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (5 ml × 3).La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (ISCO®; columna flash de sílice SepaFlash® de 4 g, eluyente de un gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo de 0~15 % a 55 ml/min). Se obtuvo el compuesto 5-(4-*ter*-butoxicarbonil-1-piperidilo)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (1,60 g, 4 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[001104] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,943 min, m/z = 342,2 [M + H^+]

[001105] A una solución de 5-(4-*ter*-butoxicarbonil-1-piperidil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (100 mg, 292 µmol, 1,0 eq.) en MeOH (1,5 ml) se agregó 4-(4-aminociclohexoxi)-2-clorobenzonitrilo (110 mg, 439 µmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a 85 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1). Se obtuvo el compuesto 1-[5-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidina-4-carboxilato de *ter*-butilo (120

mg, 219 µmol, 75 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[001106] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,911 min, m/z = 546,2 [M + H^+]

[001107] A una solución de 1-[5-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidina-4-carboxilato de *ter*-butilo (50 mg, 91 µmol, 1,0 eq.) en DCM (0,3 ml) se agregó TFA (153 mg, 1 mmol, 0,1 ml, 14,7 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener un residuo. Se obtuvo el producto crudo ácido 1-[5-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidina-4-carboxílico (44 mg) como un sólido blanco y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

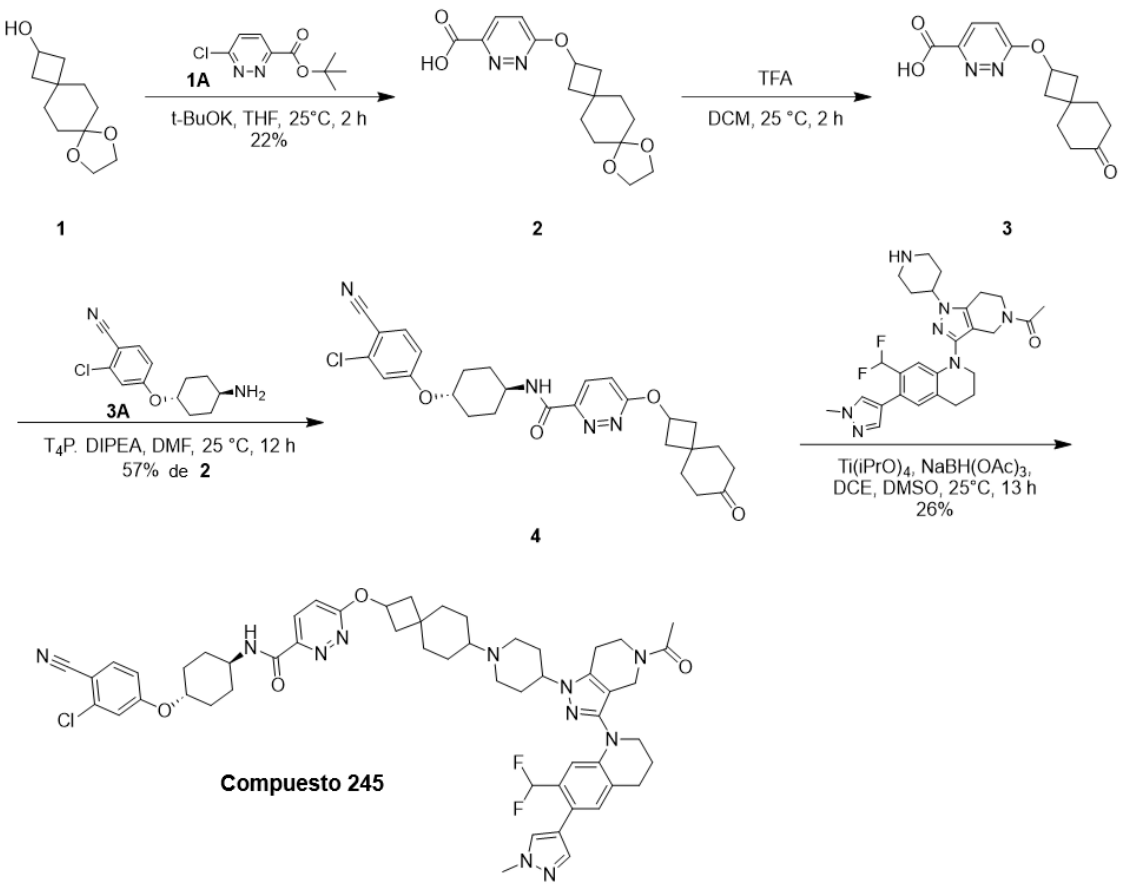
[001108] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,823 min, m/z = 490,1 [M + H^+]

[001109] A una solución de ácido 1-[5-[[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]carbamoil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]piperidina-4-carboxílico (44 mg) y 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (46 mg, 91 µmol, 1,0 eq.) en DMF (0,5 ml) se agregó DIPEA (23 mg, 182 µmol, 31 µl, 2,0 eq.) y HATU (45 mg, 118 µmol, 1,3 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 de 150 × 25 mm × 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 50 %-80 % de B durante 10 min). Se obtuvo el compuesto 5-[4-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carbonil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (30 mg, 30,21 µmol, 33 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido blanco.

[001110] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 7,09 - 6,95 (m, 3H), 6,92 - 6,82 (m, 2H), 6,70 - 6,36 (m, 1H), 4,80 - 4,62 (m, 1H), 4,37 - 4,20 (m, 2H), 4,17 - 4,03 (m, 5H), 3,96 (s, 4H), 3,92 - 3,63 (m, 4H), 3,34 - 3,21 (m, 3H), 2,95 - 2,69 (m, 6H), 2,25 - 1,94 (m, 15H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,48 (d, J = 12,2 Hz, 2H)

[001111] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 2,604 min, m/z = 981,4 [M + H^+]

[001112] Ejemplo 45: Síntesis de 6-[7-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]espiro[3.5]nonan-2-il]oxi-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**compuesto 245**)



[001113] La síntesis de **1** se informó en WO2022/122876, 2022, A1.

[001114] La síntesis de **1A** se informó en WO2023/91726, 2023, A1.

[001115] La síntesis de **3A** se informó en WO2022/11205, 2022, A1.

[001116] A una solución de 8,11-dioxadispiro[3.2.4^7.2^4]tridecan-2-ol (400 mg, 2,02 mmol, 1,0 *eq.*) y 6-cloropiridazina-3-carboxilato de *ter*-butilo (440 mg, 2,05 mmol, 1,0 *eq.*) en THF (5 ml) se agregó t-BuOK (1M, 4,00 ml, 2,0 *eq.*) a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h en N_2. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condición FA; columna: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 47 %-77 % de B durante 10 min**)** y se purificó´ adicionalmente mediante HPLC preparativa **(**condición FA; columna: Phenomenex luna C18 150 × 25 mm × 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 23 %-53 % de B durante 10 min**).** El compuesto 6-(8,11-dioxadispiro[3.2.4^7.2^4]tridecan-2-iloxi)piridazina-3-carboxilato de *ter*-butilo (180 mg, 435 µmol, 22 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[001117] LC-MS: MS (ESI$^+$): t_R = 0,634 min, m/z =321,1 [M + H$^+$]

[001118] A una solución de 6-(8,11-dioxadispiro[3.2.4^7.2^4]tridecan-2-iloxi)piridazina-3-

carboxilato de *ter*-butilo (180 mg, 478 µmol, 1,0 *eq*) en DCM (0,5 ml) se agregó TFA (0,5 ml) a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h en N_2. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El producto crudo de ácido 6-(7-oxospiro[3.5]nonan-2-il)oxipiridazina-3-carboxílico (132 mg) se obtuvo como un sólido blanco y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[001119] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,480 min, m/z =277,1 [M + H^+]

[001120] A una solución de ácido 6-(7-oxospiro[3.5]nonan-2-il)oxipiridazina-3-carboxílico (132 mg) y 4-(4-aminociclohexoxi)-2-clorobenzonitrilo (150 mg, 598 µmol, 1,3 *eq.*) en DMF (2 ml) se agregó DIPEA (445 mg, 3,44 mmol, 600 µl, 7,2 *eq.*) y T4P (688 mg, 956 µmol, 50 % de pureza, 2,0 *eq.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3). La fase naranja se lavó con 50 ml de salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 2/1**)**. Se obtuvo el compuesto N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-(7-oxospiro[3.5]nonan-2-il)oxi-piridazina-3-carboxamida (150 mg, 274 µmol, 57 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido amarillo.

[001121] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 1,010 min, m/z = 509,2 [M + H^+]

[001122] A una solución de N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-(7-oxospiro[3.5]nonan-2-il)oxi-piridazina-3-carboxamida (70 mg) y 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (70 mg, 137 µmol, 1,0 *eq.*) en DCE (0,5 ml) y DMSO (0,5 ml) se agregó $Ti(i\text{-}PrO)_4$ (482 mg, 1,69 mmol, 0,5 ml, 12,3 *eq.*) a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en N_2, Luego, se agregó $NaBH(OAc)_3$ (378 mg, 1,79 mmol, 13,0 *eq.*) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h en N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de agua y se formó un sólido blanco, se filtró y se lavó la torta con DCM (50 ml × 3*). La fase naranja se lavó con salmuera* (20 ml × 3*)*, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condición FA; columna: Phenomenex luna C18 de 150 × 25 mm × 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 29 %-59 % de B durante 10 min). El compuesto 6-[7-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]espiro[3.5]nonan-2-il]oxi-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (36,64 mg, 36 µmol, 26 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco.

[001123] **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 6,97 - 6,62 (m, 2H), 5,38 - 5,28 (m, 1H), 4,61 - 4,47 (m, 1H), 4,22 - 4,09 (m, 2H), 4,09 - 3,98 (m, 1H), 3,94 - 3,80 (m, 4H), 3,77 - 3,68 (m, 2H), 3,60 - 3,56 (m, 2H), 3,05 - 2,95 (m, 2H), 2,86 - 2,69 (m, 4H), 2,44 - 2,29 (m, 4H), 2,16 - 1,60 (m, 22H), 1,57 - 1,22 (m, 6H)

[001124] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 3,105 min, m/z = 1002,6 [M + H$^+$]

[001125] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de forma similar a como se describe en el ejemplo 45.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR ($CDCl_3$)**	**LC-MS [M + H$^+$]**
240	6-[3-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]ciclobutoxi]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,26 - 8,17 (m, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 - 7,00 (m, 3H), 6,98 - 6,82 (m, 2H), 6,71 - 6,35 (m, 1H), 5,61 - 5,48 (m, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 2H), 4,15 (s, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94 - 3,86 (m, 1H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 2H), 3,53 - 3,38 (m, 1H), 3,36 - 3,23 (m, 1H), 2,93 - 2,71 (m, 6H), 2,60 - 2,46	934,6

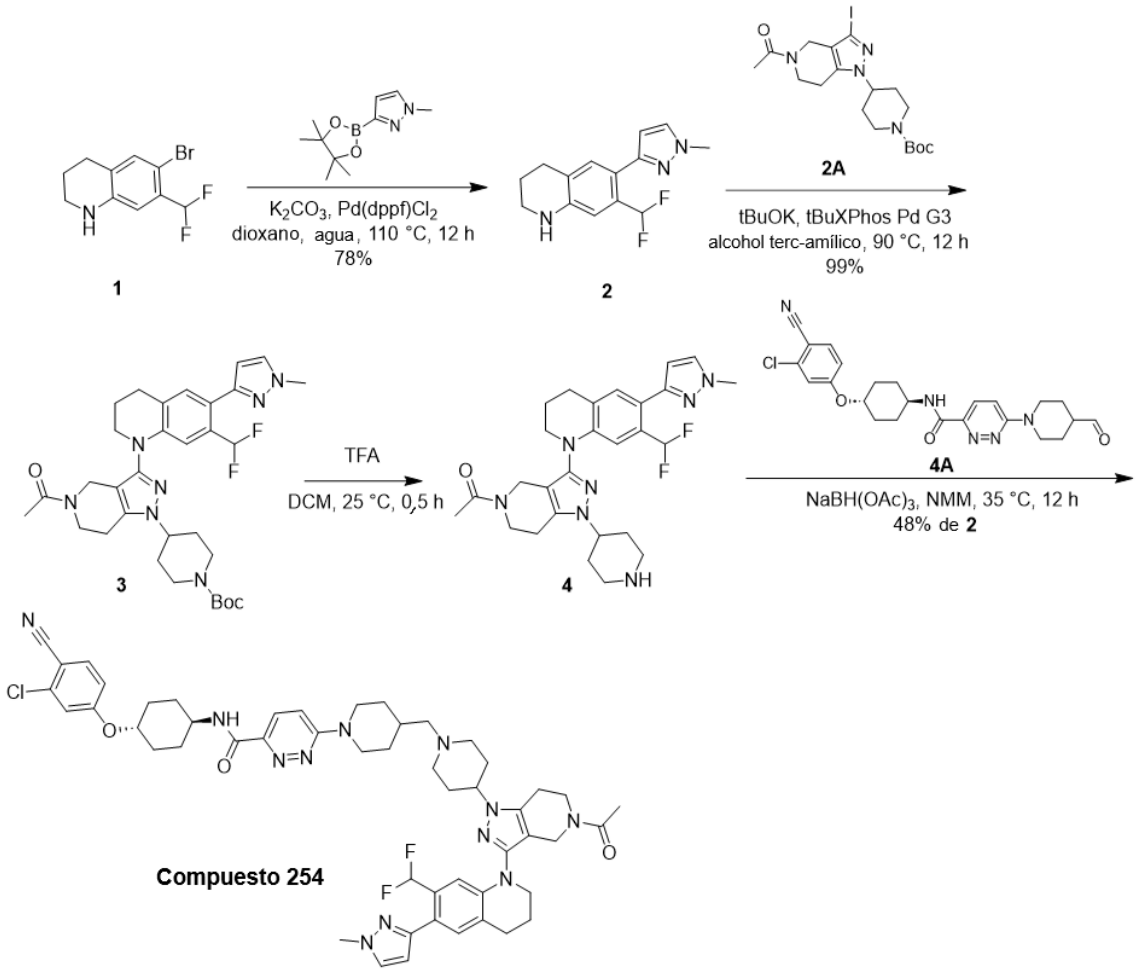
Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
		(m, 2H), 2,33 - 2,14 (m, 9H), 2,12 - 2,01 (m, 4H), 1,81 - 1,72 (m, 4H), 1,56 - 1,41 (m, 4H)	
246	6-[7-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]espiro[3.5]nonan-2-il]oxi-N-[4-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(DMSO-d_6) δ = 8,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 3H), 7,34 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,94 - 6,63 (m, 2H), 5,36 (br t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,70 - 4,57 (m, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 2H), 4,06 - 3,95 (m, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 4H), 3,79 - 3,66 (m, 2H), 3,62 - 3,54 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,72 (s, 1H), 2,41 - 2,35 (m, 1H), 2,18 - 2,10 (m, 2H), 2,08 (s, 2H), 1,96 - 1,69 (m,	953,6

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
		14H), 1,69 - 1,47 (m, 6H)	
247	6-[6-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]espiro[3.3]heptan-2-il]oxi-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(CD_3OD) δ = 8,86 - 8,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,07 - 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,86 - 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 - 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,15 - 7,10 (m, 2H), 6,89 - 6,72 (m, 2H), 5,28 - 5,1 (m, 1H), 4,53 - 4,51 (m, 1H), 4,16 - 4,11 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,86 (s, 4H), 3,75 - 3,68 (m, 2H), 3,59 - 3,56 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,84 (m, 5H), 2,66 (m, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,12 (m, 4H), 2,07 (m, 4H), 1,95 - 1,80 (m,	974,7

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
		13H), 1,68 - 1,64 (m, 2H), 1,52 - 1,50 (m, 2H).	
252	6-[2-[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]espiro[3.5]nonan-7-il]oxi-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,58 (s, 1H), 8,17 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 2H), 7,41 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,08 - 6,97 (m, 3H), 6,92 - 6,82 (m, 2H), 6,71 - 6,36 (m, 1H), 5,36 - 5,25 (m, 1H), 4,39 - 4,18 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 1H), 3,96 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 3,90 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,79 - 3,65 (m, 3H), 3,18 - 3,00 (m, 2H), 2,93 - 2,69 (m, 5H), 2,30 - 2,14 (m, 8H), 2,13 - 2,02 (m, 7H), 1,99 (br s, 4H), 1,76 - 1,59 (m, 7H),	1002,7

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR ($CDCl_3$)	LC-MS [M + H$^+$]
		1,59 - 1,40 (m, 4H)	

[001126] Ejemplo 46: Síntesis de 6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-3-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**compuesto 254**)



[001127] Una mezcla de 6-bromo-7-(difluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (300 mg, 1,14 mmol, 1 eq.), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (357 mg, 1,72 mmol, 1,5 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (83 mg, 114 µmol, 0,1 eq.), K_2CO_3 (316 mg, 2,29 mmol, 2 eq.) en dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. A la mezcla de reacción se agregó agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml × 3).

La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 5/1). Se obtuvo el compuesto 7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (240 mg, 893 µmol, 78 %) como un sólido amarillo.

[001128] Una mezcla de 4-(5-acetil-3-yodo-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (265 mg, 558 µmol, 1 eq.), 7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (218 mg, 828 µmol, 1,48 eq.), tBuXPhos Pd G_3 (66 mg, 83 µmol, 0,15 eq.) y tBuOK (1M, 1,68 ml, 3 eq.) en 2-metilbutan-2-ol (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 1/2). Se obtuvo el compuesto 4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-3-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (340 mg, 558 µmol, 99 %) como un sólido amarillo.

[001129] LC-MS: MS (ESI+): t_R = 0,557 min, m/z = 610,4 [M + H^+]

[001130] A una solución de 4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-3-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (100 mg, 164 µmol, 1 eq.) en DCM (1 ml) se agregó TFA (1,54 g, 13,46 mmol, 1 ml, 82,08 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró al vacío. Se obtuvo el compuesto 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-3-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (92 mg) como un aceite amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[001131] A una solución de 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-3-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (92 mg) y NMM (74 mg, 737 µmol, 81 µl, 5 eq.) en DCE (2 ml), se agitó a 35 °C durante 0,5 h. A la mezcla se agregó N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]-6-(4-formil-1-piperidil)piridazina-3-carboxamida (69 mg, 147 µmol, 1 eq.), se agitó a 35 °C durante 0,5 h. A la mezcla se agregó $NaBH(OAc)_3$ (62 mg, 295 µmol, 2 eq.), y se agitó a 35 °C durante 11 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml × 2), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO_2, diclorometano/metanol=20/1) y HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 de 150 × 25 mm × 10 µm; fase

móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 22 %-52 % de B durante 9 min). Se obtuvo el compuesto 6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-3-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (68,47 mg, 71 µmol, 48 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido blanco.

[001132] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 7,96 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H) 7,57 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H) 7,40-7,36 (m, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,26-7,11 (m, 1 H) 7,01 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H) 6,99-6,96 (m, 1 H) 6,94-6,89 (m, 1 H) 6,86 (dd, *J*=8,8, 2,4 Hz, 1 H) 6,38-6,35 (m, 1 H) 4,50 (d, *J*=13,2 Hz, 2 H) 4,39-4,30 (m, 1 H) 4,27 (s, 1 H) 4,11-4,04 (m, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 3,94 (s, 1 H) 3,90 (t, *J*=5,6 Hz, 2 H) 3,76-3,71 (m, 2 H) 3,04 (t, *J*=11,6 Hz, 4 H) 2,92-2,87 (m, 2 H) 2,82-2,71 (m, 2 H) 2,27 (d, *J*=8,8 Hz, 4 H) 2,23-2,18 (m, 3 H) 2,16 (s, 3 H) 2,07 (d, *J*=3,2 Hz, 2 H) 2,04 (s, 2 H) 1,94 (s, 2 H) 1,71 (d, *J*=5,6 Hz, 5 H) 1,69-1,62 (m, 2 H) 1,53-1,43 (m, 2 H) 1,32-1,22 (m, 2 H).

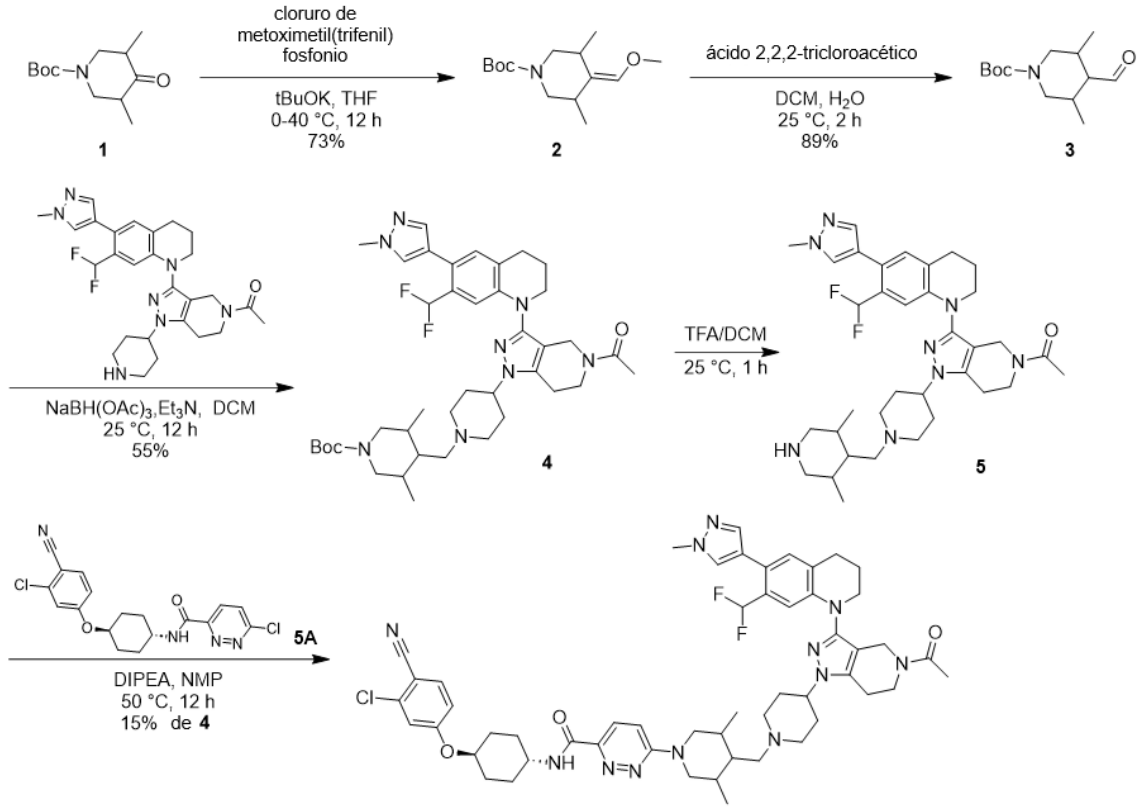
[001133] **LC-MS:** MS (ESI+): t_R = 2,867 min, m/z = 961,6 [M + H^+]

[001134] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el ejemplo 46.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR (DMSO-d_6)**	**LC-MS [M + H^+]**
253	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-tiazol-4-il-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,30 - 8,25 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,51 - 7,21 (m, 4H), 7,13 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,59 - 4,42 (m, 3H), 4,23 - 4,12 (m, 2H), 4,09 - 3,80 (m, 2H), 3,79 - 3,57 (m, 4H), 3,07 - 2,83 (m, 8H), 2,18 (m, J = 6,4 Hz, 2H), 2,11 - 1,96 (m, 11H), 1,92 - 1,79 (m, 7H), 1,67 - 1,47 (m, 4H), 1,16 - 1,05 (m, 2H)	964,6
255	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-tiazol-2-il-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-	δ = 8,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,52	964,5

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS [M + H$^+$]
	6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	(m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,13 (m, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,98 - 6,89 (m, 1H), 4,62 - 4,39 (m, 3H), 4,28 - 4,11 (m, 2H), 4,04 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 2H), 3,67 - 3,59 (m, 2H), 3,00 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,96 - 2,85 (m, 5H), 2,85 - 2,69 (m, 1H), 2,18 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,13 - 1,95 (m, 11H), 1,93 - 1,76 (m, 7H), 1,71 - 1,57 (m, 2H), 1,56 - 1,44 (m, 2H), 1,19 - 1,02 (m, 2H)	
256	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-oxazol-2-il-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 7,93 - 7,64 (m, 4H), 7,61 - 7,59 (m, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 - 6,92 (m, 4H), 4,58 - 4,43 (m, 3H), 4,25 - 4,15 (m, 2H), 4,08 - 3,82 (m, 2H), 3,77 - 3,60 (m, 4H), 3,07 - 2,81 (m, 8H), 2,18 (m, J = 5,6 Hz, 2H), 2,12 - 1,96 (m, 11H), 1,91 - 1,78 (m, 7H), 1,68 - 1,47 (m, 4H), 1,16 - 1,03 (m, 2H).	948,7

[001135] Ejemplo 47: Síntesis de 6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3,5-dimetil-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (**compuesto 217**)



Compuesto 217

[001136] A una solución de metoximetil(trifenil)fosfonio;cloruro (15,08 g, 44,0 mmol, 2,0 eq.) en THF (150 ml) se agregó tBuOK (1M, 66 ml, 3,0 eq.) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego se agregó 3,5-dimetil-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (5,00 g, 22,0 mmol, 1,0 eq.) en THF (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 11 h en N_2. La mezcla se vertió con acetato de etilo (300 ml). La fase acuosa se extrajo con agua (100 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 2/1). Se obtuvo el compuesto 4-(metoximetileno)-3,5-dimetil-piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (4,15 g, 16,1 mmol, 73 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

[001137] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 5,79 (s, 1H), 3,88 - 3,49 (m, 5H), 3,14 - 2,72 (m, 3H), 2,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,12 (s, 6H).

[001138] A una solución de 4-(metoximetileno)-3,5-dimetil-piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (6,80 g, 26,6 mmol, 1,0 eq.) en DCM (120 ml) y H_2O (40 ml) se agregó ácido 2,2,2-tricloroacético (26,11 g, 160 mmol, 6,0 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h en N_2. Ajustar el pH a 9-10 con $NaHCO_3$ y luego concentrar el sistema, extraer con DCM (300 ml), lavar con agua (100 ml × 3), secar en Na_2SO_4, concentrar a presión

reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1 a 10/1). El compuesto 4-formil-3,5-dimetil-piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (5,81 g, 23,8 mmol, 89 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro.

[001139] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 10,11 - 9,38 (m, 1H), 4,24 - 3,76 (m, 2H), 2,86 (s, 1H), 2,64 - 2,51 (m, 1H), 2,42 - 2,19 (m, 1H), 1,99 - 1,76 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,00 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 2H)

[001140] A una solución de 4-formil-3,5-dimetil-piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (268 mg, 1,11 mmol, 1,3 eq.) y 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-(4-piperidil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (435 mg, 854 µmol, 1,0 eq.) en DCM (8 ml) se agregó por goteo Et_3N (864 mg, 8,54 mmol, 10,0 eq.) y $NaBH(OAc)_3$ (905 mg, 4,27 mmol, 5,0 eq.) a 25 °C en N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en N_2. La mezcla se vertió en agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 de 150 × 40mm × 15 µm; fase móvil: [agua(FA)-ACN]; gradiente: 32 %-62 % de B durante 10 min). Se obtuvo el compuesto 4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3,5-dimetil-piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (364 mg, 471 µmol, 55 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[001141] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,557 min, m/z = 735,4 [M + H^+]

[001142] A una solución de 4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3,5-dimetil-piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (364 mg, 471 µmol, 1,0 eq.) en DCM (4 ml) se agregó TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 27,3 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h en N_2. La mezcla de reacción se concentró. Se obtuvo el compuesto 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-[1-[(3,5-dimetil-4-piperidil)metil]-4-piperidil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (360 mg) como un sólido amarillo y se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[001143] LC-MS: MS (ESI^+): t_R = 0,471 min, m/z = 635,6 [M + H^+]

[001144] A una solución de 1-[3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-1-[1-[(3,5-dimetil-4-piperidil)metil]-4-piperidil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]etanona (100 mg) y 6-cloro-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (63 mg, 160 µmol, 1,2 eq.) en NMP (2 ml) se agregó DIPEA (52 mg, 400 µmol, 3,0 eq.) a 25 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante

12 h en N_2. La mezcla se vertió en agua (20 ml). Luego, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (30 ml × 3), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 de 150 × 25mm × 10 µm; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; gradiente: 29 %-59 % de B durante 10 min). Se obtuvo el compuesto 6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3,5-dimetil-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida (20,41 mg, 20,4 µmol, 15 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido amarillo.

[001145] **^{1}H NMR** (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,96 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,40 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,07 - 6,95 (m, 3H), 6,95 - 6,83 (m, 2H), 6,70 - 6,34 (m, 1H), 4,39 - 4,23 (m, 2H), 4,10 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 3,99 (s, 5H), 3,86 - 3,66 (m, 5H), 3,43 - 3,26 (m, 2H), 3,24 - 3,01 (m, 2H), 2,92 - 2,74 (m, 4H), 2,53 - 2,36 (m, 2H), 2,30 - 2,13 (m, 9H), 2,12 - 1,92 (m, 9H), 1,55 - 1,35 (m, 3H), 1,11 - 1,03 (m, 6H)

[001146] **LC-MS:** MS (ESI$^+$): t_R = 1,921 min, m/z = 989,6 [M + H$^+$]

[001147] Los compuestos que se muestran a continuación se prepararon de manera similar a como se describe en el ejemplo 47.

Compuesto	**Nombre**	**^{1}H NMR (DMSO-d_6)**	**LC-MS [M + H$^+$]**
279	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[3-(1-metilimidazol-4-il)-8-isoquinolil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3,5-dimetil-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-fenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 9,81 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,60 - 7,48 (m, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,35 (br d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 4,63 - 4,49 (m, 3H), 4,27 -	935,8

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS [M + H$^+$]
		4,08 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,88 - 3,71 (m, 5H), 3,43 - 3,38 (m, 2H), 3,17 - 3,04 (m, 2H), 2,97 - 2,80 (m, 2H), 2,39 - 2,29 (m, 2H), 2,18 - 1,84 (m, 16H), 1,70 - 1,58 (m, 2H), 1,57 - 1,45 (m, 2H), 0,98 (br d, J = 6,0 Hz, 6H).	
287	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3,5-dimetil-1-piperidil]-N-[4-(3-cloro-4-ciano-2-metilfenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,95 - 6,62 (m, 2H), 4,58 - 4,44 (m, 1H), 4,21 - 4,08 (m, 2H), 4,07 - 3,95 (m, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 4H), 3,83 - 3,65 (m, 4H), 3,63 - 3,54 (m, 2H),	1003,7

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS [M + H$^+$]
		3,39 - 3,34 (m, 2H), 3,09 - 2,96 (m, 2H), 2,88 - 2,69 (m, 4H), 2,32 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,15 - 2,09 (m, 2H), 2,07 (s, 2H), 2,05 - 1,80 (m, 14H), 1,69 - 1,50 (m, 4H), 0,96 (d, J = 6,4 Hz, 6H)	
289	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3,5-dimetil-1-piperidil]-N-[4-(4-ciano-3-metilfenoxi)ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	δ = 8,61 - 8,53 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,97 - 6,64 (m, 3H), 4,48 - 4,31 (m, 1H), 4,22 - 4,09 (m, 2H), 4,08 - 3,96 (m, 1H), 3,93 - 3,66 (m, 8H), 3,63 - 3,56 (m, 2H), 3,33 - 3,30 (m, 2H), 3,09 - 2,92 (m,	969,9

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS [M + H$^+$]
		2H), 2,85 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,80 - 2,70 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,36 - 2,27 (m, 2H), 2,15 - 1,80 (m, 18H), 1,70 - 1,57 (m, 2H), 1,55 - 1,43 (m, 2H), 1,05 - 0,92 (m, 6H)	
290	6-[4-[[4-[5-acetil-3-[7-(difluorometil)-6-(1-metilpirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il]-1-piperidil]metil]-3,5-dimetil-1-piperidil]-N-[4-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]ciclohexil]piridazina-3-carboxamida	($CDCl_3$) δ = 7,97 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J*=5,6 Hz, 1 H) 7,42 (d, *J*=6,4 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,13 (m, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,02 – 6,95 (m, 1 H) 6,89 - 6,87 (m, 1 H) 6,72 - 6,38 (m, 1 H) 4,41 (m, 1 H) 4,28 (m, 1 H) 4,15 (m, 1 H) 3,99 - 3,89 (m, 4 H) 3,84 (m, 1 H) 3,77 - 3,69	1023,5

Compuesto	Nombre	^{1}H NMR (DMSO-d_6)	LC-MS [M + H$^+$]
		(m, 1 H) 3,39 - 3,22 (m, 1 H) 3,12 (m, 1 H) 3,08 (m, 1 H) 2,91 (m, 1 H) 2,84 - 2,74 (m, 2 H) 2,38 (m, 1 H) 2,27 - 2,14 (m, 7 H) 2,13 - 2,01 (m, 6 H) 1,92 (m, 1 H) 1,79 - 1,68 (m, 1 H) 1,55 - 1,45 (m, 2 H) 1,13 - 1,03 (m, 7 H)	

Ejemplo A-1: Solución oral

[001148] Para preparar una composición farmacéutica para administración oral, se agrega una cantidad suficiente de un compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, al agua (con solubilizantes opcionales, amortiguadores opcionales y excipientes enmascaradores del sabor) para proporcionar una solución de 20 mg/ml.

Ejemplo A-2: Comprimido oral

[001149] Se prepara un comprimido al mezclar 20-50 % en peso de un compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, 20-50 % en peso de celulosa microcristalina, 1-10 % en peso de hidroxipropilcelulosa poco sustituida y 1-10 % en peso de estearato de magnesio u otros excipientes apropiados. Los comprimidos se preparan mediante compresión directa. El peso total de los comprimidos se mantiene entre 100 y 500 mg.

Ejemplo A-3: Cápsula oral

[001150] Para preparar una composición farmacéutica para administración oral, se mezclan de 10-500 mg de un compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con almidón u otra mezcla de polvo adecuada.

La mezcla se incorpora a una unidad de dosis oral, tal como una cápsula de gelatina dura, que es adecuada para la administración oral.

[001151] En otra forma de realización, se colocan 10-500 mg de un compuesto de fórmula (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una cápsula de tamaño 4 o en una cápsula de tamaño 1 (hipromelosa o gelatina dura) y se cierra la cápsula.

Ejemplo B-1: Ensayo de formación de complejo ternario

Preparación de placas de 96 cavidades recubiertas con anticuerpos anti-AR de ratón

[001152] Placas MaxiSorp negras: recubrir con 50 µl de anticuerpo AR de ratón diluido 1/50 (Anticuerpo monoclonal (AR 441 de Thermo Fisher); diluido en solución salina amortiguada con fosfato (PBS). Centrifugar el líquido hasta el fondo de las cavidades, si es necesario. Incubar durante la noche a 4 °C. Al día siguiente, lavar 3 veces con 200 µl de TBST. Bloquear con 200 µl de amortiguador de bloqueo (BSA al 5 % en TBST) a temperatura ambiente durante 2 horas (BSA: A4503 o A2153 de Sigma). Lavar las placas 3 veces con TBST. Las placas están listas para los lisados.

Preparación de lisados tratados con dimerizador

[001153] Cultivar las células en placas de 96 cavidades a una concentración de 50.000 células VCaP por cavidad durante al menos 3 días. Sembrar en 5 % de FBS tratado con carbón activado Omega, en un volumen total de 200 µl. Tratar con la solución bifuncional durante 1,5 horas mediante la adición de 1 µl de la solución de reserva 200x en DMSO. Aspirar el medio/compuesto. Agregar y mezclar con pipeta 70 µl de amortiguador de lisis AlphaLisa 1x a cada cavidad (Perkin Elmer, AlphaLISA SureFire Ultra, diluido en agua). Pipetar hacia arriba y hacia abajo al agregar el amortiguador de lisis para romper las células. Dejar que la lisis proceda durante 30 min a 4 °C.

ELISA sándwich

[001154] Transferir 50 µl de lisado a placas MaxiSorp recubiertas con anticuerpos y posteriormente bloqueadas con BSA. Incubar durante 1 h a temperatura ambiente. Sacudir los lisados. Lavar 3 veces con TBST. Agregar 75 µl de anticuerpo CBP o p300 de conejo a cada cavidad (diluido 1:5000 en amortiguador de bloqueo (5 % de BSA en TBST).Anticuerpo CBP: (D6C5) mAb de conejo N.° 7389; anticuerpo p300: (D8Z4E) mAb de conejo N.° 86377. Incubar durante la noche a 4 °C. Lavar 3 veces con 300 µl de TBST, cada vez en agitador durante 5-10 min. Preparar anticuerpo de cabra anti-conejo conjugado con HRP (dilución 1/100K en amortiguador de bloqueo). Número de catálogo de Invitrogen: 32260. Agregar 75 µl de anticuerpo de cabra anti-conejo conjugado con HRP. Incubar a temperatura ambiente durante 1 hora. Sacudir la mezcla

de anticuerpo-HRP. Lavar 7-8 veces con TBST, al agitar durante 10 minutos cada vez. En los lavados posteriores, procurar que las cavidades se desborden para que no quede HRP residual adherido a las paredes de la cavidad. Preparar y agregar 75 µl/cavidad de solución de sustrato quimiofluorescente QuantaRed Enhance HRP. Leer inmediatamente la fluorescencia en el BMG ClarioStar (ej.: 570/em 585) y repetir la lectura a los 5 y 15 minutos.

[001155] Los resultados del ensayo de formación del complejo ternario se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto	Complejo ternario promedio* (nM)	Compuesto	Complejo ternario promedio* (nM)
1	A	**27**	A
2	A	**28**	A
3	A	**29**	A
4	A	**30**	A
5	A	**31**	A
6	A	**32**	A
8	A	**33**	A
11	A	**34**	B
12	A	**35**	D
13	A	**36**	C
14	A	**37**	D
16	A	**38**	D
17	A	**39**	A
18	A	**40**	B
19	D	**41**	A
20	A	**42**	B
21	A	**43**	B
22	A	**44**	A
23	A	**45**	A
24	A	**46**	A
25	A	**47**	B
26	A	**48**	A

Compuesto	Complejo ternario promedio* (nM)
49	A
50	A
51	A
52	B
53	A
54	B
55	A
56	B
57	A
58	C
59	D
60	D
61	A
62	A
63	A
64	B
65	A
66	A
67	A
68	A
69	A
70	A
71	A
72	A
73	A
77	B
82	A
83	A
84	A
85	A

Compuesto	Complejo ternario promedio* (nM)
87	A
88	B
89	A
94	B
100	A
101	A
102	A
103	A
104	A
105	A
106	B
107	A
108	B
109	C
110	A
112	A
113	A
118	A
119	B
120	A
121	A
122	A
123	A
126	A
127	D
130	D
135	B
138	B
139	A
140	A

Compuesto	Complejo ternario promedio* (nM)
141	A
142	A
144	A
145	A
147	A
148	A
149	A
150	B
152	A
153	A
154	A
155	A
156	B
157	A
158	B
159	A
160	A
161	A
162	B
163	A
164	A
165	A
166	A
168	C
169	A
170	A
176	A
178	A
181	A
182	A

Compuesto	Complejo ternario promedio* (nM)
183	A
184	B
191	A
192	A
194	A
195	A
197	A
198	A
200	A
201	A
203	A
204	A
205	A
206	A
208	A
209	A
210	A
215	A
216	A
217	A
219	A
220	A
221	D
222	A
223	A
224	A
225	A
226	A
227	A
228	A

Compuesto	Complejo ternario promedio* (nM)
229	A
230	A
231	A
232	B
233	A
234	A
235	A
237	A
238	A
239	A
240	A
241	B
242	A
244	A
245	A
246	A
247	A
248	A
249	A
250	A
252	A
253	A
254	A
255	A
256	A
257	B
258	B
259	B
260	B
261	B

Compuesto	Complejo ternario promedio* (nM)
262	A
263	A
264	D
265	A
266	D
267	A
268	A
269	A
270	B
275	A
279	A
280	A
281	A
282	A
283	A
285	A
286	A
287	A
288	A
289	A
290	A
291	A
292	A
293	A
294	A
295	A
296	A
297	D
298	A
299	A

Compuesto	Complejo ternario promedio* (nM)
300	A

Compuesto	Complejo ternario promedio* (nM)
301	A

*A es <1 nM; B es >1 nM y ≤10 nM; C es >10 nM y ≤100 nM; D es activo y >100 nM.

Ejemplo B-2: Ensayo celular NanoBRET

[001156] Los reactivos para el ensayo de interacción NanoBRET™ Histona H3.3/CBP-BD y los reactivos para la transfección FuGENE® HD se adquirieron de Promega. El compuesto de referencia SGC-CBP-30 se adquirió en MedChem Express. La línea celular HEK293 se adquirió de American Type Culture Collection (Manassas, VA). Las células HEK293 se cultivaron en medio EMEM complementado con 10 % de FBS, 100 µg/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina. Los cultivos se mantuvieron a 37°C en una atmósfera humidificada de 5 % de CO_2 y 95 % de aire.

[001157] Las células HEK293 se transfectaron con 2 µg de ADN del vector de fusión Histona H3.3-HaloTag más 0,05 µg del vector de fusión CBP-BD-NanoLuc. Las células transfectadas se trataron con el ligando NanoBRET™ 618 y los compuestos de prueba (a partir de 1 µM, 10 dosis con dilución triple) o con el compuesto de referencia SGC-CBP-30 (a partir de 10 µM, 10 dosis con dilución triple) durante 22 horas. La interacción celular histona H3.3/CBP-BD se midió mediante el ensayo NanoBRET. Los ajustes de curvas se realizaron únicamente cuando el porcentaje de señal NanoBret a la concentración más alta de los compuestos era menor de 55 %.

[001158] Los resultados del ensayo NanoBRET se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Compuesto	Valor de IC_{50} (M)
GNE-781	1,23E-10
SGC-CBP-30	6,09E-07

Transfección para el ensayo de interacción de la histona H3.3/CBP-BD con NanoBRET™

1. Cultivar las células HEK293 adecuadamente antes del ensayo.

2. Retirar el medio de cultivo del matraz de cultivo celular mediante aspiración, realizar la tripsinización y dejar que las células se disocien del fondo del matraz.

3. Neutralizar la tripsina mediante el medio de cultivo celular, contar las células para estimar la densidad y resuspender a una densidad final de 4×10^5 células/ml en medio de cultivo celular.

4. Colocar en placas 2 ml de células en cada cavidad de una placa de seis cavidades.
5. Dejar que las células se adhieran y se recuperen durante la noche a 37 °C, 5 % de CO_2.
6. Preparar una mezcla de transfección que contenga las siguientes cantidades de ADN: 2 µg de Histona H3.3-HaloTag 0,05 µg de NanoLuc-CBP-BD
7. Agregar 100 µl de Opti-MEM® I con suero reducido, sin rojo de fenol, a la mezcla de transfección y mezclar bien.
8. Añada 8 µl del reactivo de transfección FuGENE® HD e incube a temperatura ambiente durante 10 minutos.
9. Añadir la mezcla de transfección a los pocillos con células adheridas y expresar las proteínas durante 24 horas a 37 °C, 5 % de CO_2.
Reimplantación de células HEK293 transfectadas en placas de múltiples pocillos y adición del ligando HaloTag® NanoBRET™ 618
1. En una placa de seis pocillos, retire el medio de cultivo de cada pocillo y lave con 1 ml de PBS. Desechar.
2. Agregue tripsina-EDTA al 0,25 % e incube a temperatura ambiente hasta que las células se desprendan del fondo del pocillo.
3. Agregue medio de cultivo celular para neutralizar la tripsina, mezcle para recolectar y resuspender las células, y transfiera la suspensión celular a un tubo cónico de 15 ml.
4. Centrifugue las células a 125 × g durante 5 minutos. Deseche el medio de cultivo celular y resuspenda en un volumen igual de medio de ensayo (Medio Opti-MEM® I con suero reducido, sin rojo de fenol + 4 % de FBS).
5. Contar para estimar la densidad celular y ajustar la densidad a 2×10^5 células/ml en el medio de ensayo.
6. Divida las células en dos grupos y agregue el ligando HaloTag® NanoBRET™ 618 o el vehículo DMSO de la siguiente manera: Muestras experimentales (+ ligando): Agregue 1 µl de ligando HaloTag® NanoBRET™ 618 0,1 mM por mililitro de células (concentración final de 100 nM). Controles sin aceptor (– ligando): Añadir 1 µl de DMSO por mililitro de células (concentración final de DMSO del 0,1 %). Aplique los compuestos a la placa de 384 pocillos con Echo 550.
7. Para las mediciones de NanoBRET™ con o sin tratamiento con el compuesto, dispense 25 µl de cada grupo de células preparadas en el paso 6 por duplicado para alcanzar las concentraciones de prueba finales requeridas (comenzando en 1 o 10 µM, 10 dosis con dilución de 3 veces).
8. Incubar las placas a 37 °C, 5 % CO_2 22 horas.

Agregar sustrato NanoBRET™ Nano-Glo® y tomar medidas NanoBRET™

1. Prepare una solución 5X de sustrato NanoBRET™ Nano-Glo® en medio Opti-MEM® I con suero reducido, sin rojo de fenol.

2. Agregue el sustrato a las células y agite la placa durante 30 segundos para mezclar.

3. Mida la emisión del donante (460 nm) y la emisión del aceptor (600 nm) dentro de los 10 minutos posteriores a la adición del sustrato utilizando un lector multietiqueta Envision 2104.

Cálculos NanoBRET™

1. Para generar los valores brutos de la relación NanoBRET™, divida el valor de emisión del aceptor (por ejemplo, 600 nm) entre el valor de emisión del donador (por ejemplo, 460 nm) para cada muestra.

2. Determinar la proporción media de NanoBRET™ para cada conjunto de muestras: muestras experimentales con el ligando HaloTag®NanoBRET™ 618 y muestras de control sin aceptor.

3. Se trazaron las curvas de IC50 y se calcularon los valores de IC50 utilizando el programa GraphPad Prism, en función una ecuación sigmoidal de dosis-respuesta.

Ejemplo B-3: Ensayo de inhibición del crecimiento de VCaP

[001159] Las células VCaP (ATCC Cat#CRL-2876) se siembran a una densidad de $1x10^4$ células por pocillo en una placa de cultivo de 96 pocillos de plástico blanco (Thermo Scientific Nunc Cat#165306) en 100 µl de medio DMEM sin rojo de fenol (Gibco Cat#21063-029) con 5 % de CSS (Omega Scientific Cat#FB-04). Las placas de cultivo se devuelven a la incubadora (37 °C/5 % CO2) durante 72 horas antes del tratamiento. Justo antes del tratamiento, se agregaron 100 µl de DMEM/5 % CSS sin rojo de fenol y 60 pM de R1881 (Sigma Cat#R0908-10mg) a cada pocillo de las placas de cultivo (concentración final de R1881 = 30 pM). Se añadieron compuestos (200X) a cada pocillo en un volumen de 1 µl, con diluciones seriadas (1:5) desde 20 µM hasta 2 pM (las concentraciones finales en el pocillo son de 100 nM a 10 fM). Las placas de cultivo se devuelven a la incubadora durante 9 días.

[001160] Tras un período de tratamiento de 9 días, se retiró el medio de cultivo de las placas de cultivo por inversión y se añadieron 100 µL de reactivo CTG a temperatura ambiente (Promega Cat#G7573) a cada pocillo. Las placas con los cultivos en racimo se colocan en un agitador y se incuban a temperatura ambiente durante 20 minutos. Tras este proceso de agitación/incubación, las placas de cultivo se leen en un luminómetro (BMG ClarioStar). IC_{50} se obtienen graficando los datos de RLU frente a la concentración del compuesto con curvas logísticas de regresión no lineal de 4

parámetros (GraphPad Prism).

[001161] Los resultados del ensayo de inhibición del crecimiento de VCaP se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Compuesto	IC_{50}** (M)
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
7	+
8	+
10	++
12	+
13	++
14	+
16	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	++
25	+
26	+
27	++
28	+
30	+
31	+
32	+
33	++

Compuesto	IC_{50}** (M)
34	++
35	++
36	+++
37	++
38	++
39	+
40	++
41	+
42	++
43	++
44	++
45	++
46	++
47	++
48	+
49	++
50	+
51	++
52	++++
53	++++
54	++
55	++++
56	++++
57	+++
58	++++
59	++++

Compuesto	IC_{50}** (M)
60	++++
61	+
62	+
63	++
64	++
65	+
66	++
67	++
68	+
69	+
70	++
71	++
72	++
73	+
77	++
82	++
83	++
84	++
85	+
87	+
88	++
89	+
94	++
100	++
101	+
102	++

Compuesto	IC_{50}** (M)
103	++
104	+
105	++
106	++
107	+
108	++
109	++
110	+
112	++
113	++
118	++
119	++
120	++
121	++
122	++
123	++
126	+
127	++++
130	++
135	++
138	+++
139	+
140	+
141	+
144	+
145	++
147	++
148	++
149	++
150	++

Compuesto	IC_{50}** (M)
152	++
153	+
154	++
155	++
156	+++
157	++
158	++
159	+
160	+
161	+
162	++
163	+
164	++
165	++
166	++
168	+
169	+
170	++
176	++
177	+
179	++
181	+
182	+
183	++
184	+++
185	+
187	+
189	+
191	++
192	+

Compuesto	IC_{50}** (M)
194	+
195	+
197	+
198	+
200	+
201	+
202	++
204	+
205	+
206	+
208	+
209	+
210	+
216	+
217	+
219	+
220	+
221	+++
222	++
223	+
224	+
229	+
230	+
231	+
232	+++
233	+
234	+
237	+
238	+
239	+

Compuesto	IC_{50}** (M)
240	++
241	++
242	++
244	++
245	+
246	+++
247	+
248	++
249	+
250	+
252	+
253	+
254	+
255	++
256	++
257	++
258	+++
259	+++
261	+++
262	++
263	+
267	+++
268	++
270	+++
280	+
281	+
282	++
283	+
286	+
287	+

Compuesto	IC_{50}** (M)
288	+
289	+
291	+
292	+
293	+
298	++
299	+
300	+

** ++++ es IC_{50} activo y > 1E-7; +++ es 1E-7 ≤ IC_{50} > 1E-9; ++ es 1E-9 ≤ IC_{50} > 1E-10; + es IC_{50} ≤ 1E-10

Ejemplo B-4: Ensayo de inhibición del crecimiento de células HEK-293

[001162] Las células HEK-293 (ATCC Cat#CRL-1573) se siembran a una densidad de $3x10^3$ células por pocillo en una placa de cultivo en racimos de 96 pocillos de plástico blanco (Thermo Scientific Nunc Cat#165306) en 200 µl de medio DMEM (ATCC Cat#30-2002) con 10 % de FBS (Gibco Cat#26140-079). Las placas de cultivo se devuelven a la incubadora (37 °C/5 % CO2) durante 24 horas antes del tratamiento. Se agregaron compuestos (200X) a cada pocillo en un volumen de 1 µl, con diluciones seriadas (1:5) desde 2 mM hasta 200 pM (las concentraciones finales en el pocillo son de 10 µM a 1 pM). Las placas de cultivo se devuelven a la incubadora durante 3 días.

[001163] Tras un período de tratamiento de 3 días, se extrajeron 100 µl de medio de cultivo de cada pocillo mediante aspiración y se agregaron 100 µl de reactivo CTG a temperatura ambiente (Promega Cat#G7573) a cada pocillo. Las placas con los cultivos en racimo se colocan en un agitador y se incuban a temperatura ambiente durante 20 minutos. Tras este proceso de agitación/incubación, las placas de cultivo se leen en un luminómetro (BMG ClarioStar). IC_{50} se obtienen graficando los datos de RLU frente a la concentración del compuesto con curvas logísticas de regresión no lineal de 4 parámetros (GraphPad Prism).

[001164] Los resultados del ensayo de inhibición del crecimiento de las células HEK-293 se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Compuesto	**IC_{50} (µM)**
1	>10