DEGRADADORES BCL-X_L HETEROBIFUNCIONALES DE TETRAHIDROISOQUINOLINA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud de patente provisional de los EE. UU., núms. de serie 63/547.654, presentada el 7 de noviembre de 2023; 63/641.293, presentada el 1 de mayo de 2024; y 63/704.371, presentada el 7 de octubre de 2024; cada una de las cuales se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO

Esta descripción proporciona los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., Fórmula (**I-1**) (p. ej., Fórmula (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), o (**I-e3**)), Fórmula (**I-2**) (p. ej., Fórmula (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**)), Fórmula (**I-5**) (p. ej., (**I-a5**), (**I-b5**), o (**I-e5**)), Fórmula (**I-6**) (p. ej., (**I-a6**), (**I-b6**), o (**I-c6**)), Fórmula (**II-1**), o Fórmula (**II-2**)) o Fórmula (**A**), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, que inducen la degradación de una proteína BCL-X_L Estos compuestos son útiles, por ejemplo, para tratar el

cáncer en un sujeto (p. ej., un ser humano). Esta descripción también proporciona composiciones que comprenden los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**) (p. ej., la Fórmula (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), o (**I-e3**)), la Fórmula (**I-2**) (p. ej., la Fórmula (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**)), la Fórmula (**I-5**) (p. ej., (**I-a5**), (**I-b5**), o (**I-e5**)), la Fórmula (**I-6**) (p. ej., (**I-a6**), (**I-b6**), o (**I-c6**)), la Fórmula (**II-1**), o la Fórmula (**II-2**)) o Fórmula (**A**), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, así como también métodos de uso y elaboración de estas.

ANTECEDENTES

La familia de proteínas BCL-2 está involucrada en la regulación de la apoptosis celular e incluye proteínas que son proapoptosis, prosupervivencia y solo BH3. En un nivel alto, el equilibrio de unión de las proteínas solo BH3 a los miembros proapoptosis y prosupervivencia de la familia BCL-2 puede determinar si una célula sufrirá apoptosis. La proteína BCL-X_L, codificada por el gen *BCL2L1*, es un miembro prosupervivencia de la familia BCL-2. En muchos cánceres, puede ser deseable iniciar la apoptosis de las células tumorales, lo que puede lograrse

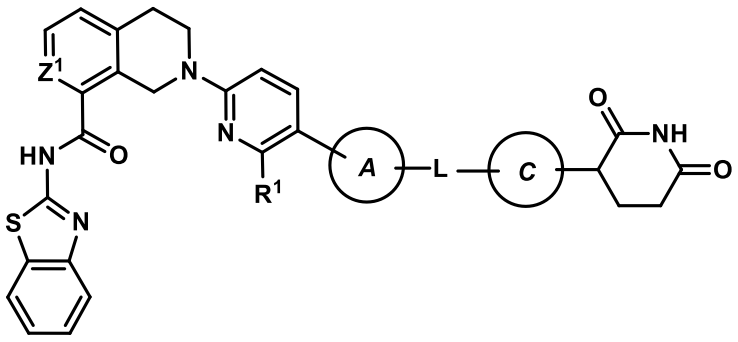
disminuyendo la cantidad de proteína prosupervivencia (p. ej., BCL-X_L) disponible para competir por la unión de la proteína solo BH3.

SUMARIO

Esta descripción proporciona los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., Fórmula (**I-1**) (p. ej., Fórmula (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), o (**I-e3**)), Fórmula (**I-2**) (p. ej., Fórmula (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**)), Fórmula (**I-5**) (p. ej., (**I-a5**), (**I-b5**), o (**I-e5**)), Fórmula (**I-6**) (p. ej., (**I-a6**), (**I-b6**), o (**I-c6**)), Fórmula (**II-1**), o Fórmula (**II-2**)) o Fórmula (**A**), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, que inducen la degradación de una proteína BCL-X_L Estos compuestos son útiles, por ejemplo, para tratar un cáncer en un sujeto (p. ej., un ser humano). Esta descripción también proporciona composiciones que comprenden los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**) (p. ej., la Fórmula (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), o (**I-e3**)), la Fórmula (**I-2**) (p. ej., la Fórmula (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**)), la Fórmula (**I-5**) (p. ej., (**I-a5**), (**I-b5**), o (**I-e5**)), la Fórmula (**I-6**) (p. ej., (**I-**

a6), (**I-b6**), o (**I-c6**)), la Fórmula (**II-1**), o la Fórmula (**II-2**)) o Fórmula (**A**), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, así como también métodos de uso y elaboración de estas.

En la presente descripción, se proporcionan compuestos de la Fórmula (**I**):



Fórmula (**I**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

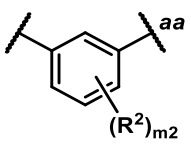
R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) -C(O)OH;

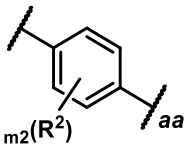
(b) -C(O)Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 **R^c**; y

(c) -C(O)-(alquileno C_{0-3})-fenilo, en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con 1-3 **R^a**;

el **anillo A** se selecciona del grupo que consiste en: (**A1**) y (**A2**):



(**A1**)



(**A2**)

en donde:

m2 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$; y

aa representa el punto de acoplamiento a **L**;

L es $-(\mathbf{L^A})_{\mathbf{n1}}-$; en donde:

n1 es un número entero de 3 a 10;

2-3 (p. ej., 2) $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A4}}$;

0-3 $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A3}}$; y

cada $\mathbf{L^A}$ restante es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

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

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -alcoxi C_{1-6}, -haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-

(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

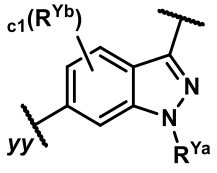
cada $\mathbf{L^{A3}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-N(\mathbf{R^d})-$, $-N(\mathbf{R^b})-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2}-$, y $-C(=O)$;

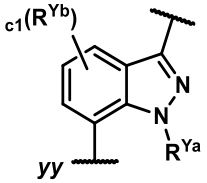
cada $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(a) cicloalquileno C_{3-12} o heterociclileno de 4-15 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

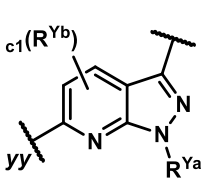
(b) fenileno o heteroarileno de 5-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$,

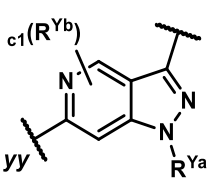
en donde cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

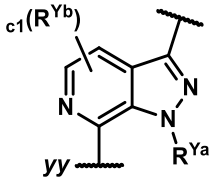
el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en: 

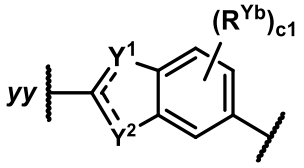
, 

,



, 

, 

, y 

, en donde:

uno de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ es N;

y el otro de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ se selecciona del grupo que consiste en O y N($\mathbf{R^{Ya}}$);

cada ⎓ es independientemente un enlace simple o un doble enlace, siempre que el anillo de 5 miembros que contiene $\mathbf{Y^1}$ e $\mathbf{Y^2}$ sea aromático;

$\mathbf{R^{Ya}}$ se selecciona del grupo que consiste en: -H, $\mathbf{R^b}$, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

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

c1 es 0, 1, o 2; y

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

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

(a) halo;

(b) -CN;

(c) -OH;

(d) oxo;

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

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

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

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

(i) $-C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

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

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

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

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

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

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

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, alcoxi

C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -N$\mathbf{R^dR^e}$, -C(=O)alquilo C_{1-6}, -C(=O)Oalquilo C_{1-6}, -C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, -S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), y -S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

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

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

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

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

También se proporcionan en la presente descripción composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**) (p. ej., la Fórmula (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**),

(**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), o (**I-e3**)), la Fórmula (**I-2**) (p. ej., la Fórmula (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**)), la Fórmula (**I-5**) (p. ej., (**I-a5**), (**I-b5**), o (**I-e5**)), la Fórmula (**I-6**) (p. ej., (**I-a6**), (**I-b6**), o (**I-c6**)), la Fórmula (**II-1**), o la Fórmula (**II-2**)) o Fórmula (**A**), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En la presente, se proporcionan métodos para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesita, los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (**I**) (p. ej., Fórmula (**I-1**) (p. ej., Fórmula (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), o (**I-e3**)), Fórmula (**I-2**) (p. ej., Fórmula (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**)), Fórmula (**I-5**) (p. ej., (**I-a5**), (**I-b5**), o (**I-e5**)), Fórmula (**I-6**) (p. ej., (**I-a6**), (**I-b6**), o (**I-c6**)), Fórmula (**II-1**), o Fórmula (**II-2**)) o Fórmula (**A**), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica como la que se proporciona en la presente.

También se proporciona en la presente descripción una proteína BCL-X_L unida de manera no covalente con un compuesto de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**) (p. ej., la Fórmula (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**),

(**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), o (**I-e3**)), la Fórmula (**I-2**) (p. ej., la Fórmula (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**)), la Fórmula (**I-5**) (p. ej., (**I-a5**), (**I-b5**), o (**I-e5**)), la Fórmula (**I-6**) (p. ej., (**I-a6**), (**I-b6**), o (**I-c6**)), la Fórmula (**II-1**), o la Fórmula (**II-2**)) o Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

También se proporciona en la presente descripción un complejo ternario que comprende una proteína BCL-X_L, un compuesto de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**) (p. ej., la Fórmula (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), o (**I-e3**)), la Fórmula (**I-2**) (p. ej., la Fórmula (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**)), la Fórmula (**I-5**) (p. ej., (**I-a5**), (**I-b5**), o (**I-e5**)), la Fórmula (**I-6**) (p. ej., (**I-a6**), (**I-b6**), o (**I-c6**)), la Fórmula (**II-1**), o la Fórmula (**II-2**)) o Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una proteína CRBN, o una porción de esta.

Para facilitar la comprensión de la descripción expuesta en la presente, se proporcionan varios términos adicionales. Generalmente, la nomenclatura que se usa en la presente y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química medicinal y farmacología descritos son los conocidos y empleados comúnmente en la técnica. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y

científicos que se usan en la presente en general tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. Cada una de las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones que se mencionan a lo largo de la especificación y los apéndices adjuntos se incorporan en la presente por referencia en su totalidad. En caso de conflicto entre la presente descripción y cualquier contenido incorporado por referencia, la presente descripción controla.

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Esta descripción proporciona compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., Fórmula (**I-1**) (p. ej., Fórmula (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), o (**I-e3**)), Fórmula (**I-2**) (p. ej., Fórmula (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**)), Fórmula (**I-5**) (p. ej., (**I-a5**), (**I-b5**), o (**I-e5**)), Fórmula (**I-6**) (p. ej., (**I-a6**), (**I-b6**), o (**I-c6**)), Fórmula (**II-1**), o Fórmula (**II-2**)) o Fórmula (**A**), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, que inducen la degradación de una proteína BCL-X_L (también denominada en la presente Bcl-xL). Estos compuestos son útiles, por ejemplo, para tratar un cáncer. Esta descripción también proporciona composiciones que comprenden los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., Fórmula (**I-1**) (p. ej., Fórmula (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), o (**I-e3**)), Fórmula (**I-2**) (p. ej., Fórmula (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**)), Fórmula (**I-5**) (p. ej., (**I-a5**), (**I-b5**), o (**I-e5**)), Fórmula (**I-6**) (p. ej., (**I-a6**), (**I-b6**), o (**I-c6**)), Fórmula (**II-1**), o Fórmula (**II-2**)) o Fórmula (**A**), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, así como también métodos de uso y elaboración de las mismas en la presente.

Sin estar atados por ninguna teoría en particular, se cree que en las células sanas, los efectores proapoptóticos como BAX y BAK pueden moverse entre el citosol y la membrana externa mitocondrial (MOM, por sus siglas en inglés), sobre la cual el Canal de anión dependiente de voltaje 2 (VDAC2) puede actuar como receptor. Los miembros de la familia BCL-2 prosupervivencia (p. ej., BCL-2, BCL-X_L, y MCL-1) pueden retrotranslocar BAX de vuelta al citosol. Una proteína de solo BH3 (p. ej., BIM) puede acoplarse a un sitio posterior en un efector proapoptótico (p. ej., BAX o BAK) y liberar el dominio transmembrana C-terminal (α9) del efector, lo que permite la unión a la MOM. La unión de BIM a la ranura de unión canónica BH3 de BAX o BAK libera el N-terminal y α1 de BAX o BAK, y el posterior despliegue del dominio "pestillo" libera BIM de la ranura de unión BH3. Si un miembro de la familia BCL-2 prosupervivencia se une entonces a BAX o BAK, la señalización apoptótica generalmente se detiene. No obstante, si se permite que BAX o BAK se dimericen, después de oligomericen, la MOM puede ser permeabilizada, lo que lleva a la apoptosis.

A veces se piensa que una abundancia de miembros de la familia BCL-2 prosupervivencia "prepara" las células para la muerte (p. ej., a través de terapias citotóxicas, incluidos los miméticos de BH3). Se cree que las mutaciones y tensiones oncogénicas pueden causar una regulación

positiva en las proteínas únicamente BH3, colocando así una presión selectiva sobre las células cancerosas para la regulación positiva de las proteínas de la familia BCL-2 prosupervivencia. Por lo tanto, con más proteínas únicamente BH3 alrededor, se cree que las células son más sensibles a manipulaciones adicionales del equilibrio de la familia BCL-2. Ver, p. ej., Adams and Cory, *Cell Death & Differentiation* 25.1 (**2018**): 27-36, doi: 10.1038/cdd.2017.161.

Los compuestos que inducen la degradación de una proteína diana a veces se denominan compuestos heterobifuncionales, PROTAC o degradadores. Tales compuestos generalmente incluyen una entidad que se une a la proteína diana y una entidad que se une a una ligasa E3 ubiquitina (a veces denominada una ligasa E3 o simplemente una E3), estas dos entidades están opcionalmente separadas por un enlazador. Para inducir la degradación, se cree que los compuestos heterobifuncionales inducen la formación de un complejo ternario entre la proteína diana, el compuesto y una ligasa E3. La formación del complejo ternario es seguida entonces por la ubiquitinación de la proteína diana y la degradación de la proteína diana ubiquitinada por un proteosoma. Se han usado varias ligasas E3 como la ligasa E3 acompañante para degradadores heterobifuncionales. En la presente descripción, se usa la ligasa E3 del cereblón (CRBN) (también denominada proteína CRBN en la presente).

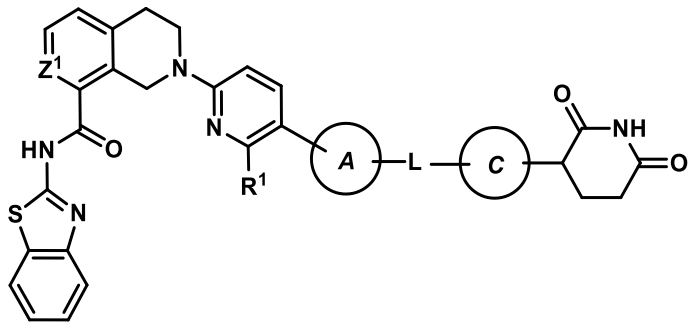
Un enfoque de degradación para una proteína diana puede tener ventajas potenciales en comparación con, por ejemplo, la inhibición de moléculas pequeñas de la proteína diana. Una ventaja potencial es que la duración del efecto de un compuesto heterobifuncional se basa generalmente en la tasa de resíntesis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

Los compuestos heterobifuncionales se describen además, por ejemplo, en las publicaciones internacionales núms. WO 2017/184995; WO 2019/144117; WO 2020/163823; WO 2021/078301; WO 2021/146536; WO 2021/007307; WO 2021/222114; WO 2022/169780; WO 2023/044046; WO 2023/185986; WO 2024/027706; WO 2024/179577; WO 2024/169976; WO 2024/078581; WO 2024/077023; WO

2024/067818; WO 2024/051741; WO 2024/012449; WO 2024/012557; Chamberlain and Hamann, *Nature Chemical Biology* 15.10 (2019): 937-944, doi: 10.1038/s41589-019-0362-y; Li and Song, *Journal of Hematology & Oncology* 13 (2020): 1-14, doi: 10.1186/s13045-020-00885-3; Wu, et al. *Nature Structural & Molecular Biology* 27.7 (2020): 605-614, doi: 10.1038/s41594-020-0438-0; Dong, et al., *Journal of Medicinal Chemistry* 64.15 (2021): 10606-10620, doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00895; Yang, et al., *Targeted Oncology* 16.1 (2021): 1-12, doi: 10.1007/s11523-020-00782-2; Lv, et al., *Nature Communications* 12.1 (2021): 6896, doi: 10.1038/s41467-021-27210-x.

Modalidades del compuesto

En la presente descripción, se proporcionan compuestos de la Fórmula (**I**):



Fórmula (**I**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

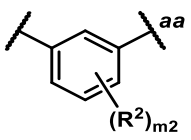
$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) -C(O)OH;

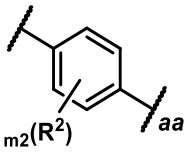
(b) -C(O)Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$; y

(c) -C(O)-(alquileno C_{0-3})-fenilo, en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$;

el **anillo A** se selecciona del grupo que consiste en: (**A1**) y (**A2**):



(**A1**)



(**A2**)

en donde:

m2 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$; y

aa representa el punto de acoplamiento a **L**;

L es $-(\mathbf{L^A})_{\mathbf{n1}}-$; en donde:

n1 es un número entero de 3 a 10;

2-3 (p. ej., 2) $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A4}}$;

0-3 $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A3}}$; y

cada $\mathbf{L^A}$ restante es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

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

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -alcoxi C_{1-6}, -haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

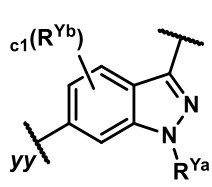
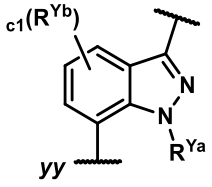
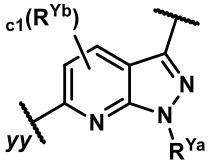
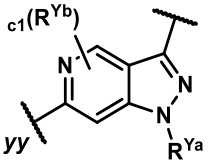
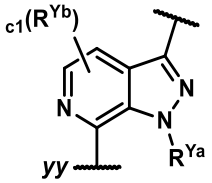
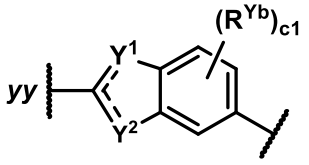
cada $\mathbf{L^{A3}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-N(\mathbf{R^d})-$, $-N(\mathbf{R^b})-$, -O-, $-S(O)_{0-2}-$, y -C(=O);

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

(a) cicloalquileno C_{3-12} o heterociclileno de 4-15 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

(b) fenileno o heteroarileno de 5-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$,

en donde cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

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

uno de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ es N;

y el otro de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ se selecciona del grupo que consiste en O y N($\mathbf{R^{Ya}}$);

cada ⎓ es independientemente un enlace simple o un doble enlace, siempre que el anillo de 5 miembros que contiene $\mathbf{Y^1}$ e $\mathbf{Y^2}$ sea aromático;

$\mathbf{R^{Ya}}$ se selecciona del grupo que consiste en: -H, $\mathbf{R^b}$, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

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

c1 es 0, 1, o 2; y

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

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

(a) halo;

(b) -CN;

(c) -OH;

(d) oxo;

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

(f) $-N\mathbf{R^dR^e}$;

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

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

(i) $-C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

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

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

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

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

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

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

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

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

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

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

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

cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -(alquileno C_{0-3})-alcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-}

$_3$)-haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-NH_2, -(alquileno C_{0-3})-N(H)(alquilo C_{1-3}), y -(alquileno C_{0-3})-N(alquilo C_{1-3})$_2$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**),

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

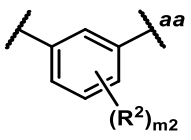
R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) -C(O)OH;

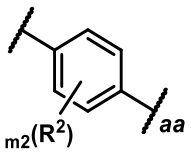
(b) -C(O)Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 **R^c**; y

(c) -C(O)-(alquileno C_{0-3})-fenilo, en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con 1-3 **R^a**;

el **anillo A** se selecciona del grupo que consiste en: (**A1**) y (**A2**):



(**A1**)



(**A2**)

en donde:

m2 es 0, 1, o 2,

cada **R^2** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c**; y

aa representa el punto de acoplamiento a **L**;

L es $-(\mathbf{L^A})_{n1}-$, en donde:

n1 es un número entero de 3 a 10;

dos $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A4}}$;

0-3 $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A3}}$; y

cada $\mathbf{L^A}$ restante es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

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

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

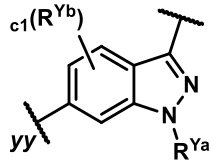
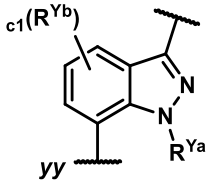
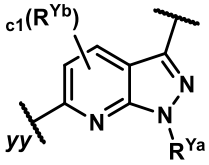
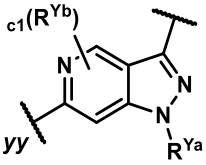
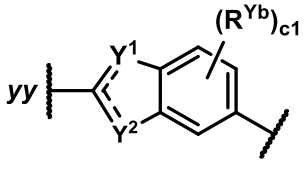
cada $\mathbf{L^{A3}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-N(\mathbf{R^d})-$, $-N(\mathbf{R^b})-$, -O-, $-S(O)_{0-2}-$, y -C(=O)-;

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

(a) cicloalquileno C_{3-12} o heterociclileno de 4-15 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

(b) fenileno o heteroarileno de 5-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

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

uno de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ es N;

y el otro de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ se selecciona del grupo que consiste en O y N($\mathbf{R^{Ya}}$);

cada ⎓ es independientemente un enlace simple o un doble enlace, siempre que el anillo de 5 miembros que contiene $\mathbf{Y^1}$ e $\mathbf{Y^2}$ sea aromático;

$\mathbf{R^{Ya}}$ se selecciona del grupo que consiste en: -H, $\mathbf{R^b}$, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

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

c1 es 0, 1, o 2; y

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

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

(a) halo;

(b) -CN;

(c) -OH;

(d) oxo;

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

(f) $-N\mathbf{R^dR^e}$;

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

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

(i) $-C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

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

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

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

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

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

cada $\mathbf{-L^b}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -O-, -N(H)-, -

N(alquilo C_{1-3})-, -$S(O)_{0-2}$-, -C(=O), y alquileno C_{1-3}; y

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{g}}$;

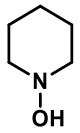
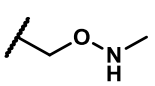
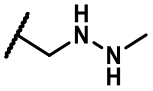
cada $\mathbf{R^{c}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, alcoxi -C_{1-6}, haloalcoxi -C_{1-6}, -N$\mathbf{R^{d}R^{e}}$, -C(=O)alquilo C_{1-6}, -C(=O)Oalquilo C_{1-6}, -C(=O)N($\mathbf{R^{f}}$)$_2$, -$S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), y -$S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

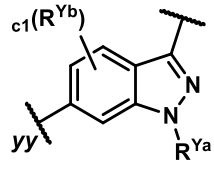
cada $\mathbf{R^{d}}$ y $\mathbf{R^{e}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -H, -C(=O)alquilo C_{1-6}, -C(=O)haloalquilo C_{1-6}, -C(=O)Oalquilo C_{1-6}, -C(=O)Ohaloalquilo C_{1-6}, -C(=O)N($\mathbf{R^{f}}$)$_2$, -$S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), -$S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}),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

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

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

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

Ciertas combinaciones de heteroátomos (p. ej., N, O, S o halo) definen compuestos que son menos estables en condiciones fisiológicas. Los ejemplos incluyen (**1**) compuestos que contienen enlaces acetales o aminales; (**2**) compuestos que contienen enlaces acíclicos N-O, N-N, o N-S(O)$_0$; y (**3**) compuestos que contienen enlaces O-O, O-S(O)$_{0-2}$, N-halo, O-halo, y S(O)$_{0-2}$-halo. En consecuencia, tales compuestos son menos preferidos. Como se usa en la presente, "enlaces acíclicos" significa enlaces químicos que no forman parte de un anillo. Los ejemplos incluyen el enlace N-O en  y  . Para evitar dudas, los enlaces acíclicos N-O, N-N, o N-S(O)$_0$ (es decir, aquellos enlaces que no forman parte de un anillo (p. ej., en  o )) son menos preferidos, pero los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden incluir enlaces N-O, N-N, o N-

$S(O)_0$ que forman parte de un anillo (p. ej., el enlace N-N en ).

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), $\mathbf{Z^1}$ es CH;

L es $-(\mathbf{L^A})_{\mathbf{n1}}-$, en donde:

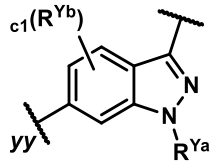
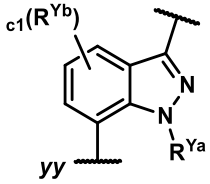
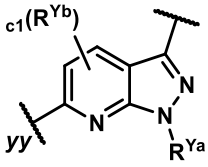
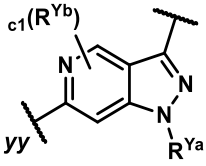
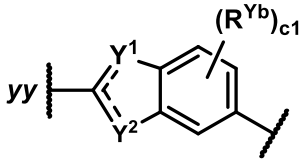
n1 es un número entero de 3 a 10;

dos $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A4}}$;

0-3 $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A3}}$;

y

cada $\mathbf{L^A}$ restante es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

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

uno de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ es N;

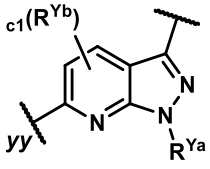
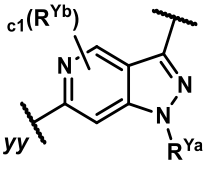
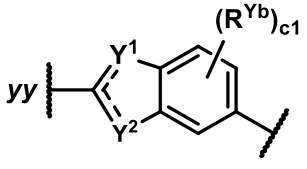
y el otro de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ se selecciona del grupo que consiste en O y N($\mathbf{R^{Ya}}$);

cada ⎓ es independientemente un enlace simple o un doble enlace, siempre que el anillo de 5 miembros que contiene $\mathbf{Y^1}$ e $\mathbf{Y^2}$ sea aromático;

$\mathbf{R^{Ya}}$ se selecciona del grupo que consiste en: -H, $\mathbf{R^b}$, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

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

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), se aplica uno o ambos de (**1**) y (**2**):

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

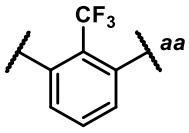
(**2**) **L** es $\mathbf{-L^{A3}-L^{A4}-L^{A3}-(L^{A1})_{0-4}-L^{A4}-}$*bb*, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C.**

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), el **Anillo A** es (**A1**).

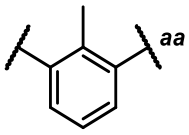
En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), el **Anillo A** es (**A2**).

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), **m2** es 1.

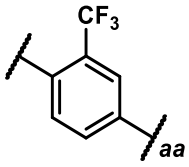
En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), $\mathbf{R^2}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F). Por ejemplo, $\mathbf{R^2}$ puede ser $-CH_3$. Por ejemplo, $\mathbf{R^2}$ puede ser $-CF_3$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), el **Anillo A** es: 

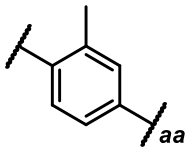
.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), el **Anillo A** es 

.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), el **Anillo A** es: 

.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), el **Anillo A** es: 

.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), **n1** es un número entero de 3 a 10;

dos $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A4}}$;

0-3 $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A3}}$; y

cada $\mathbf{L^A}$ restante es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), cada $\mathbf{L^{A3}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -N(**R**$^{\mathbf{d}}$)-, -N(**R**$^{\mathbf{b}}$)-, -O-, y -S-. En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), cada $\mathbf{L^{A3}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -N(H)-, -N(alquilo C_{1-3})-, y -O-.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), **n1** es un número entero de 5 a 8 (p. ej., 6 o 7).

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** es:

$$-(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4}}-(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-1}-\textit{bb},$$

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

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** se selecciona del grupo que consiste en:

$$-L^{A3}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-4}-L^{A4}-\textit{bb};$$

$$-L^{A3}-L^{A4}-L^{A3}-(L^{A1})_{0-4}-L^{A4}-\textit{bb};$$

$$-L^{A3}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-4}-L^{A4}-L^{A1}-\textit{bb};\ \text{y}$$

$$-L^{A3}-(L^{A1})_{1-4}-L^{A4}-(L^{A1})_{0-4}-L^{A4}-\textit{bb},$$

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

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** es:

$$-(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}-\mathbf{L^{A4}}-(\mathbf{L^{A1}})_{1-3}-\mathbf{L^{A3}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-3}-\mathbf{L^{A4}}-_{\boldsymbol{bb}},$$

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

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), cada $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(**a**) cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

(**b**) heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), cada $\mathbf{R^{L4}}$ es una $\mathbf{R^{a}}$ seleccionada independientemente.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, -CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), 0-1 $\mathbf{L^{A1}}$ es $-CH\mathbf{R^{L}}$ o $-C(\mathbf{R^{L}})_2-$; y cada $\mathbf{L^{A1}}$ restante es CH_2.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -CN, -OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej. cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F).

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), cada $\mathbf{L^{A3}}$ es -O-.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), un $\mathbf{L^{A3}}$ es -N(H)- o -N(alquilo C_{1-3})-; y cada $\mathbf{L^{A3}}$ restante, si está presente, es -O-.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** se selecciona del grupo que consiste en:

$$-O-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-\mathbf{\textit{bb}};$$

$$-N(\mathbf{R^{d1}})-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-\mathbf{\textit{bb}};$$

$$-O-\mathbf{L^{A4a}}-O-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-\mathbf{\textit{bb}};$$

$$-O-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-\mathbf{L^{A1}}-\mathbf{\textit{bb}};\ \text{y}$$

$$-O-(\mathbf{L^{A1}})_{1-4}-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-\mathbf{\textit{bb}},\ \text{en donde:}$$

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

$\mathbf{L^{A4a}}$ y $\mathbf{L^{A4b}}$ son $\mathbf{L^{A4}}$ seleccionados independientemente; y

$\mathbf{R^{d1}}$ es -H o alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** se selecciona del grupo que consiste en:

$$-O-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-\boldsymbol{bb};$$

$$-O-\mathbf{L^{A4a}}-O-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-\boldsymbol{bb};$$

$$-O-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-\mathbf{L^{A1}}-\boldsymbol{bb};\ \text{y}$$

$$-O-(\mathbf{L^{A1}})_{1-4}-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-\boldsymbol{bb},\ \text{en donde:}$$

bb representa el punto de unión al **Anillo C**, y

$\mathbf{L^{A4a}}$ y $\mathbf{L^{A4b}}$ son $\mathbf{L^{A4}}$ seleccionados independientemente.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** se selecciona del grupo que consiste en:

$$-O-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{1-3}-O-(\mathbf{L^{A1}})_{1-3}-\mathbf{L^{A4b}}-\boldsymbol{bb};\ \text{y}$$

$$-N(\mathbf{R^{d1}})-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{1-3}-O-(\mathbf{L^{A1}})_{1-3}-\mathbf{L^{A4b}}-\boldsymbol{bb},\ \text{en donde:}$$

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

$\mathbf{L^{A4a}}$ y $\mathbf{L^{A4b}}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A4}}$, y

$\mathbf{R^{d1}}$ es -H o alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: un cicloalquileno C_{4-8} y un heterociclileno que contiene

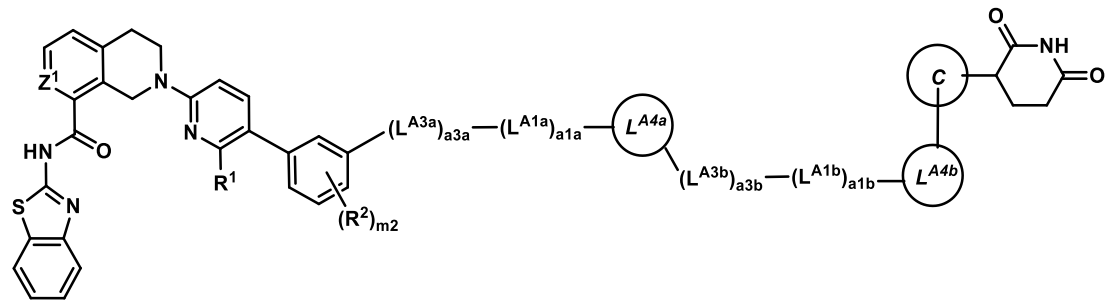
nitrógeno de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 -F);

0-1 $\mathbf{L^{A1}}$ es $-CH\mathbf{R^{L}}$ o $C(\mathbf{R^{L}})_2$-, y cada $\mathbf{L^{A1}}$ restante es $-CH_2-$; y cada $\mathbf{R^{L}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, -OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej. cada $\mathbf{R^{c}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F).

En algunas modalidades, $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y sin heteroátomos adicionales en el anillo; y $\mathbf{L^{A4a}}$ es cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$. En algunas modalidades, cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, -CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 -F.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) son compuestos de la Fórmula (**I-1**):



Fórmula (**I-1**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

m2 es 0 o 1;

R^2 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F.

L^{A3a} y **L^{A3b}** son **L^{A3}** seleccionados independientemente;

a3a y **a3b** son independientemente 0 o 1;

cada **L^{A1a}** y **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente;

a1a y **a1b** son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4; y

L^{A4a} y **L^{A4b}** son **L^{A4}** seleccionan independientemente,

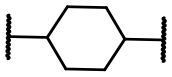
siempre que: **a3a** + **a1a** + **a3b** + **a1b** sea de 3 a 6.

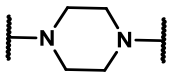
En algunas modalidades de la Fórmula **(I-1)**, **m2** es 1; **R^2** es $-CF_3$; y los compuestos son distintos de los **Compuestos núms. R319, R319a, R328,** o **R328a,** como se

representa en la **Tabla R1**, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En algunas modalidades de la Fórmula **(I-1)**, **m2** es 1; $\mathbf{R^2}$ es $-CF_3$; y se aplica uno o más de (**1**)-(**7**):

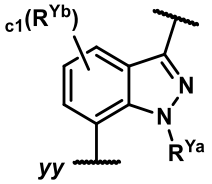
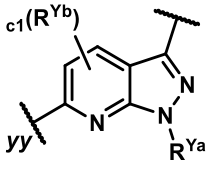
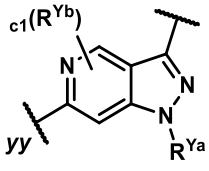
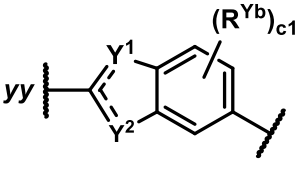
(**1**) **a1b** es 1 a 4, y al menos un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $-CH\mathbf{R^L}-$ o $-C(\mathbf{R^L})_2-$;

(**2**) $\mathbf{L^{A4a}}$ es distinto de  ;

(**3**) $\mathbf{L^{A4b}}$ es distinto de  ;

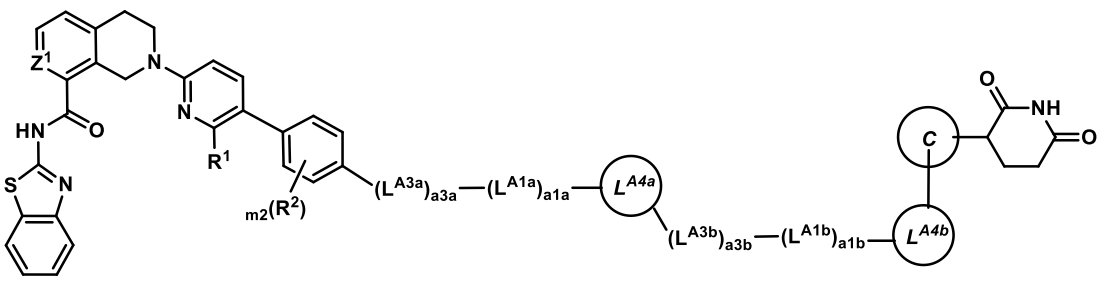
(**4**) **a3b** es 1;

(**5**) **c1** es 1 o 2;

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

(**7**) **a3a** es 1, y $\mathbf{L^{A3a}}$ es $-N(\mathbf{R^{d1}})-$, en donde $\mathbf{R^{d1}}$ es -H o alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) son compuestos de la Fórmula (**I-2**):



Fórmula (**I-2**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

m2 es 0 o 1;

R^2 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F.

L^{A3a} y **L^{A3b}** son **L^{A3}** seleccionados independientemente;

a3a y **a3b** son independientemente 0 o 1;

cada **L^{A1a}** y **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente;

a1a y **a1b** son independientemente 0, 1, 2, 3, o 4; y

L^{A4a} y **L^{A4b}** son **L^{A4}** seleccionan independientemente,

siempre que: **a3a** + **a1a** + **a3b** + **a1b** sea de 3 a 6.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-2**), los compuestos son distintos de los **Compuestos núms. R190,**

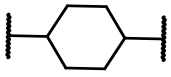
R199, R250, R250a, R254, o R254a, como se representa en la **Tabla R1,** o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

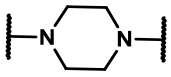
En algunas modalidades de la Fórmula **(I-2), a1a** es 0; y se aplica uno o más de (**1**)-(**9**):

(**1**) **m2** es 1, y $\mathbf{R^2}$ es $-CF_3$;

(**2**) **a1b** es 1, 2, o 3, y al menos un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $-CH\mathbf{R^L}-$ o $-C(\mathbf{R^L})_2-$;

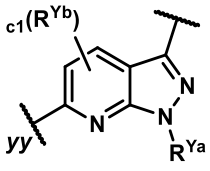
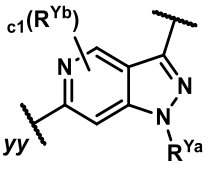
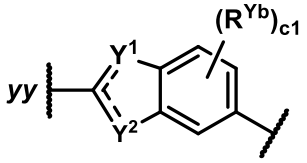
(**3**) **a1b** es 4;

(**4**) $\mathbf{L^{A4a}}$ es distinto de  ;

(**5**) $\mathbf{L^{A4b}}$ es distinto de  ;

(**6**) **a3b** es 1;

(**7**) **c1** es 1 o 2;

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

(**9**) **a3a** es 1, y $\mathbf{L^{A3a}}$ es $-N(\mathbf{R^{d1}})-$, en donde $\mathbf{R^{d1}}$ es -H o alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades de las Fórmula (**I-1**) o (**I-2**), **a3a** es 1; y $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-.

En algunas modalidades de las Fórmula (**I-1**) o (**I-2**), **a3a** es 1; y $\mathbf{L^{A3a}}$ es -N($\mathbf{R^{d1}}$)-, en donde $\mathbf{R^{d1}}$ es -H o alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo).

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-1**) o (**I-2**), **a1a** es 0.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-1**) o (**I-2**), **a1b** es 2, 3, o 4.

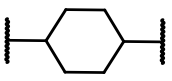
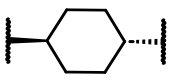
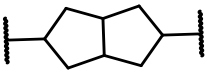
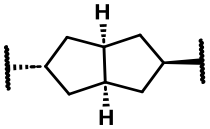
En algunas modalidades de la Fórmula (**I-1**) o (**I-2**), cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es $-CH_2-$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-1**) o (**I-2**), un $\mathbf{L^{A1b}}$ es -CH$\mathbf{R^{L}}$-, en donde $\mathbf{R^{L}}$ es -F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F; y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es $-CH_2-$.

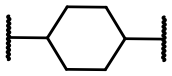
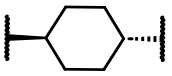
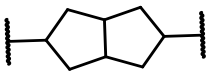
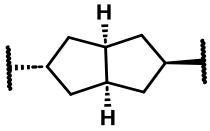
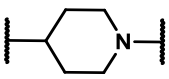
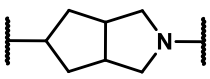
En algunas modalidades de la Fórmula (**I-1**) o (**I-2**), **a3b** es 0.

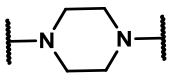
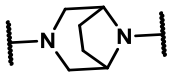
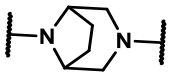
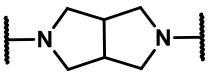
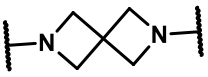
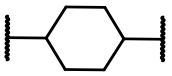
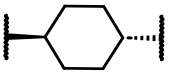
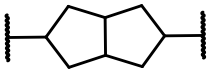
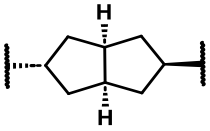
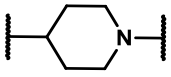
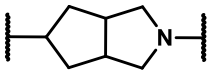
En algunas modalidades de las Fórmula (**I-1**) o (**I-2**), **a3b** es 1; y $\mathbf{L^{A3b}}$ es -O-.

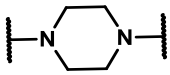
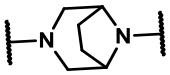
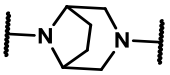
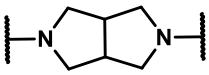
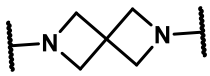
En algunas modalidades de la Fórmula (**I-1**) o (**I-2**), $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

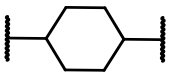
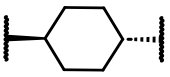
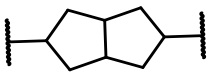
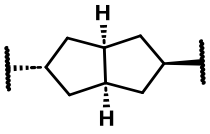
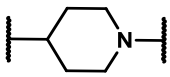
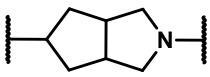
$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: un cicloalquileno C_{4-8} (p. ej.,  (p. ej., ) o  (p. ej., )) y un heterociclileno

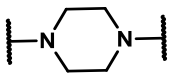
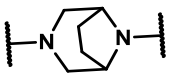
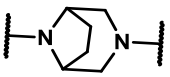
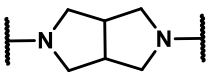
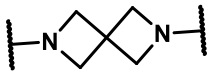
que contiene nitrógeno de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 -F).

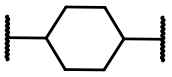
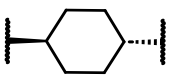
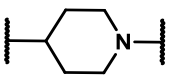
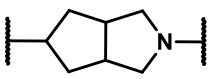
En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), o (**I-2**), $\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  (p. ej., ),  (p. ej., ),  , y  .

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-1**) o (**I-2**), $\mathbf{L^{A4b}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  , y  ; y $\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  (p. ej., ),  (p. ej., ),  ,  , y  .

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), o (**I-2**), $\mathbf{L^{A4b}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  , y  ; y

$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  (p. ej., ),  (p. ej., ),  , y  .

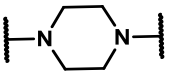
En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), o (**I-2**), $\mathbf{L^{A4b}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  , y  ; y

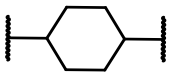
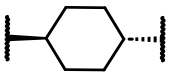
$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  (p. ej., ),  , y  .

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), o (**I-2**), $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y sin heteroátomos adicionales en el anillo;

$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

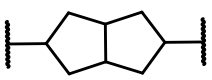
cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 -F).

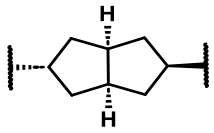
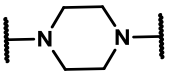
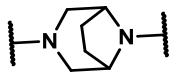
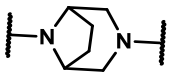
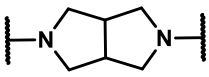
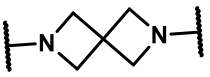
En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), o (**I-2**), $\mathbf{L^{A4b}}$ es  ; y

$\mathbf{L^{A4a}}$ es  (p. ej., ).

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), o (**I-2**), $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y sin heteroátomos adicionales en el anillo;

$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{6-8} bicíclico opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 -F). Por ejemplo, $\mathbf{L^{A4a}}$ puede ser  (p. ej.,


), o  ; y $\mathbf{L^{A4b}}$ puede ser  ,  ,  ,  , o  .

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), o (**I-2**), **a3a** es 1; $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-; **a1a** es 0; **a3b** es 0; **a1b** es 3 o 4;

0-1 $\mathbf{L^{A1b}}$ es -CH$\mathbf{R^L}$, en donde $\mathbf{R^L}$ es -F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F; y

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es $-CH_2-$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), o (**I-2**), **a3a** es 1; $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-; **a1a** es 0; **a3b** es 1; $\mathbf{L^{A3b}}$ es -O-; **a1b** es 2 o 3;

0-1 $\mathbf{L^{A1b}}$ es -CH$\mathbf{R^L}$, en donde $\mathbf{R^L}$ es -F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F; y

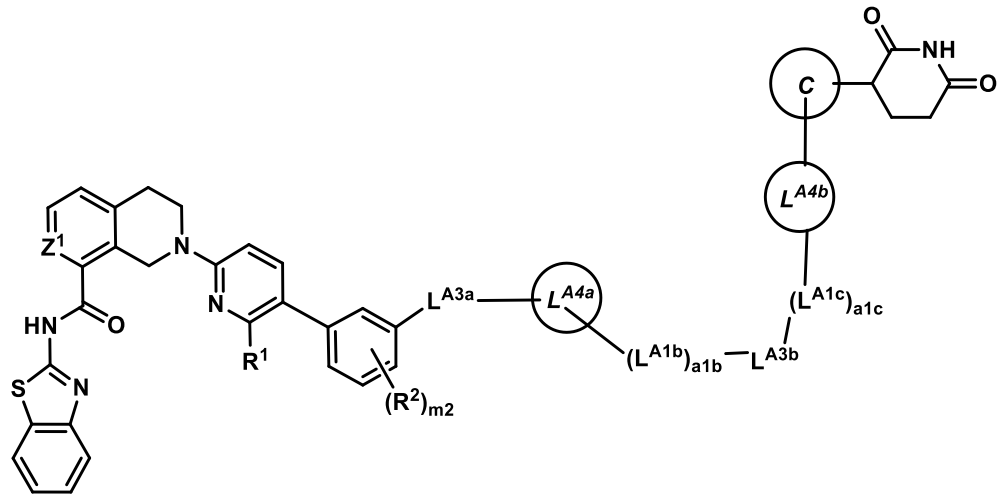
cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es $-CH_2-$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), o (**I-2**), **a3a** es 1; $\mathbf{L^{A3a}}$ es -N(H)- o -N(Me)-; **a1a** es 0; **a3b** es 1; $\mathbf{L^{A3b}}$ es -O-; **a1b** es 2 o 3;

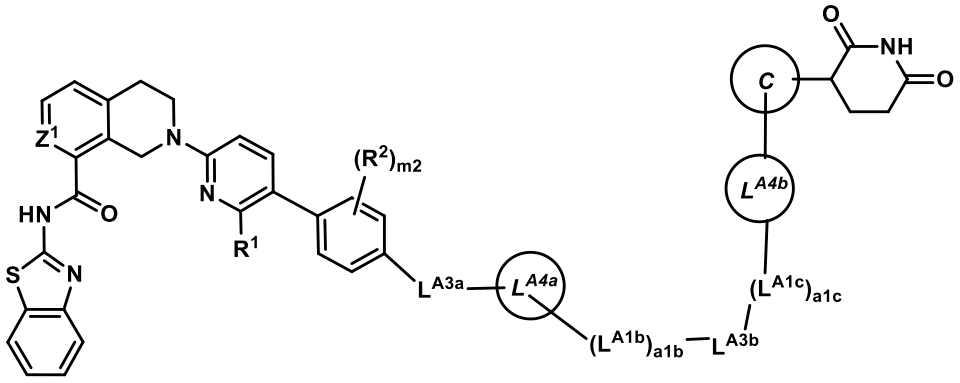
0-1 $\mathbf{L^{A1b}}$ es -CH$\mathbf{R^L}$, en donde $\mathbf{R^L}$ es -F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F; y

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es $-CH_2-$.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) son compuestos de la Fórmula (**I-5**) o (**I-6**):



Fórmula (**I-5**)



Fórmula (**I-6**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

m2 es 0 o 1;

R^2 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F.

L^{A3a} y **L^{A3b}** son **L^{A3}** seleccionados independientemente;

cada **L^{A1b}** y **L^{A1c}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente;

a1b es 1, 2, o 3;

a1c es 0, 1, 2, o 3; y

$\mathbf{L^{A4a}}$ y $\mathbf{L^{A4b}}$ son $\mathbf{L^{A4}}$ seleccionan independientemente,

siempre que: **a1b** + **a1c** es de 1 a 4.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-5**) o (**I-6**), $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-5**) o (**I-6**), $\mathbf{L^{A3b}}$ es -O-.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-5**) o (**I-6**), **a1b** es 1.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-5**) o (**I-6**), $\mathbf{L^{A1b}}$ es $-CH_2-$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-5**) o (**I-6**), **a1c** es 2 o 3 (p. ej., 2).

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-5**) o (**I-6**), cada $\mathbf{L^{A1c}}$ es $-CH_2-$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-5**) o (**I-6**), $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

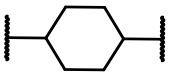
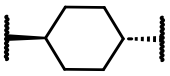
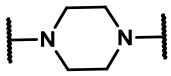
$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: cicloalquileno C_{4-8} y heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3}

opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 -F).

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-5**) o (**I-6**), $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y sin heteroátomos adicionales en el anillo;

$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 -F). Por ejemplo, $\mathbf{L^{A4a}}$ puede ser  (p. ej., ). Por ejemplo, $\mathbf{L^{A4b}}$ puede ser  .

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-5**) o (**I-6**), $\mathbf{L^{A3b}}$ es -O-; **a1b** es 1; y $\mathbf{L^{A1b}}$ es $-CH_2-$.

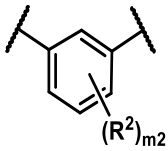
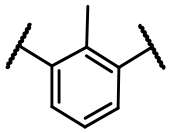
En algunas modalidades de la Fórmula (**I-5**) o (**I-6**), **a1c** es 2; y cada $\mathbf{L^{A1c}}$ es $-CH_2-$.

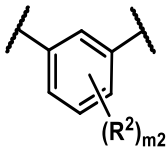
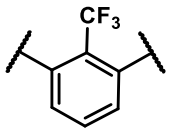
En algunas modalidades de la Fórmula (**I-5**) o (**I-6**), $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-.

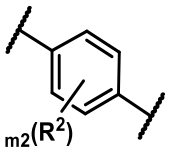
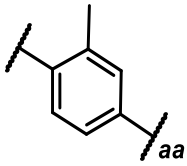
En algunas modalidades de la Fórmula (**I-1**), (**I-2**), (**I-5**), o (**I-6**), **m2** es 1.

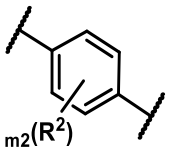
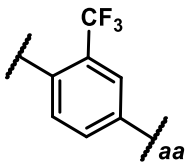
En algunas modalidades de la Fórmula (**I-1**), (**I-2**), (**I-5**), o (**I-6**), $\mathbf{R^2}$ es $-CH_3$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-1**), (**I-2**), (**I-5**), o (**I-6**), $\mathbf{R^2}$ es $-CF_3$.

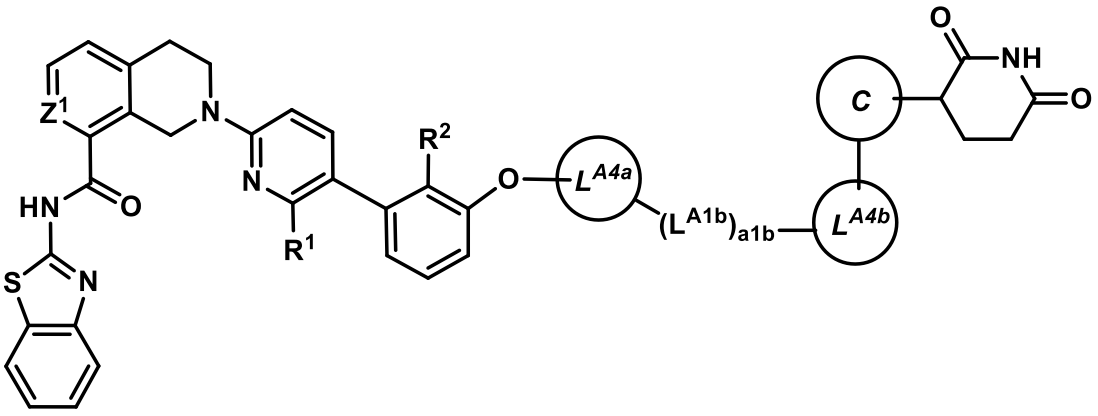
En algunas modalidades de la Fórmula (**I-1**) o (**I-5**), la entidad  es  .

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-1**) o (**I-5**), la entidad  es  .

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-2**) o (**I-6**), la entidad  es  , en donde ***aa*** representa el punto de unión a $-(\mathbf{L^{A3a}})_{\mathbf{a3a}}-$ o $\mathbf{L^{A3a}}$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-2**) o (**I-6**), la entidad  es  , en donde ***aa*** representa el punto de unión a $-(\mathbf{L^{A3a}})_{\mathbf{a3a}}-$ o $\mathbf{L^{A3a}}$.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**)) son compuestos de la Fórmula (**I-a1**):



Fórmula (**I-a1**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es $-CH_3$ o $-CF_3$;

$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: un cicloalquileno C_{4-8} y un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

$\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -CN, alcoxi C_{1-3},

OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, -CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 -F);

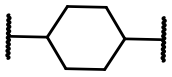
cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

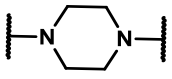
a1b es 2, 3, o 4.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-a1**), $\mathbf{R^2}$ es $-CF_3$; y los compuestos son distintos de los **Compuestos núms. R319, R319a, R328,** o **R328a,** como se representa en la **Tabla R1,** o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

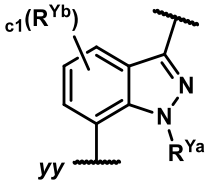
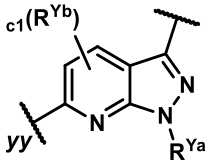
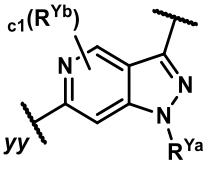
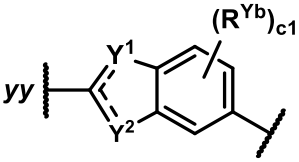
En algunas modalidades de la Fórmula (**I-a1**), $\mathbf{R^2}$ es $-CF_3$; y se aplica uno o más de (**1**)-(**6**):

(**1**) al menos un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$;

(**2**) $\mathbf{L^{A4a}}$ es distinto de  ;

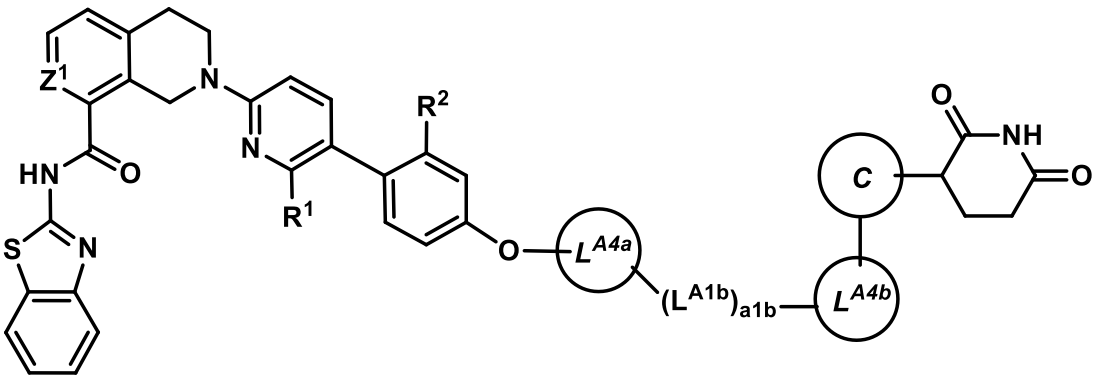
(**3**) $\mathbf{L^{A4b}}$ es distinto de  ;

(**4**) **c1** es 1 o 2;

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

(**6**) $\mathbf{Z^1}$ es N.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-2**)) son compuestos de la Fórmula (**I-a2**):



Fórmula (**I-a2**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es $-CH_3$ o $-CF_3$;

$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: un cicloalquileno C_{4-8} y un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros, cada

uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

$\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F);

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

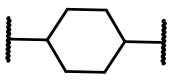
En algunas modalidades de la Fórmula (**I-a2**), los compuestos son distintos de los **Compuestos núms. R250, R250a, R254,** o **R254a,** como se representa en la **Tabla R1**, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

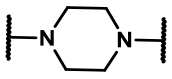
En algunas modalidades de la Fórmula (**I-a2**), se aplica uno o más de (**1**)-(**8**):

(**1**) $\mathbf{R^2}$ es $-CF_3$;

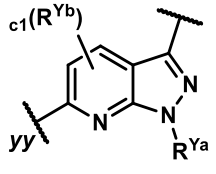
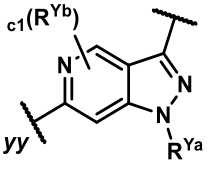
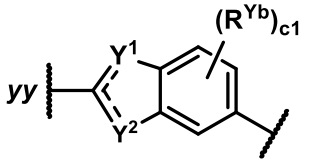
(**2**) al menos un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $-CH\mathbf{R^L}-$ o $-C(\mathbf{R^L})_2-$;

(**3**) **a1b** es 4;

(**4**) $\mathbf{L^{A4a}}$ es distinto de  ;

(**5**) $\mathbf{L^{A4b}}$ es distinto de  ;

(**6**) **c1** es 1 o 2;

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

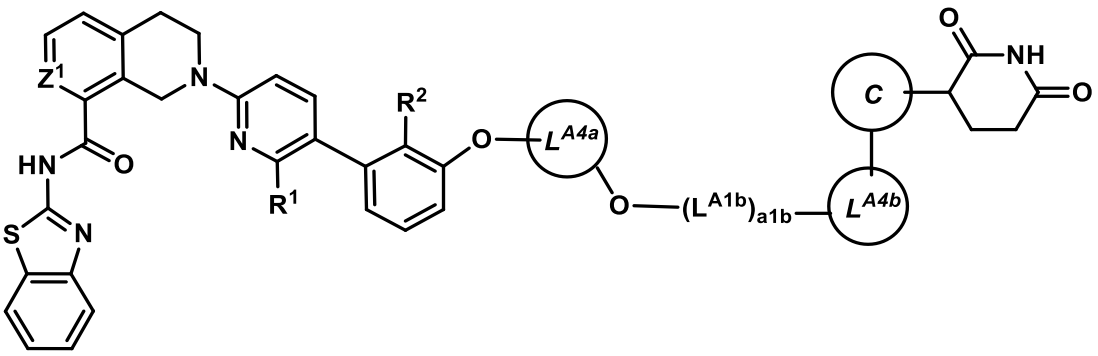
(**8**) $\mathbf{Z^1}$ es N.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-a1**) o (**I-a2**), 0-1 $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^L}$, en donde $\mathbf{R^L}$ es -F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F; y cada -$\mathbf{L^{A1b}}$- restante es CH_2. En algunas modalidades de la Fórmula (**I-a1**) o (**I-a2**), un $\mathbf{L^{A1b}}$ es -CHMe-; y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es $-CH_2-$. En algunas modalidades de la Fórmula (**I-a1**) o (**I-a2**), cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es $-CH_2-$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-a1**) o (**I-a2**), $\mathbf{R^2}$ es $-CH_3$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-a1**) o (**I-a2**), $\mathbf{R^2}$ es $-CF_3$.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**)) son compuestos de la Fórmula (**I-a3**):



Fórmula (**I-a3**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^2 es $-CH_3$ o $-CF_3$;

L^{A4a} es un cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^{L4}**;

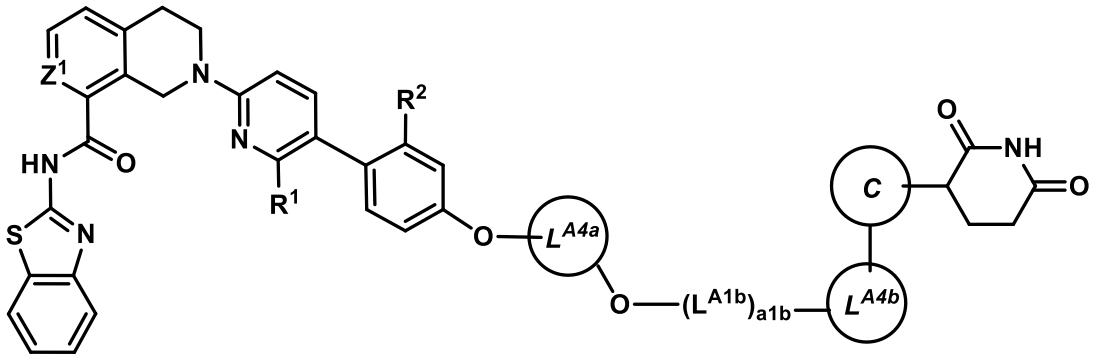
L^{A4b} es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 **R^{L4}**;

cada **R^{L4}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., cada **R^{L4}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 -F);

cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente; y

a1b es 1, 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-2**)) son compuestos de la Fórmula (**I-a4**):



Fórmula (**I-a4**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es $-CH_3$ o $-CF_3$;

$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

$\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, -OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

-F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F);

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

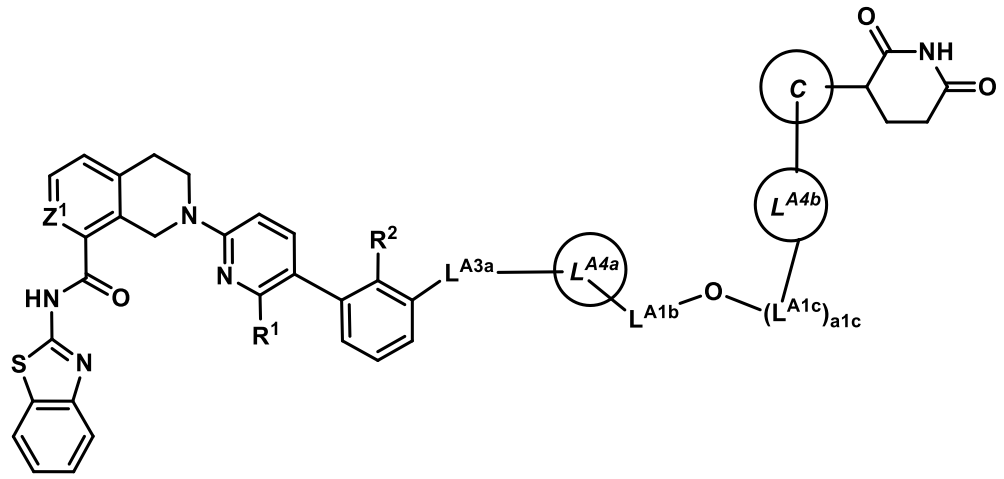
a1b es 1, 2, 3, o 4;

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-a3**) o (**I-a4**), **a1b** es 2, 3 o 4 (p. ej., 2 o 3); 0-1 $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^L}$, en donde $\mathbf{R^L}$ es -F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F; y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es $-CH_2-$. En algunas modalidades de la Fórmula (**I-a3**) o (**I-a4**), un $\mathbf{L^{A1b}}$ es -CHMe-; y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es $-CH_2-$. En algunas modalidades de la Fórmula (**I-a3**) o (**I-a4**), cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es $-CH_2-$.

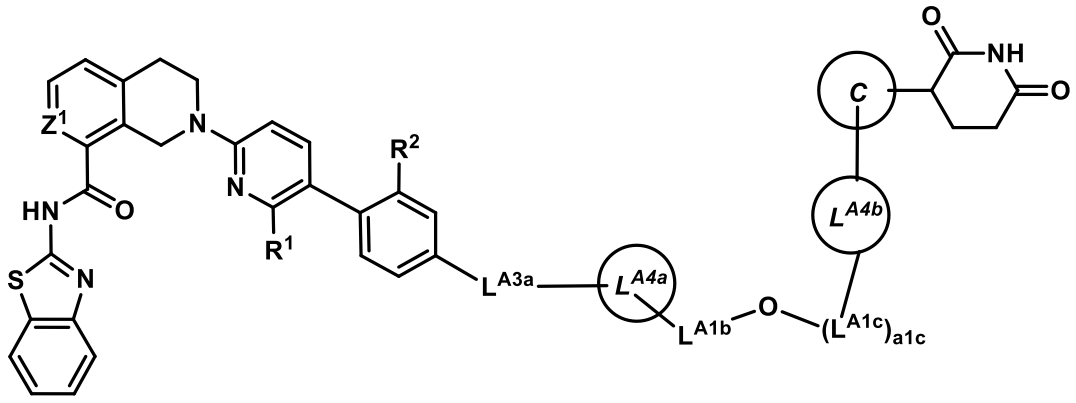
En algunas modalidades de la Fórmula (**I-a3**) o (**I-a4**), $\mathbf{R^2}$ es $-CH_3$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-a3**) o (**I-a4**), $\mathbf{R^2}$ es $-CF_3$.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-5**) o (**I-6**)) son compuestos de la Fórmula (**I-a5**) o (**I-a6**):



Fórmula (**I-a5**)



Fórmula (**I-a6**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^2 es $-CH_3$ o $-CF_3$;

L^{A3a} es -O- o $-N(R^{d1})-$, en donde **R^{d1}** es H o alquilo C_{1-3};

L^{A4a} es un cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^{L4}**;

$\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -CN, alcoxi C_{1-3}, O-H, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, -CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F);

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ y $\mathbf{L^{A1c}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

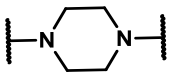
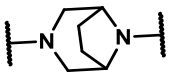
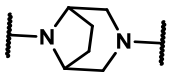
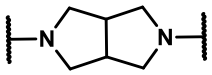
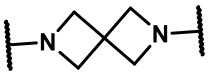
a1c es 2 o 3.

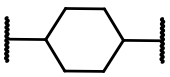
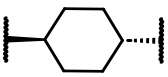
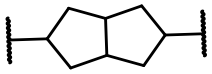
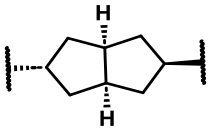
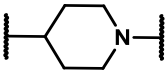
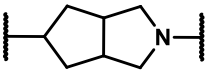
En algunas modalidades de la Fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), o (**I-a6**), $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y sin heteroátomos adicionales en el anillo;

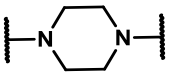
$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -

F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F).

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), o (**I-a6**), $\mathbf{L^{A4b}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  , y  .

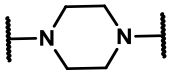
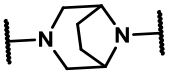
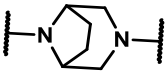
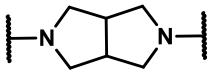
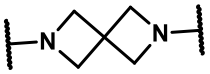
En algunas modalidades de la Fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), o (**I-a6**), $\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  (p. ej., ),  (p. ej., ),  , y  .

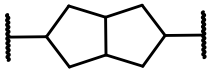
En algunas modalidades de la Fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), o (**I-a6**), $\mathbf{L^{A4b}}$ es  ; y $\mathbf{L^{A4a}}$ es  (p. ej., ).

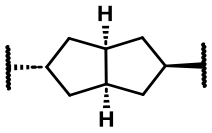
En algunas modalidades de la Fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), o (**I-a6**), $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y sin heteroátomos adicionales en el anillo;

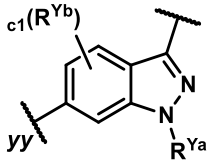
$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{6-8} bicíclico opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 -F).

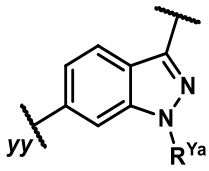
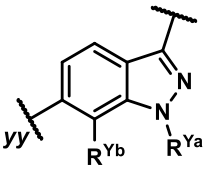
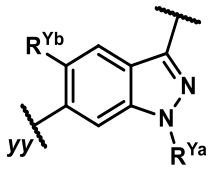
En algunas modalidades de la Fórmula (**I-a1**), (**I-a2**), (**I-a3**), (**I-a4**), (**I-a5**), o (**I-a6**), $\mathbf{L^{Ab}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  , y  ; y

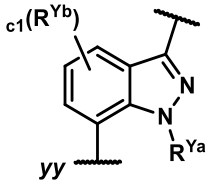
$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: 

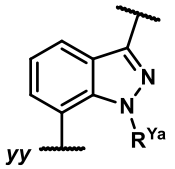
(p. ej., ) y  .

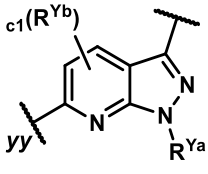
En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-2**), (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-5**), (**I-a5**), (**I-6**), o (**I-a6**), el **Anillo C** es  .

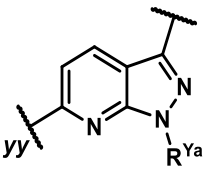
En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-2**), (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-5**), (**I-a5**), (**I-**

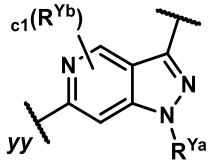
6), o (**I-a6**), el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  , y  .

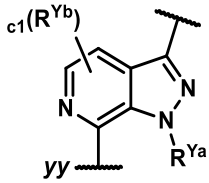
En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-2**), (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-5**), (**I-a5**), (**I-6**), o (**I-a6**), el **Anillo C** es  .

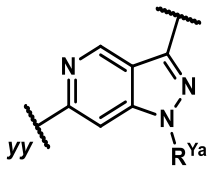
En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-2**), (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-5**), (**I-a5**), (**I-6**), o (**I-a6**), el **Anillo C** es  .

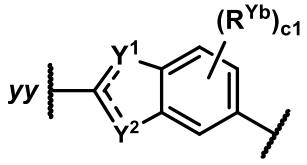
En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-2**), (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-5**), (**I-a5**), (**I-6**), o (**I-a6**), el **Anillo C** es  .

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-2**), (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-5**), (**I-a5**), (**I-6**), o (**I-a6**), el **Anillo C** es  .

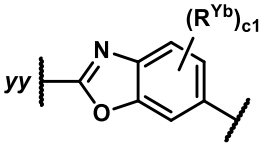
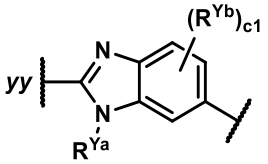
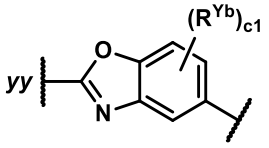
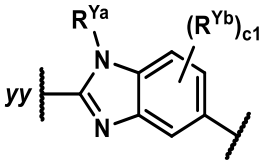
En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-2**), (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-5**), (**I-a5**), (**I-6**), o (**I-a6**), el **Anillo C** es  .

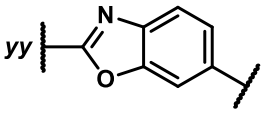
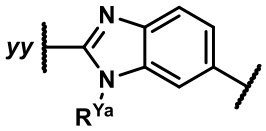
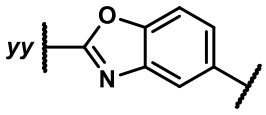
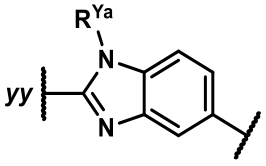
En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-2**), (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-5**), (**I-a5**), (**I-6**), o (**I-a6**), el **Anillo C** es  .

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-2**), (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-5**), (**I-a5**), (**I-6**), o (**I-a6**), el **Anillo C** es  .

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-2**), (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-5**), (**I-a5**), (**I-6**), o (**I-a6**), el **Anillo C** es  .

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-2**), (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-5**), (**I-a5**), (**I-6**), o (**I-a6**), el **Anillo C** se selecciona del grupo que

consiste en:  ,  ,  , y  .

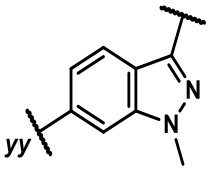
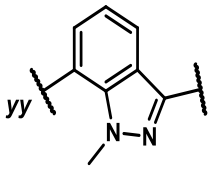
En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-2**), (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-5**), (**I-a5**), (**I-6**), o (**I-a6**), el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  , y  .

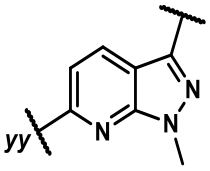
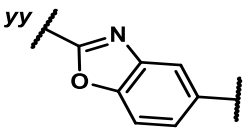
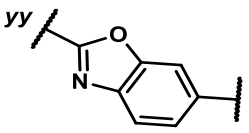
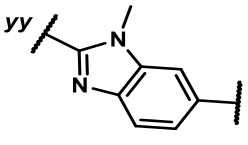
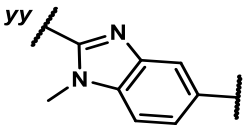
En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-2**), (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-5**), (**I-a5**), (**I-6**), o (**I-a6**), $\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F).

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-2**), (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-5**), (**I-a5**), (**I-6**), o (**I-a6**), $\mathbf{R^{Ya}}$ es metilo.

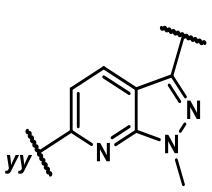
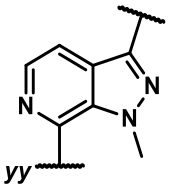
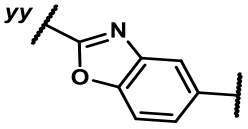
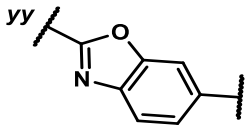
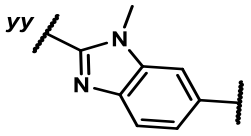
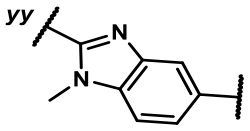
En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-2**), (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-5**), (**I-a5**), (**I-6**), o (**I-a6**), cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del

grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F (p. ej., cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OMe, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, y $-CF_3$).

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-2**), (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-5**), (**I-a5**), (**I-6**), o (**I-a6**), el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  .

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-2**), (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-5**), (**I-a5**), (**I-6**), o (**I-a6**), el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  , y  .

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-2**), (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-5**), (**I-a5**), (**I-6**), o (**I-a6**), el **Anillo C** se selecciona del grupo que

consiste en:  ,  ,  ,  ,  , y  .

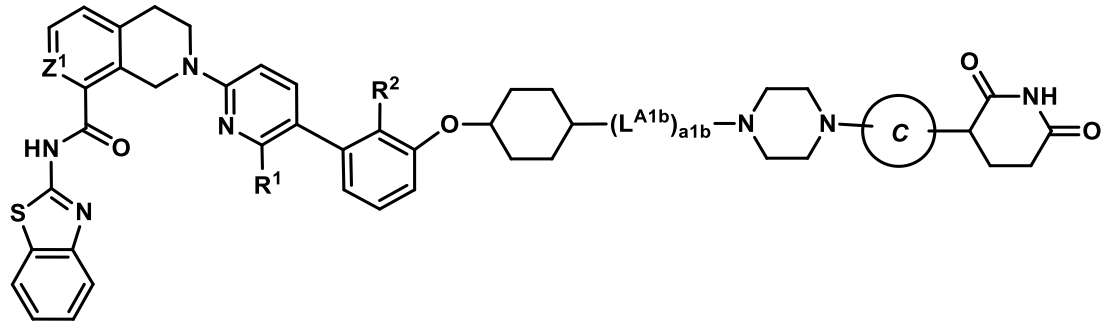
En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-2**), (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-5**), (**I-a5**), (**I-6**), o (**I-a6**), $\mathbf{R^1}$ es C(O)OH.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-2**), (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-5**), (**I-a5**), (**I-6**), o (**I-a6**), $\mathbf{R^1}$ es -C(O)O alquilo C_{1-6} (p. ej., -C(O)O^{t}Bu).

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-2**), (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-5**), (**I-a5**), (**I-6**), o (**I-a6**), $\mathbf{Z^1}$ es CH.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I**), (**I-1**), (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-2**), (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-5**), (**I-a5**), (**I-6**), o (**I-a6**), $\mathbf{Z^1}$ es N.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**) o (**I-a1**)) son compuestos de la Fórmula (**I-b1**):

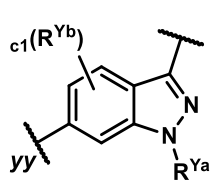
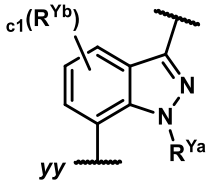
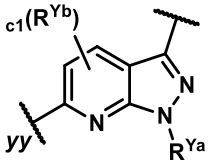
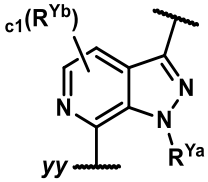
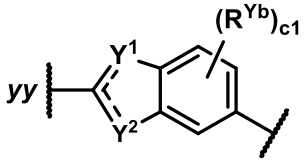


Fórmula (**I-b1**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^2 es $-CH_3$ o $-CF_3$;

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

R^{Ya} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F);

cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y

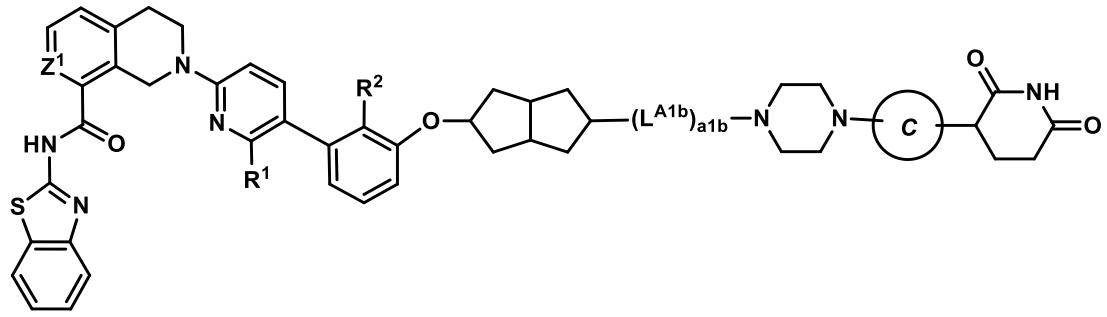
alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**) o (**I-a1**)) son compuestos de la Fórmula (**I-bb1**):

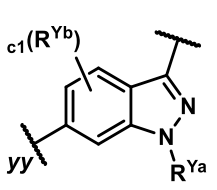
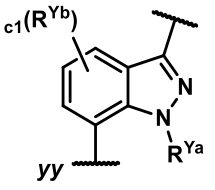


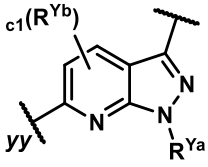
Fórmula (**I-bb1**)

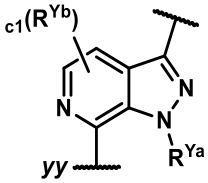
o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

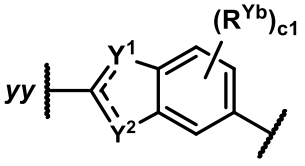
$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es $-CH_3$ o $-CF_3$;

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



, 

, y 

, en donde:

R^{Ya} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^{c}** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F);

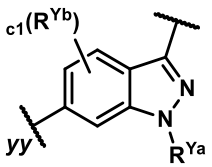
cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F;

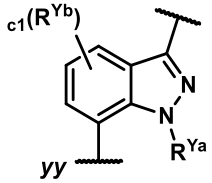
c1 es 0, 1, o 2;

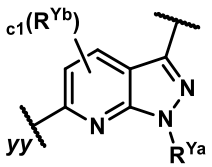
cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente; y

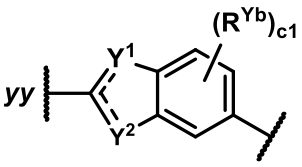
a1b es 2, 3, o 4.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-b1**) o (**I-bb1**), el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:



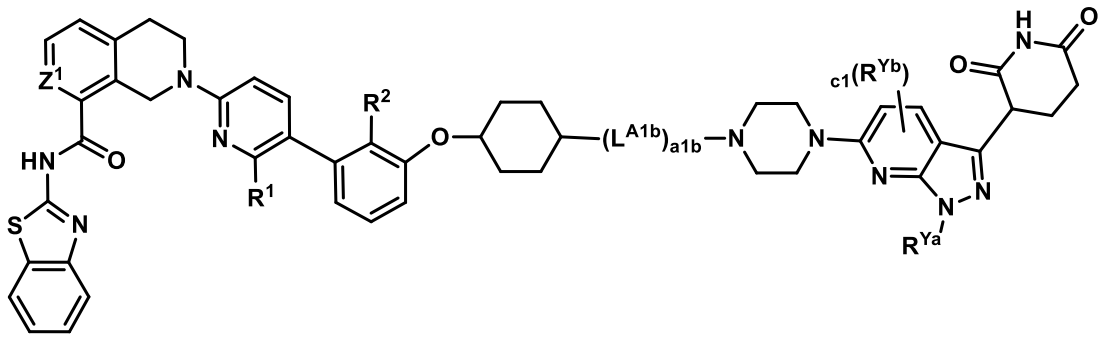
, 

, 

, y 

.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**) o (**I-a1**)) son compuestos de la Fórmula (**I-d1**):



Fórmula (**I-d1**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^2 es $-CH_3$ o $-CF_3$;

R^{Ya} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F);

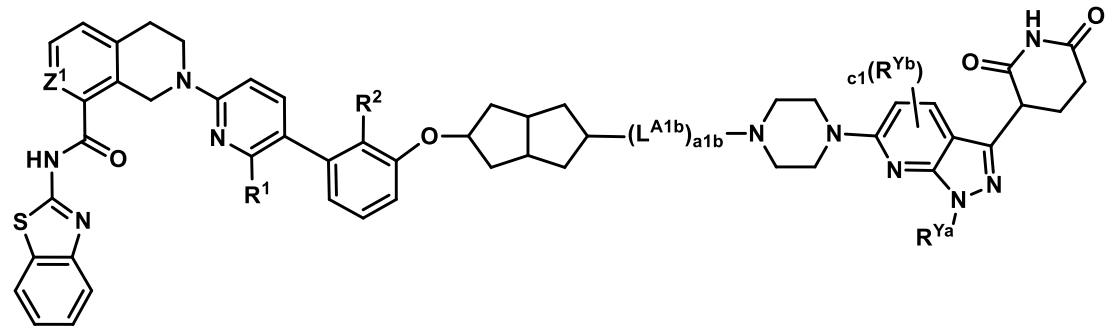
cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**) o (**I-a1**)) son compuestos de la Fórmula (**I-dd1**):



Fórmula (**I-dd1**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^2 es $-CH_3$ o $-CF_3$;

R^{Ya} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F);

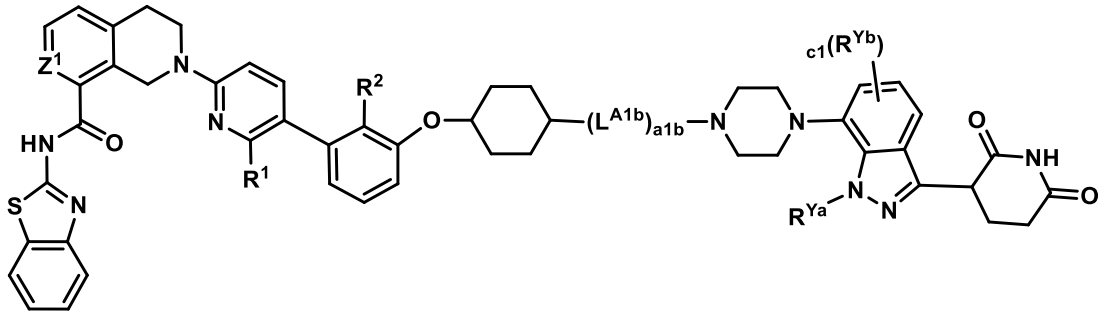
cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**) o (**I-a1**)) son compuestos de la Fórmula (**I-e1**):



Fórmula (**I-e1**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^2 es $-CH_3$ o $-CF_3$;

R^{Ya} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F);

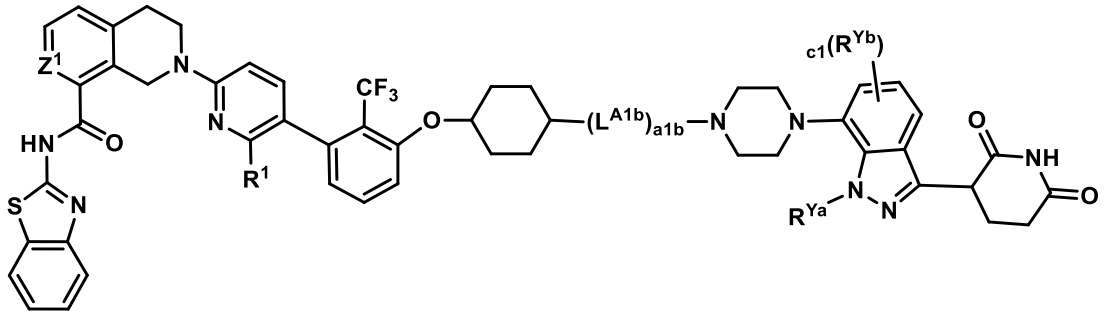
cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**) o (**I-a1**)) son compuestos de la Fórmula (**I-e1-a**):



Fórmula (**I-e1-a**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^{Ya} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F);

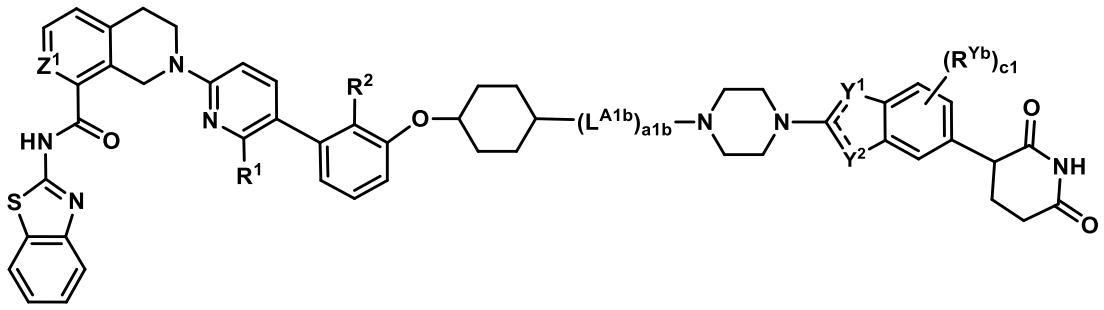
cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**) o (**I-a1**)) son compuestos de la Fórmula (**I-f1**):



Fórmula (**I-f1**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

uno de **Y^1** y **Y^2** es N;

el otro de **Y^1** y **Y^2** se selecciona del grupo que consiste en O y N(**R^{Ya}**), en donde **R^{Ya}** es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F);

cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F;

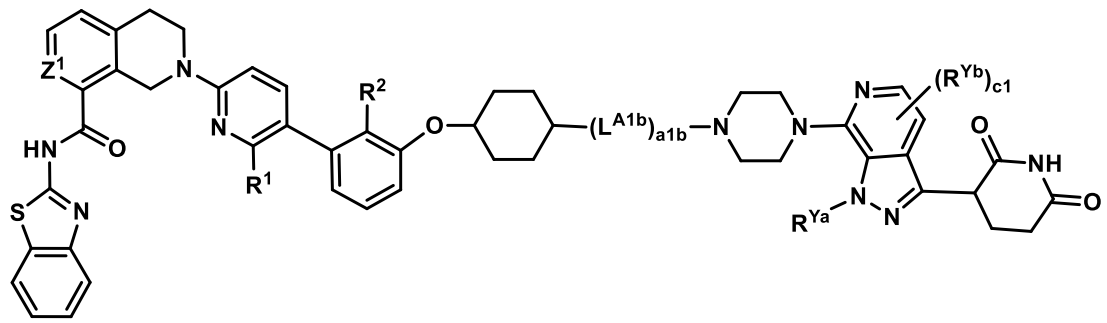
c1 es 0, 1, o 2;

cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-f1**), $\mathbf{R^2}$ es $-CH_3$ o $-CF_3$

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**) o (**I-a1**)) son compuestos de la Fórmula (**I-g1**):



Fórmula (**I-g1**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es $-CH_3$ o $-CF_3$;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F);

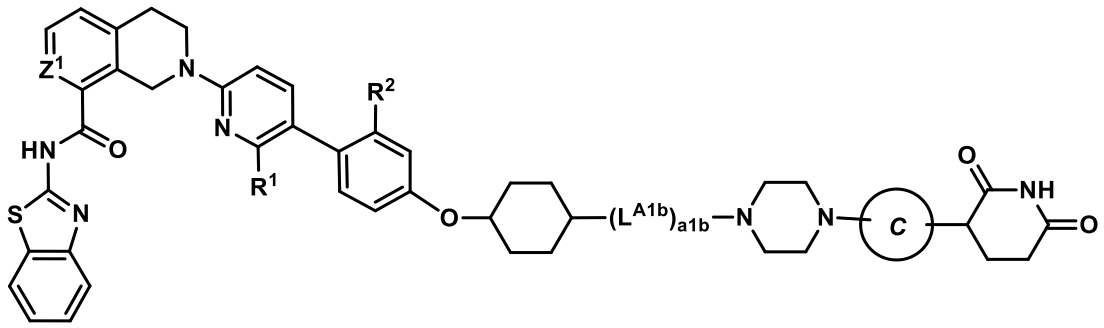
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-2**) o (**I-a2**)) son compuestos de la Fórmula (**I-b2**):

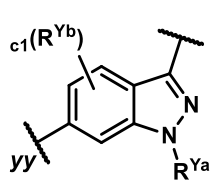
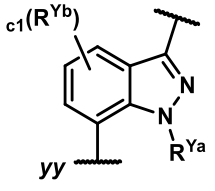
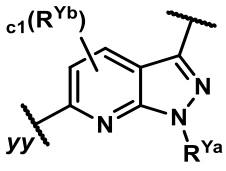
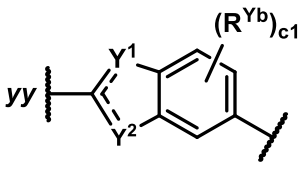


Fórmula (**I-b2**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es $-CH_3$ o $-CF_3$;

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

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F);

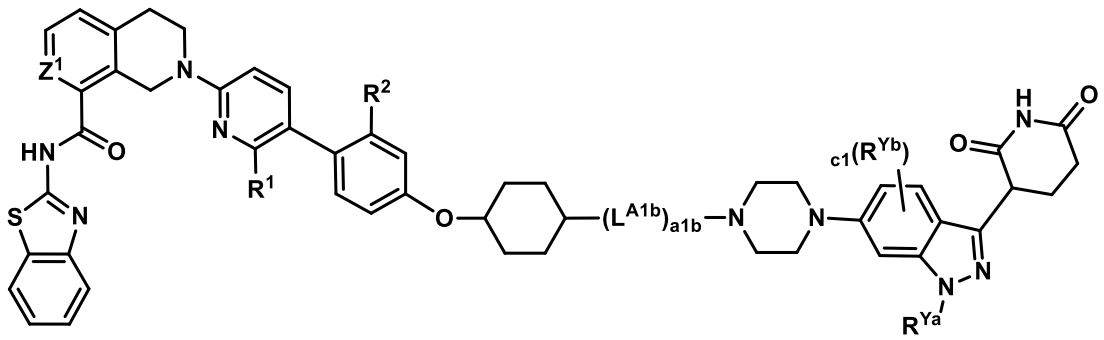
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-2**) o (**I-a2**)) son compuestos de la Fórmula (**I-c2**):



Fórmula (**I-c2**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es $-CH_3$ o $-CF_3$;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F);

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

c1 es 0, 1, o 2;

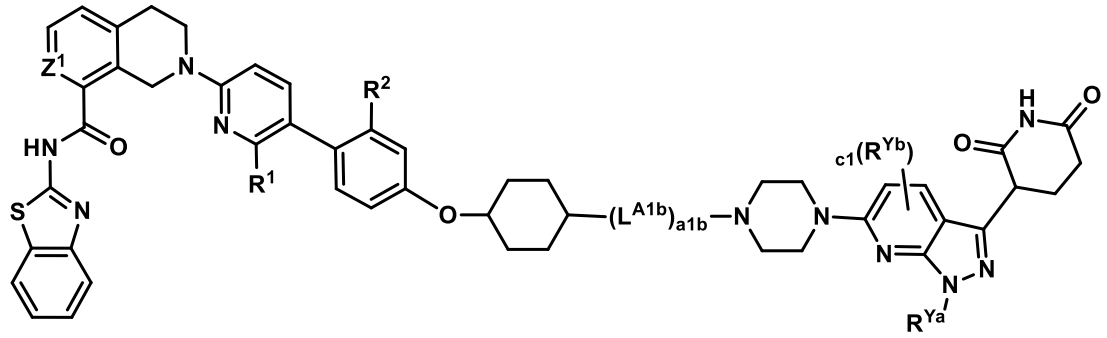
cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-c2**), los compuestos son distintos de los **Compuestos núms. R254**, o **R254a**, como se representa en la **Tabla R1**, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-c2**), cuando $\mathbf{R^{2}}$ es CH_3, y **c1** es 0, entonces $-(\mathbf{L^{A1b}})_{\mathbf{a1b}}-$ es distinto de $-CH_2CH_2CH_2-$.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-2**) o (**I-a2**)) son compuestos de la Fórmula (**I-d2**):



Fórmula (**I-d2**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^2 es $-CH_3$ o $-CF_3$;

R^{Ya} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F);

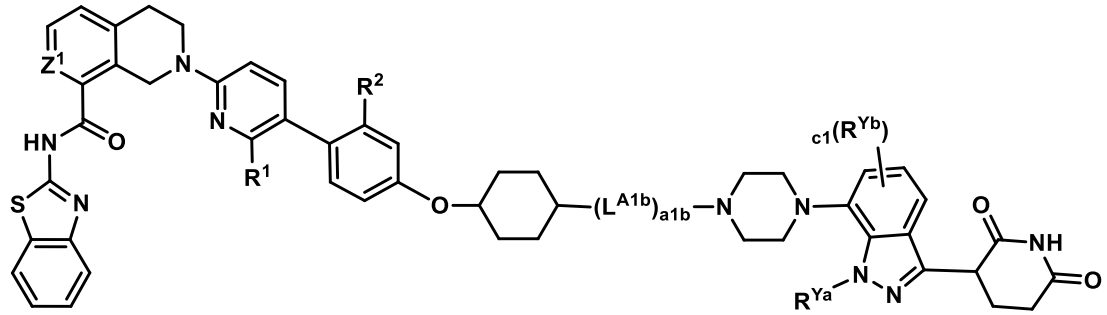
cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-2**) o (**I-a2**)) son compuestos de la Fórmula (**I-e2**):



Fórmula (**I-e2**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^2 es $-CH_3$ o $-CF_3$;

R^{Ya} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F;

c1 es 0, 1, o 2;

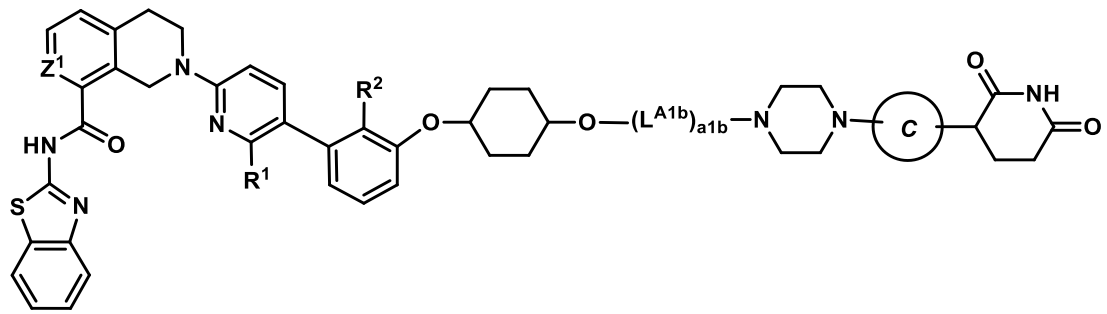
cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-e2**), los compuestos son distintos de los **Compuestos núms. R250**, o **R250a**, como se representa en la **Tabla R1**, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-e2**), cuando $\mathbf{R^2}$ es CH_3, y **c1** es 0, entonces $-(\mathbf{L^{A1b}})_{\mathbf{a1b}}-$ es distinto de $-CH_2CH_2CH_2-$.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**) o (**I-a3**)) son compuestos de la Fórmula (**I-b3**):

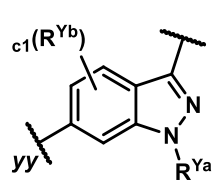
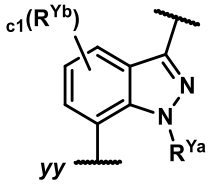
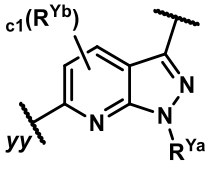
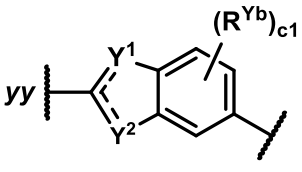


Fórmula (**I-b3**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es $-CH_3$ o $-CF_3$;

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

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F);

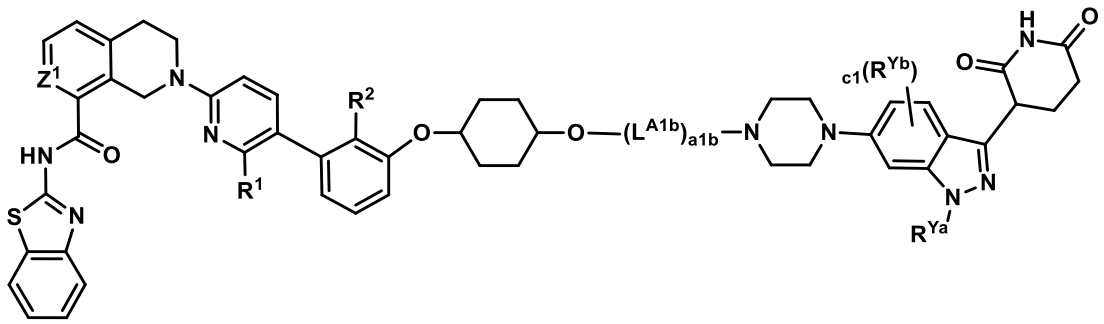
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**) o (**I-a3**)) son compuestos de la Fórmula (**I-c3**):



Fórmula (**I-c3**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es $-CH_3$ o $-CF_3$;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F);

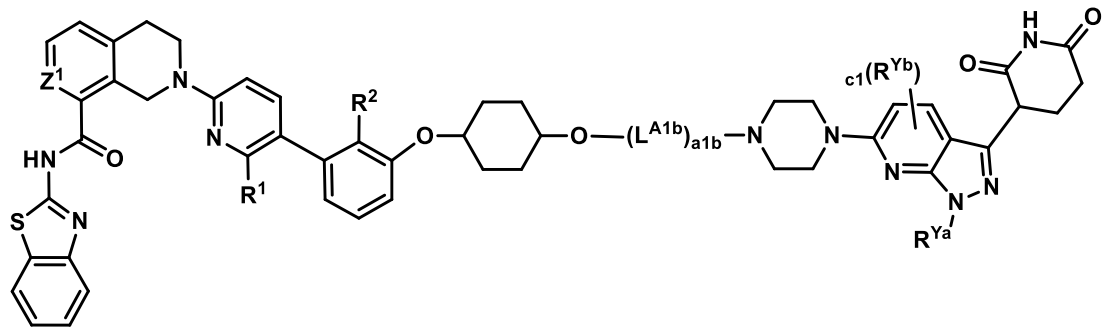
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**) o (**I-a3**)) son compuestos de la Fórmula (**I-d3**):



Fórmula (**I-d3**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es $-CH_3$ o $-CF_3$;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

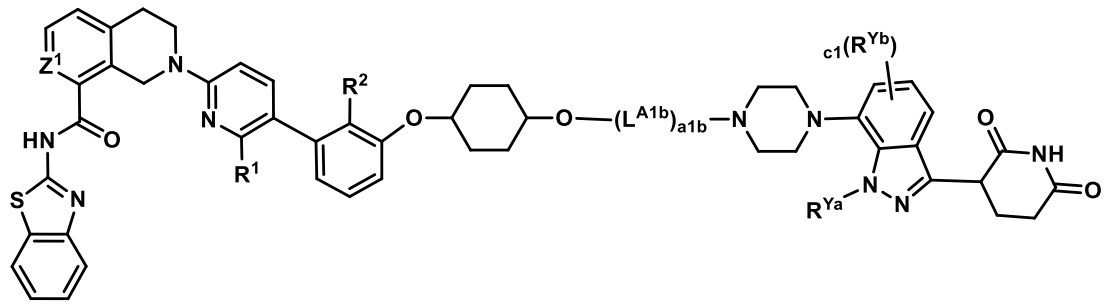
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**) o (**I-a3**)) son compuestos de la Fórmula (**I-e3**):



Fórmula (**I-e3**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

$\mathbf{Z^{1}}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^{2}}$ es $-CH_3$ o $-CF_3$;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F);

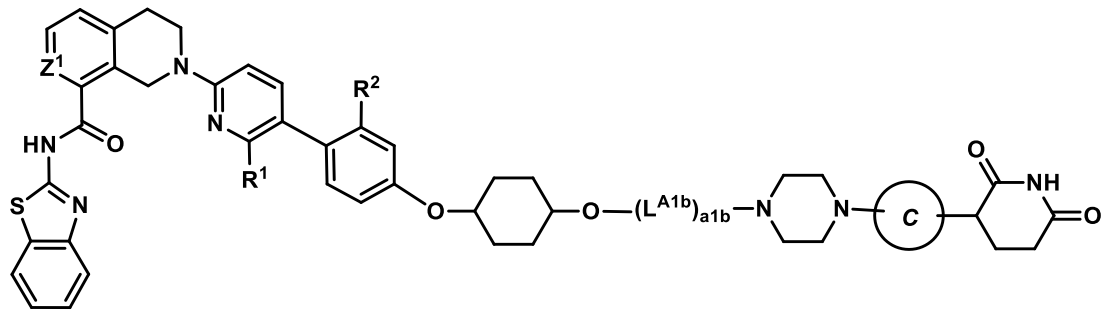
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-2**) o (**I-a4**)) son compuestos de la Fórmula (**I-b4**):

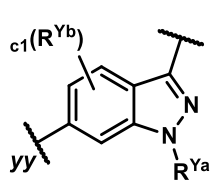
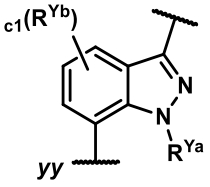
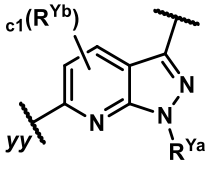
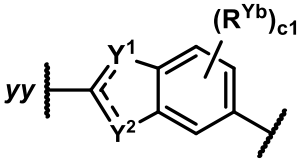


Fórmula (**I-b4**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

$\mathbf{Z^{1}}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^{2}}$ es $-CH_3$ o $-CF_3$;

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

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F);

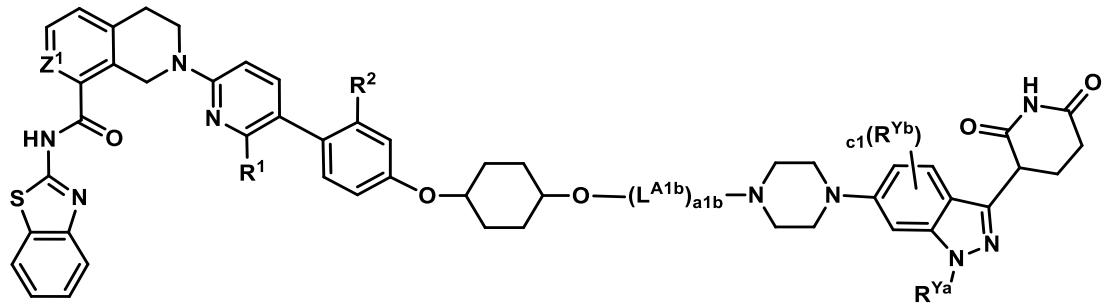
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-2**) o (**I-a4**)) son compuestos de la Fórmula (**I-c4**):



Fórmula (**I-c4**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^2 es $-CH_3$ o $-CF_3$;

R^{Ya} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

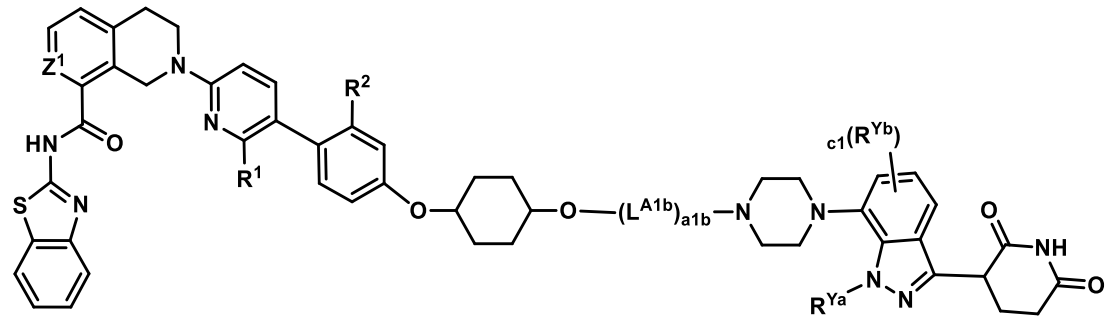
cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-2**) o (**I-a4**)) son compuestos de la Fórmula (**I-e4**):



Fórmula (**I-e4**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^2 es $-CH_3$ o $-CF_3$;

R^{Ya} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F);

cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

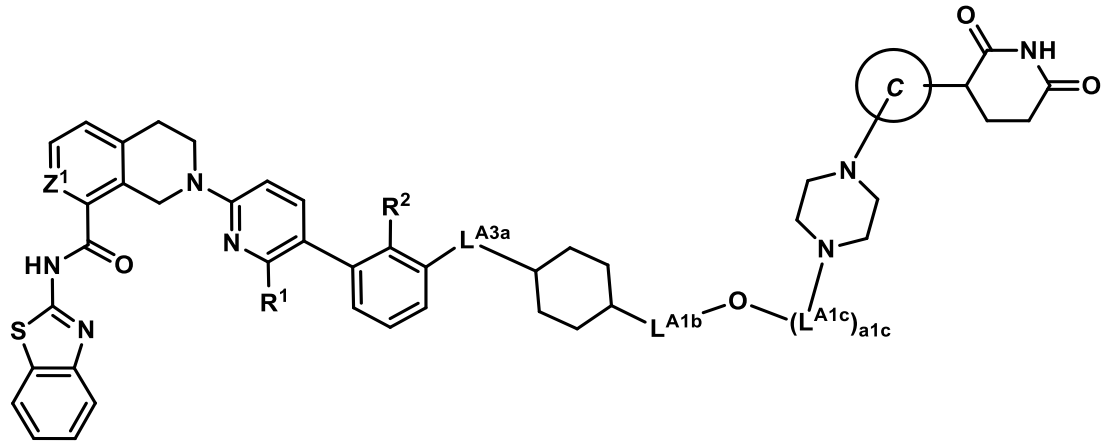
En algunas modalidades de la Fórmula (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), (**I-e3**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**), un **L^{A1b}** es $-CHR^L-$, en donde

$\mathbf{R^L}$ es -F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F; y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es $-CH_2-$.

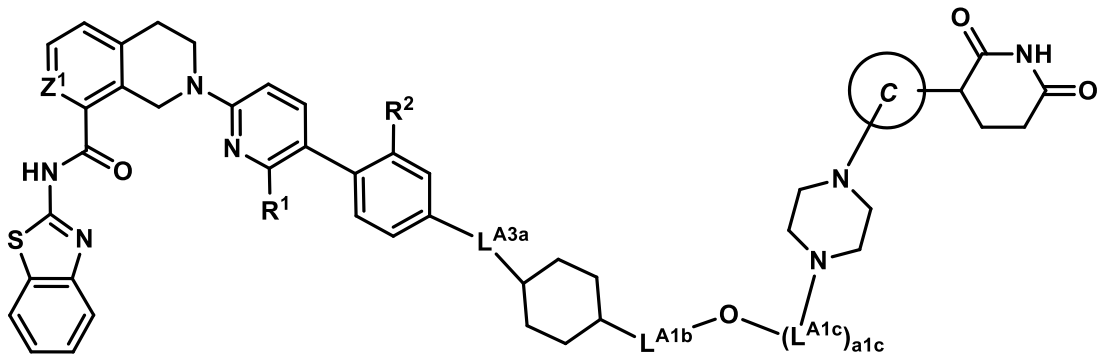
En algunas modalidades de la Fórmula (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), (**I-e3**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**), un $\mathbf{L^{A1b}}$ es -CHMe-; y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es $-CH_2-$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), (**I-e3**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**), cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es $-CH_2-$.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-5**) (p. ej., la Fórmula (**I-a5**)) o la Fórmula (**I-6**) (p. ej., la Fórmula (**I-a6**))) son compuestos de la Fórmula (**I-b5**) o la Fórmula (**I-b6**):



Fórmula (**I-b5**)

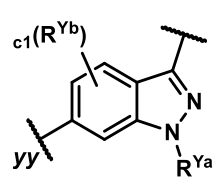
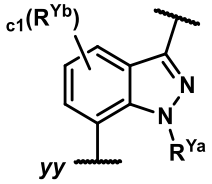
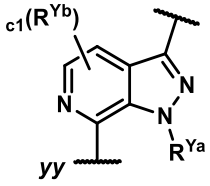
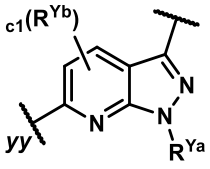


Fórmula (**I-b6**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^2 es $-CH_3$ o $-CF_3$;

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

R^{Ya} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F);

cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F;

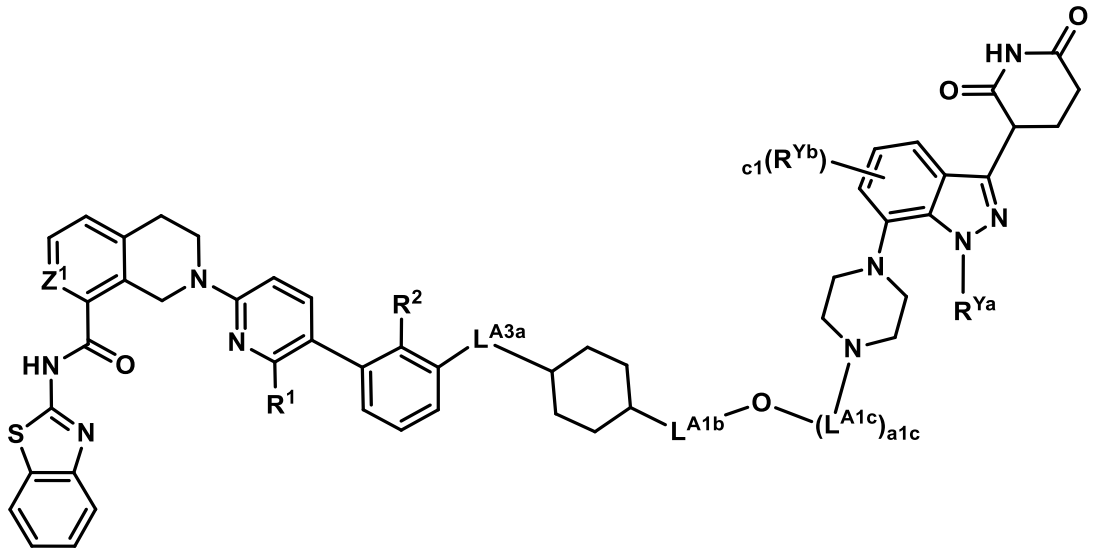
c1 es 0, 1, o 2;

$\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-, -N(H)-, o -N(alquilo C_{1-3})-;

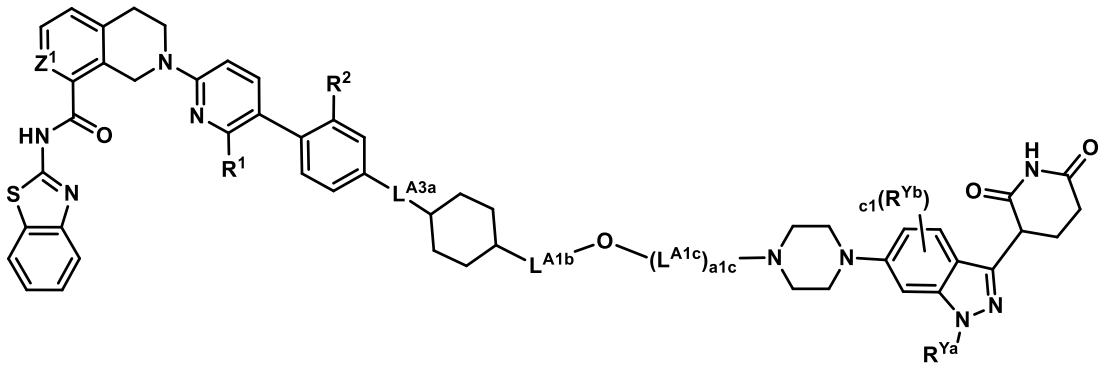
cada $\mathbf{L^{A1b}}$ y $\mathbf{L^{A1c}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ independientemente seleccionado; y

a1c es 2 o 3.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-5**) (p. ej., la Fórmula (**I-a5**)) o la Fórmula (**I-6**) (p. ej., la Fórmula (**I-a6**))) son compuestos de la Fórmula (**I-e5**) o (**I-c6**):



Fórmula (**I-e5**)



Fórmula (**I-c6**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es $-CH_3$ o $-CF_3$;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F);

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

c1 es 0, 1, o 2;

$\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-, -N(H)-, o -N(alquilo C_{1-3})-;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ y $\mathbf{L^{A1c}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ independientemente seleccionado; y

a1c es 2 o 3.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-b5**), (**I-e5**), (**I-b6**) o (**I-c6**), $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-b5**), (**I-e5**), (**I-b6**) o (**I-c6**), $\mathbf{L^{A1b}}$ es $-CH_2-$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-b5**), (**I-e5**), (**I-b6**) o (**I-c6**), cada $\mathbf{L^{A1c}}$ es $-CH_2-$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-b5**), (**I-e5**), (**I-b6**) o (**I-c6**), **a1c** es 2; y cada $\mathbf{L^{A1c}}$ es $-CH_2-$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**),

(**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), (**I-e3**), (**I-b4**), (**I-c4**), (**I-e4**), (**I-b5**), (**I-e5**), (**I-b6**), o (**I-c6**), $\mathbf{R^2}$ es $-CH_3$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-b1**), (**I-d1**), (**I-e1**), (**I-f1**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-e3**), (**I-b4**), (**I-c4**), (**I-e4**), (**I-b5**), (**I-e5**), (**I-b6**), o (**I-c6**), $\mathbf{R^2}$ es $-CF_3$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), (**I-e3**), (**I-b4**), (**I-c4**), (**I-e4**), (**I-b5**), (**I-e5**), (**I-b6**), o (**I-c6**), **c1** es 0.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), (**I-e3**), (**I-b4**), (**I-c4**), (**I-e4**), (**I-b5**), (**I-e5**), (**I-b6**), o (**I-c6**), **c1** es 1; y $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona del grupo que consiste en: -F, OMe, CH_3, CHF_2, CH_2F, y CF_3.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), (**I-e3**), (**I-b4**), (**I-c4**), (**I-e4**), (**I-b5**), (**I-e5**), (**I-b6**), o (**I-c6**), $\mathbf{R^{Ya}}$ es metilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), (**I-**

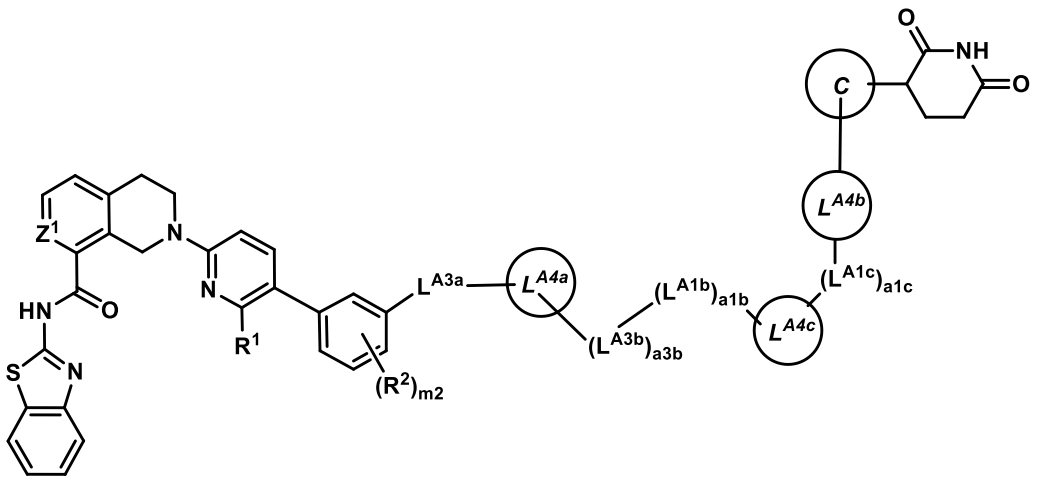
e3), (**I-b4**), (**I-c4**), (**I-e4**), (**I-b5**), (**I-e5**), (**I-b6**), o (**I-c6**), $\mathbf{R^1}$ es -C(O)OH.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), (**I-e3**), (**I-b4**), (**I-c4**), (**I-e4**), (**I-b5**), (**I-e5**), (**I-b6**), o (**I-c6**), $\mathbf{R^1}$ es -C(O)O alquilo C_{1-6} (p. ej., -C(O)O^{t}Bu).

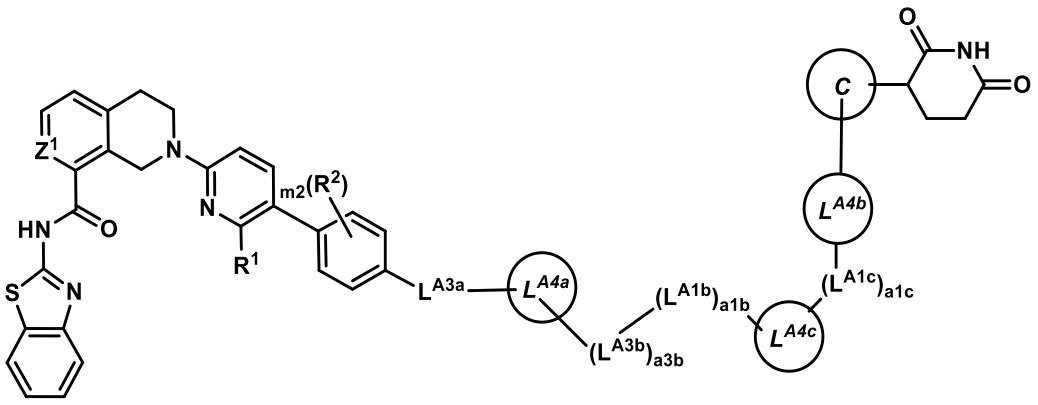
En algunas modalidades de la Fórmula (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), (**I-e3**), (**I-b4**), (**I-c4**), (**I-e4**), (**I-b5**), (**I-e5**), (**I-b6**), o (**I-c6**), $\mathbf{Z^1}$ es CH.

En algunas modalidades de la Fórmula (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), (**I-e3**), (**I-b4**), (**I-c4**), (**I-e4**), (**I-b5**), (**I-e5**), (**I-b6**), o (**I-c6**), $\mathbf{Z^1}$ es N.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) son compuestos de la Fórmula (**II-1**) o (**II-2**):



Fórmula (**II-1**)



Fórmula (**II-2**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

m2 es 0 o 1;

R^2 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F.

L^{A3a} y **L^{A3b}** son **L^{A3}** seleccionados independientemente;

a3b es 0 o 1;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ y $\mathbf{L^{A1c}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

a1b es 0, 1, o 2;

a1c es 0, 1, o 2; y

$\mathbf{L^{A4a}}$, $\mathbf{L^{A4b}}$, y $\mathbf{L^{A4c}}$ son $\mathbf{L^{A4}}$ seleccionados independientemente,

siempre que: **a3b** + **a1b** + **a1c** es de 1 a 4.

En algunas modalidades de la Fórmula (**II-1**) o (**II-2**), $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-.

En algunas modalidades de la Fórmula (**II-1**) o (**II-2**), **a3b** es 0; y **a1b** es 1.

En algunas modalidades de la Fórmula (**II-1**) o (**II-2**), $\mathbf{L^{A1b}}$ es $-CH_2-$.

En algunas modalidades de las Fórmula (**II-1**) o (**II-2**), **a3b** es 1; y **a1b** es 0.

En algunas modalidades de la Fórmula (**II-1**) o (**II-2**), $\mathbf{L^{A3b}}$ es -O-.

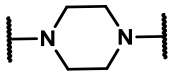
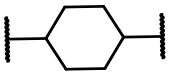
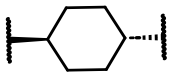
En algunas modalidades de la Fórmula (**II-1**) o (**II-2**), **a1c** es 1.

En algunas modalidades de la Fórmula (**II-1**) o (**II-2**), $\mathbf{L^{A1c}}$ es $-CH_2-$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**II-1**) o (**II-2**), $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y sin heteroátomos adicionales en el anillo;

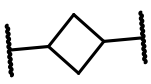
$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 -F).

En algunas modalidades de la Fórmula (**II-1**) o (**II-2**), $\mathbf{L^{A4b}}$ es  ; y $\mathbf{L^{A4a}}$ es  (p. ej., ).

En algunas modalidades de la Fórmula (**II-1**) o (**II-2**), $\mathbf{L^{A4c}}$ es un cicloalquileno C_{3-6} (p. ej., C_{3-4}) opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 -F).

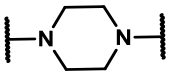
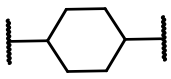
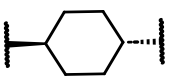
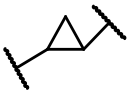
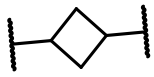
En algunas modalidades de la Fórmula (**II-1**) o (**II-2**), $\mathbf{L^{A4c}}$ es  o  .

En algunas modalidades de la Fórmula (**II-1**) o (**II-2**), $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y sin heteroátomos adicionales en el anillo;

$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

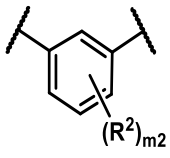
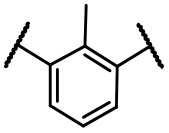
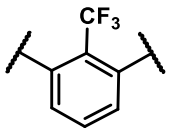
$\mathbf{L^{A4c}}$ es un cicloalquileno C_{3-6} (p. ej., C_{3-4}) opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde:

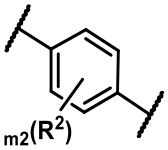
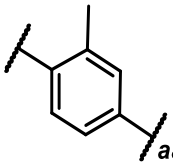
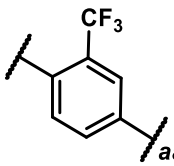
cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 -F). En algunas modalidades, **a1c** es 1; y $\mathbf{L^{A1c}}$ es $-CH_2-$. En algunas modalidades, **a3b** es 0; **a1b** es 1; y $\mathbf{L^{A1b}}$ es $-CH_2-$. En algunas modalidades, **a3b** es 1; $\mathbf{L^{A3b}}$ es -O-; y **a1b** es 0. En algunas modalidades, $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-.

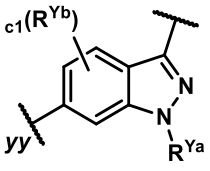
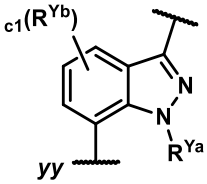
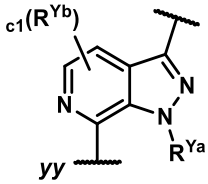
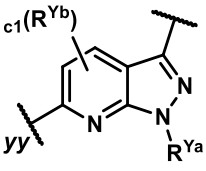
En algunas modalidades de la Fórmula (**II-1**) o (**II-2**), $\mathbf{L^{A4b}}$ es  ; $\mathbf{L^{A4a}}$ es  (p. ej., ); y $\mathbf{L^{A4c}}$ es  o  . En algunas modalidades, **a1c** es 1; y $\mathbf{L^{A1c}}$ es $-CH_2-$. En algunas modalidades, **a3b** es 0; **a1b** es 1; y $\mathbf{L^{A1b}}$ es CH_2. En algunas

modalidades, **a3b** es 1; $\mathbf{L^{A3b}}$ es -O-; y **a1b** es 0. En algunas modalidades, $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-.

En algunas modalidades de la Fórmula (**II-1**) o (**II-2**), **m2** es 1.

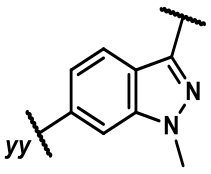
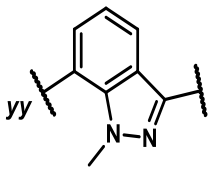
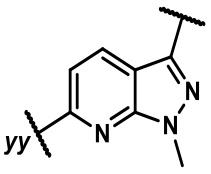
En algunas modalidades de la Fórmula (**II-1**), la entidad  es  o  .

En algunas modalidades de la Fórmula (**II-2**), la entidad  es  o  , en donde ***aa*** representa el punto de unión a $-\mathbf{L^{A3a}}-$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**II-1**) o (**II-2**), el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  , y  .

En algunas modalidades de la Fórmula (**II-1**) o (**II-2**), **c1** es 0.

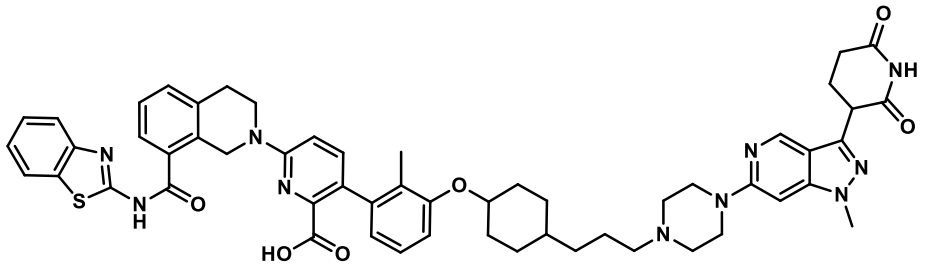
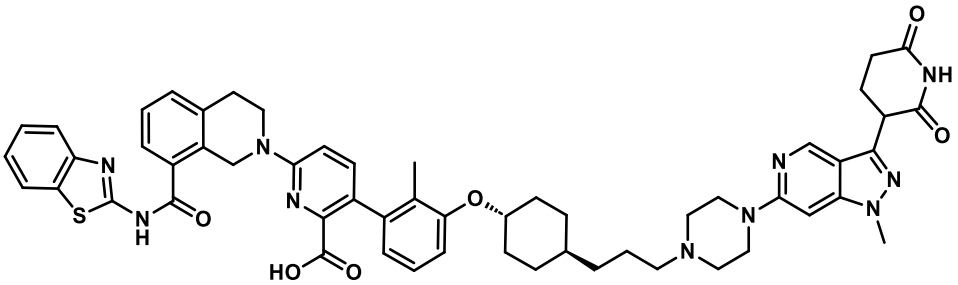
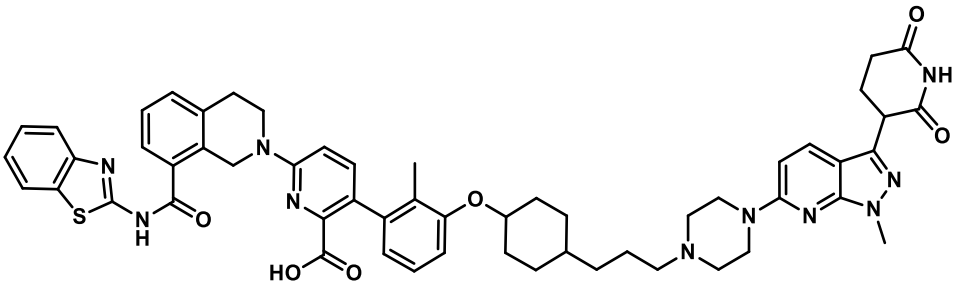
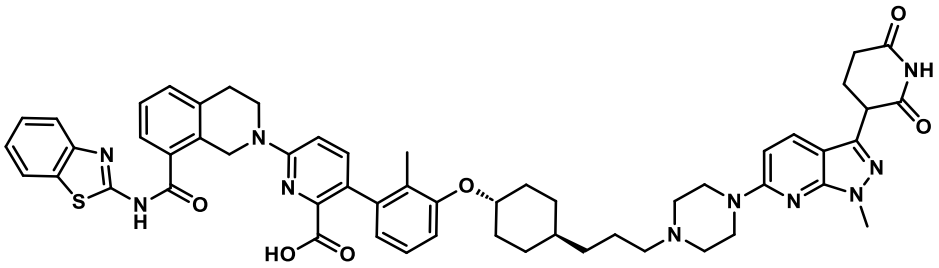
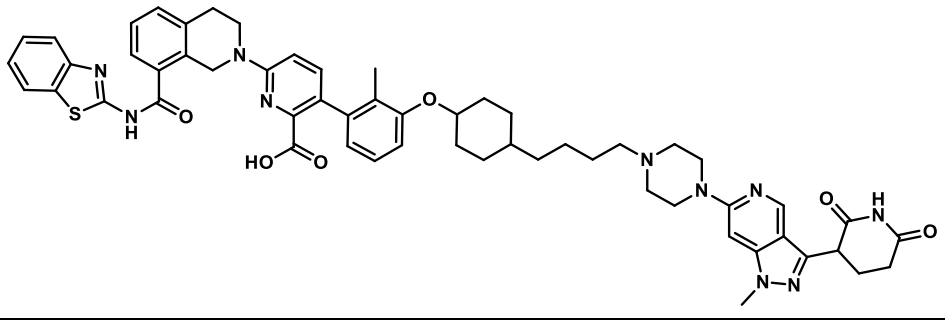
En algunas modalidades de la Fórmula (**II-1**) o (**II-2**), $\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo).

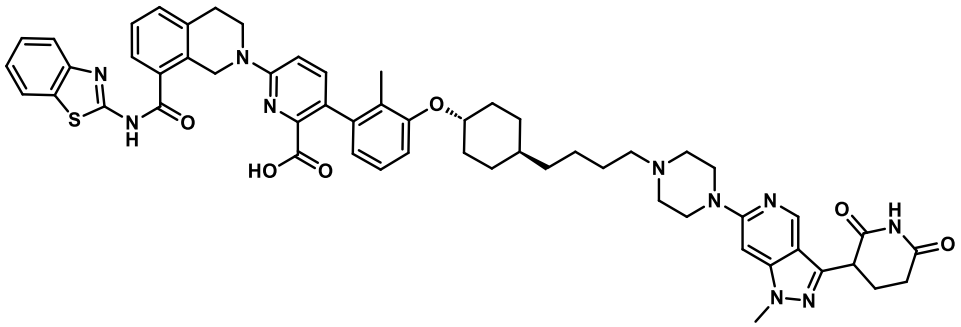
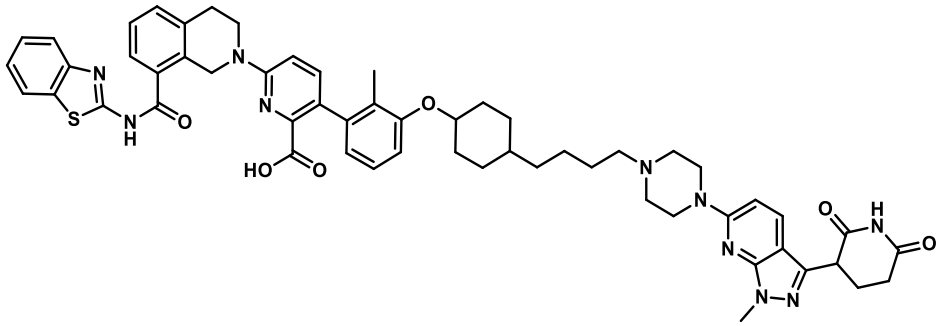
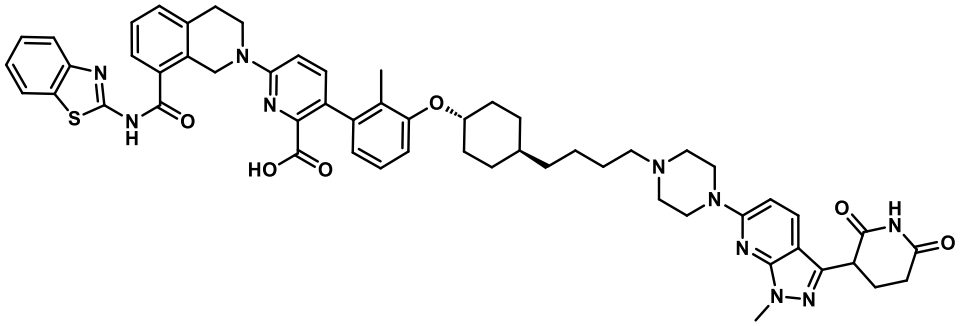
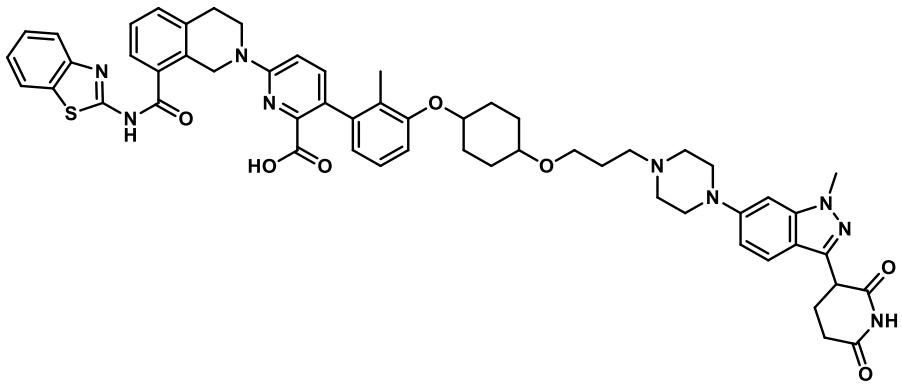
En algunas modalidades de la Fórmula (**II-1**) o (**II-2**), el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  , y  .

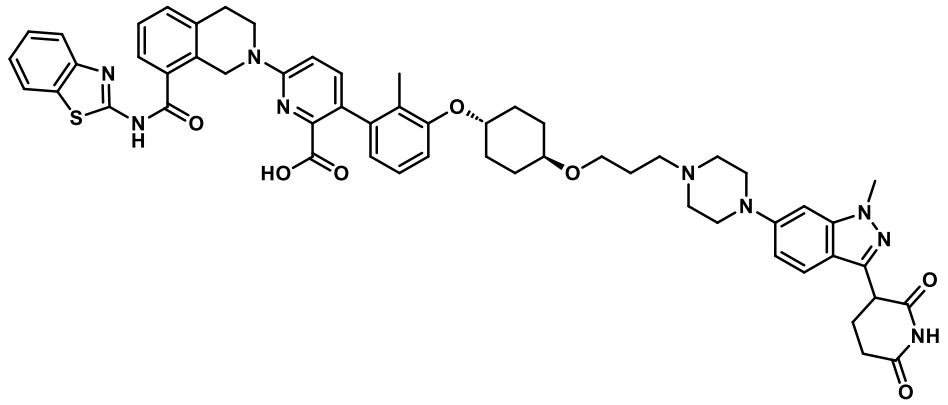
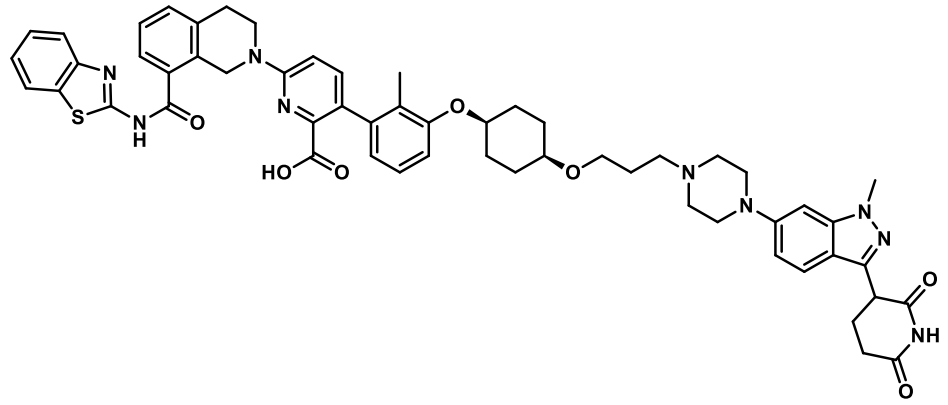
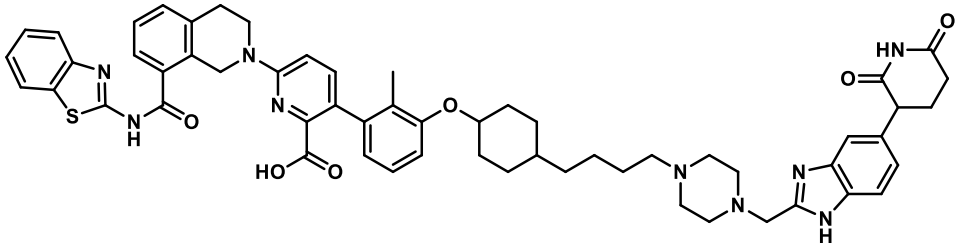
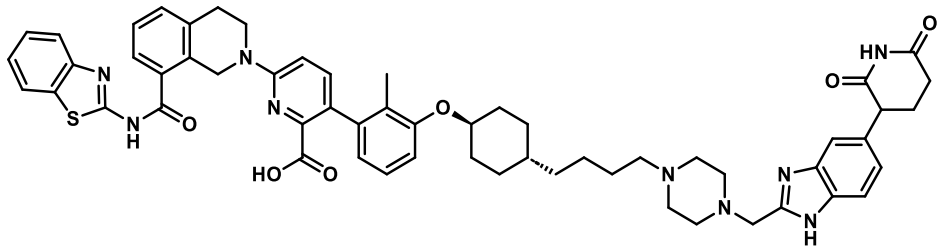
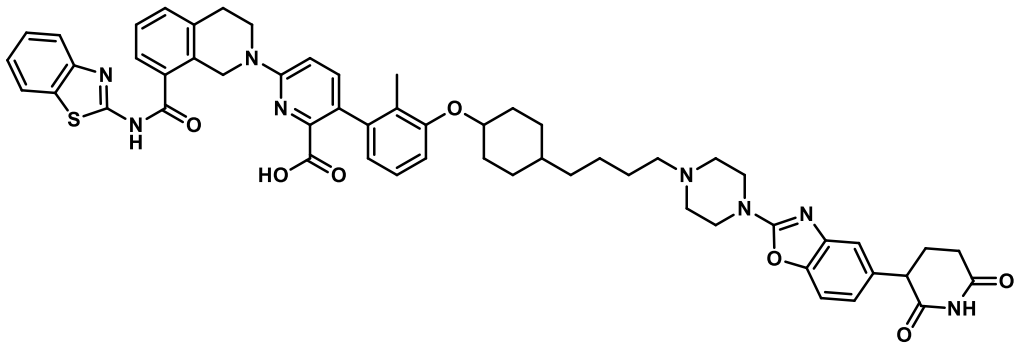
En algunas modalidades de la Fórmula (**II-1**) o (**II-2**), $\mathbf{Z^1}$ es CH. En algunas modalidades de la Fórmula (**II-1**) o (**II-2**), $\mathbf{Z^1}$ es N.

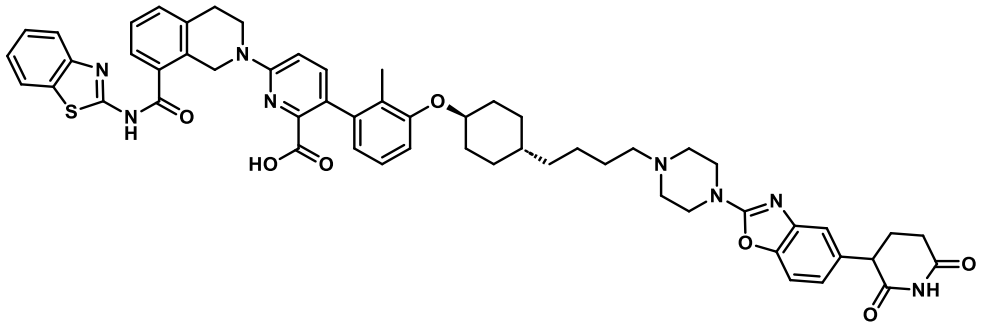
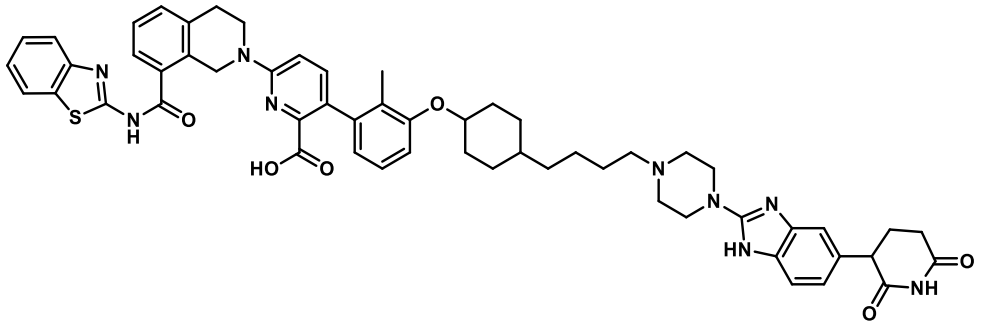
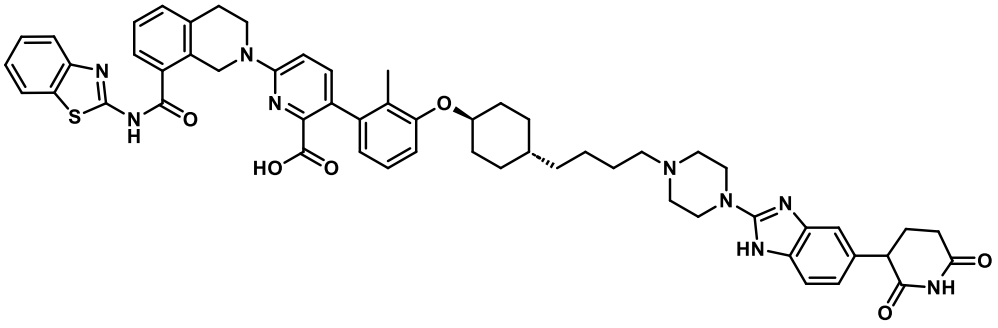
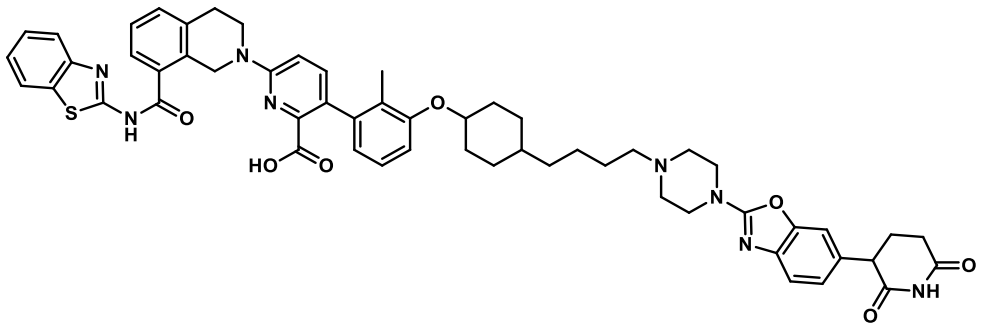
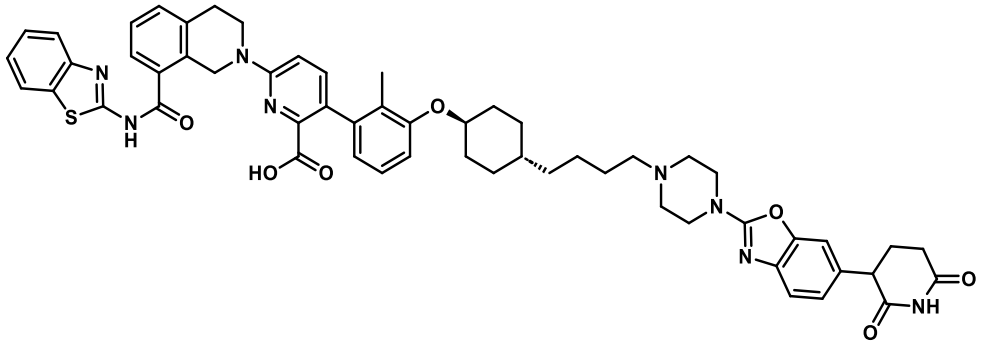
En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**) (p. ej., la Fórmula (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), o (**I-e3**)), la Fórmula (**I-2**) (p. ej., la Fórmula (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**)), la Fórmula (**I-5**) (p. ej., (**I-a5**), (**I-b5**), o (**I-e5**)), la Fórmula (**I-6**) (p. ej., (**I-a6**), (**I-b6**), o (**I-c6**)), la Fórmula (**II-1**), o la Fórmula (**II-2**)), se seleccionan del grupo que consiste en los compuestos representados en la **Tabla C1**, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

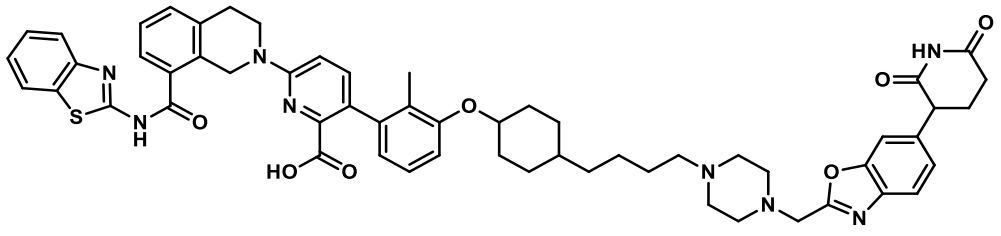
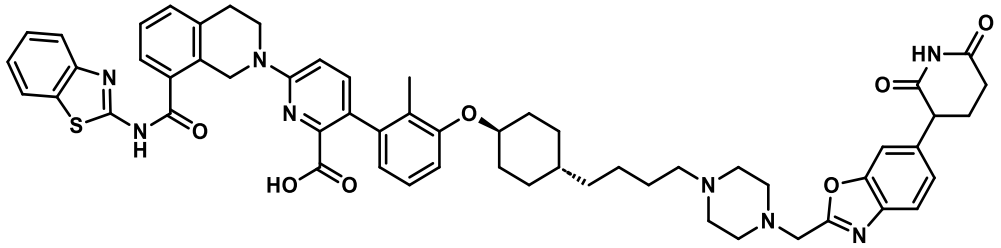
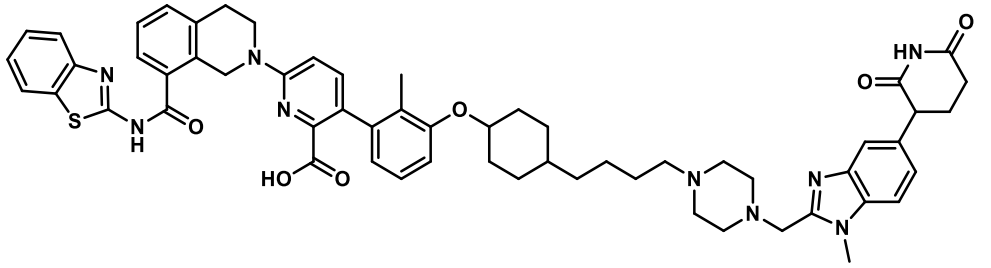
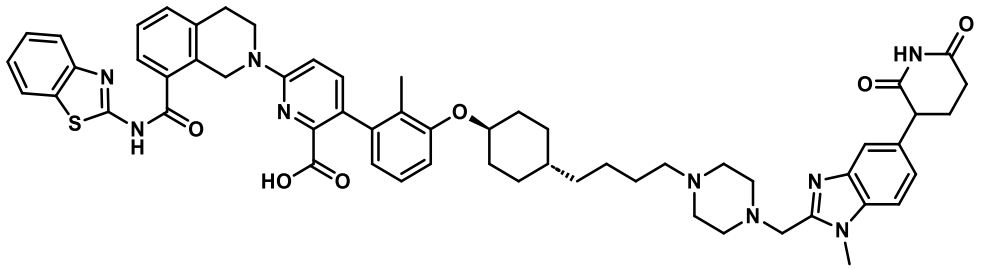
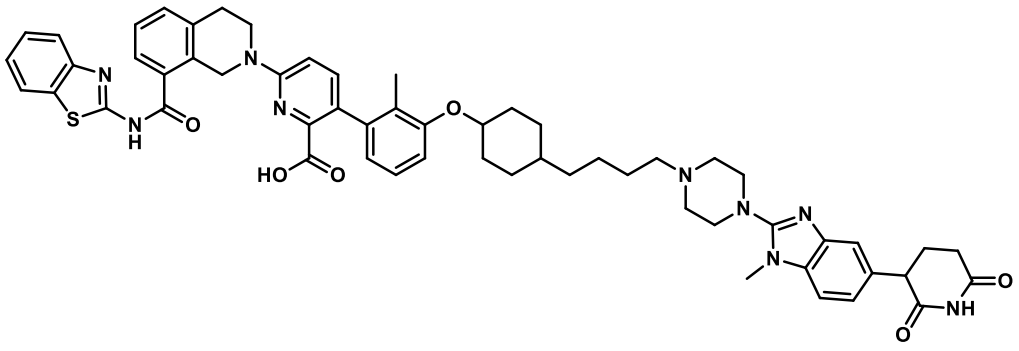
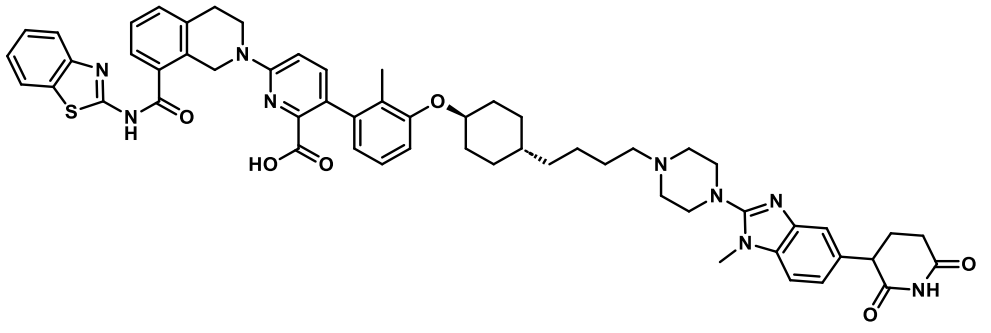
Tabla C1

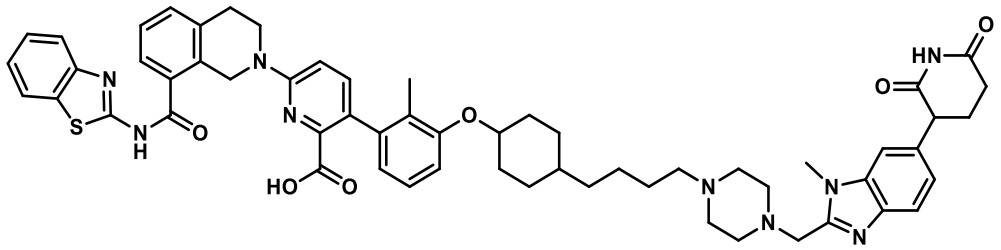
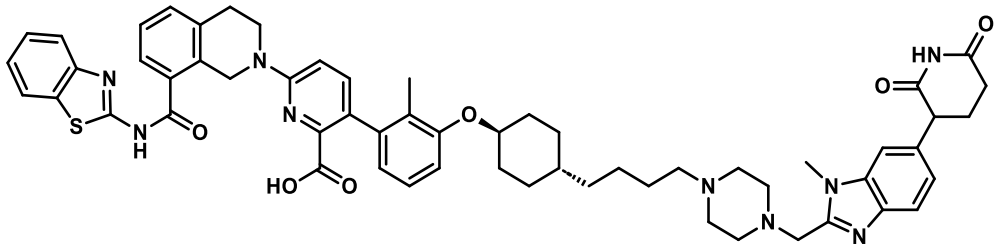
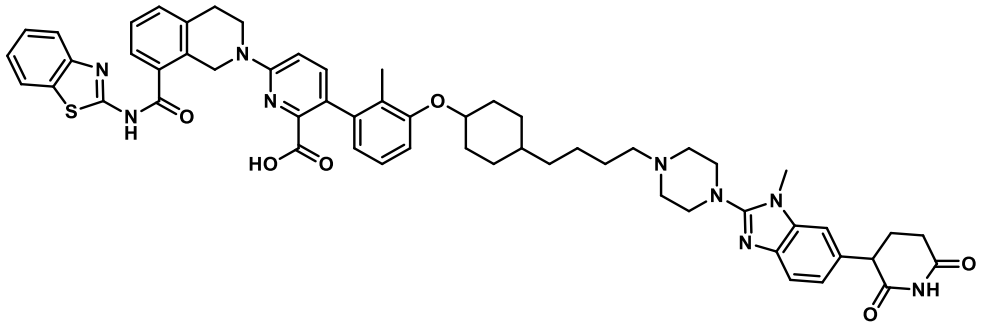
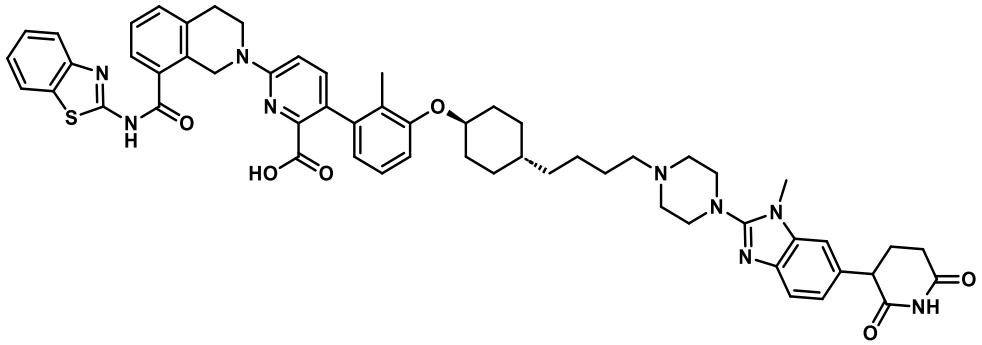
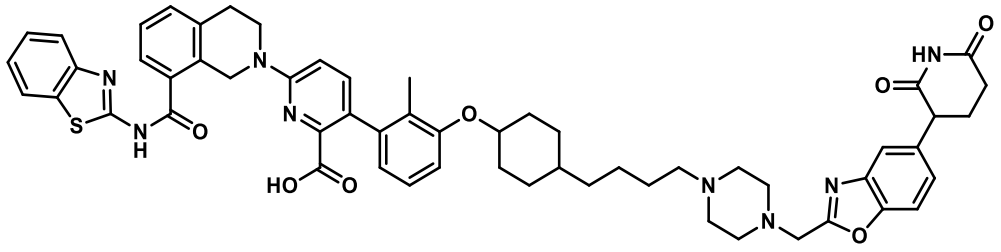
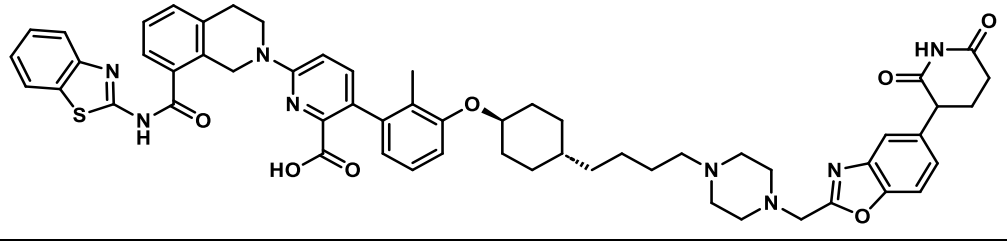
núm.	Estructura compuesta
101	
101a	
102	
102a	
103	

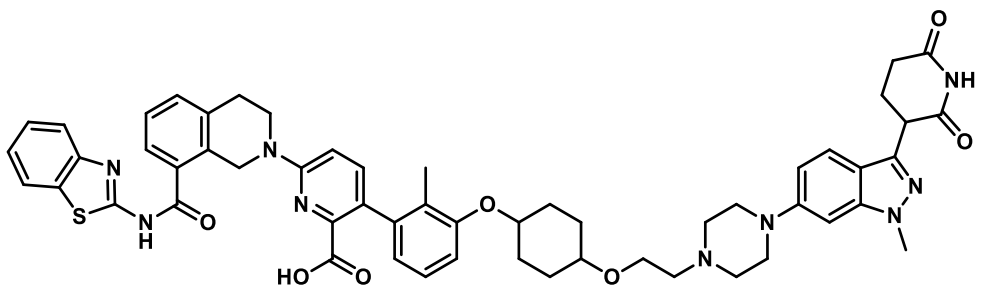
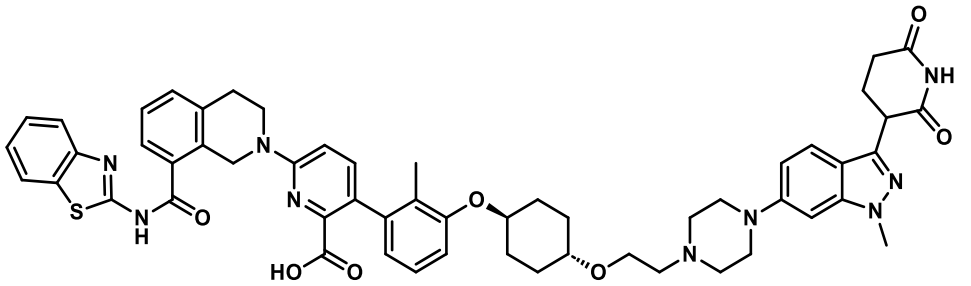
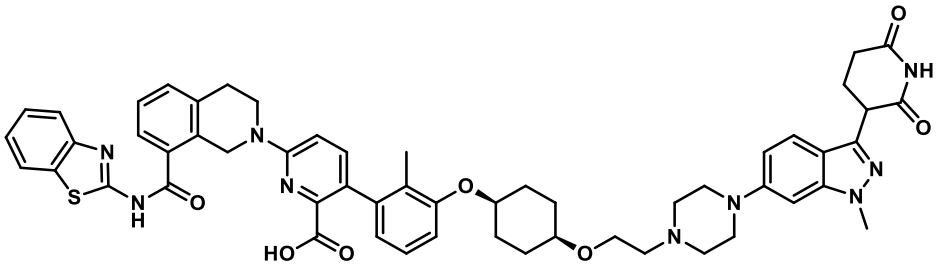
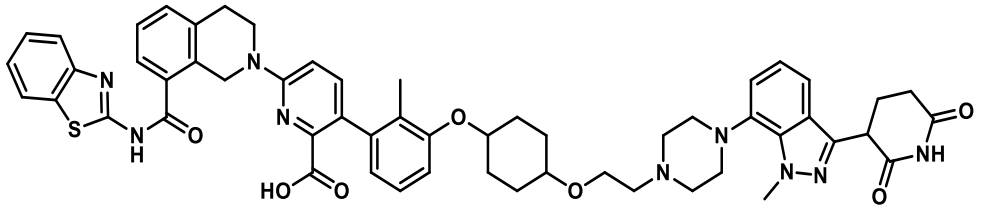
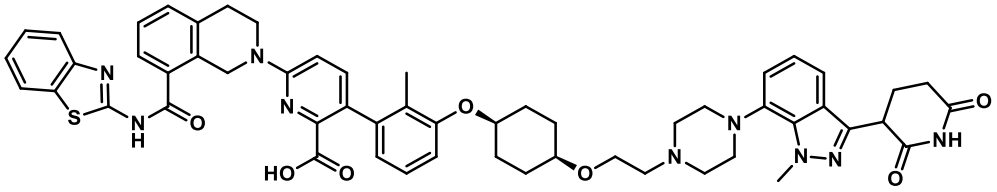
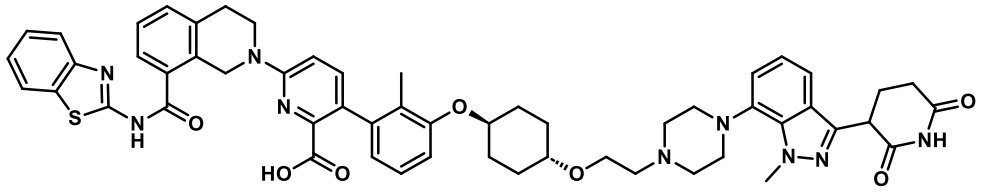
núm.	Estructura compuesta
103a	
104	
104a	
105	

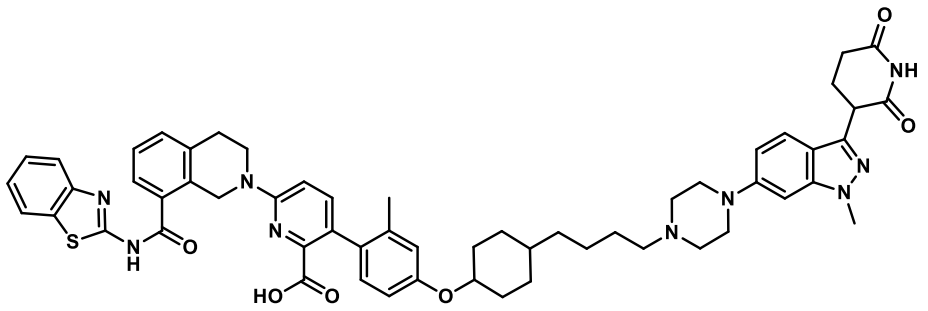
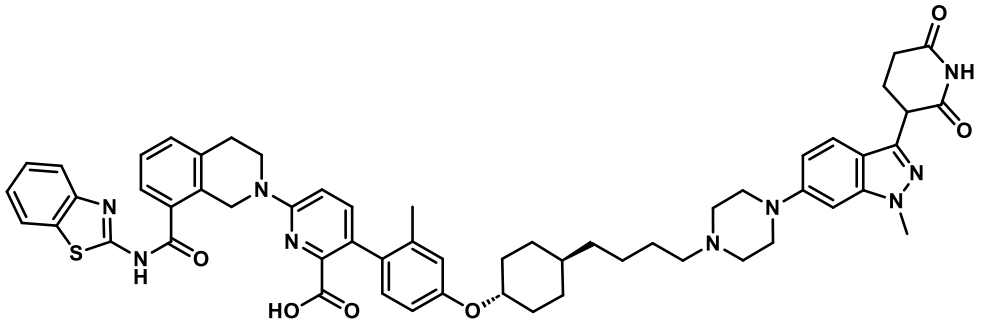
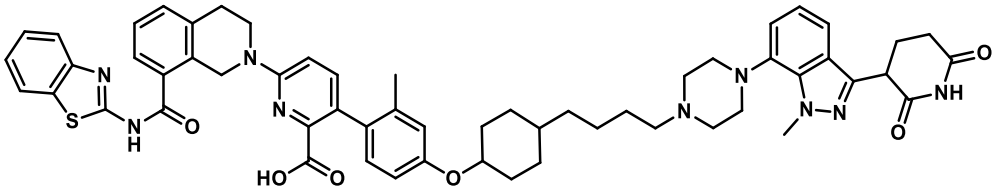
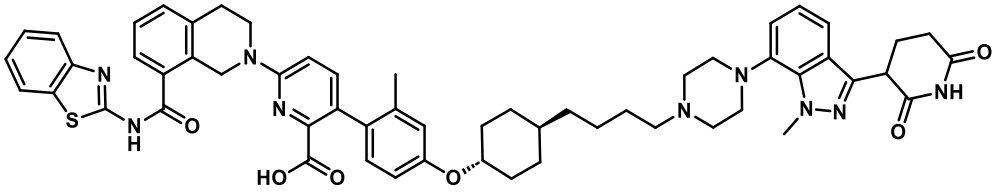
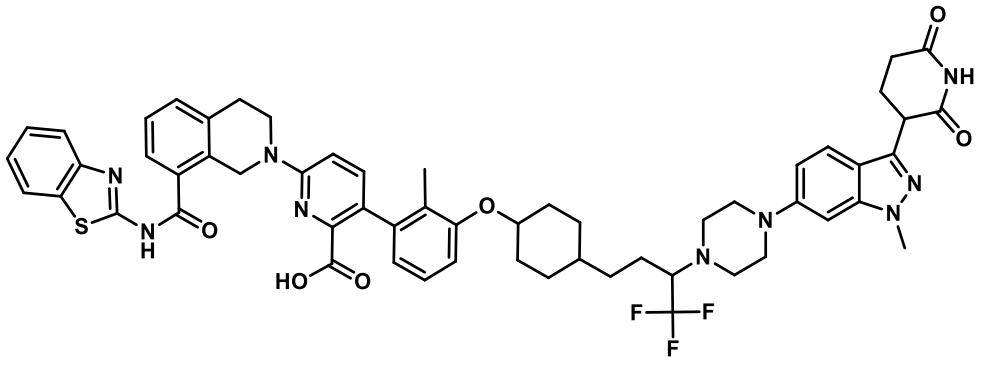
núm.	Estructura compuesta
105a	
105b	
106	
106a	
107	

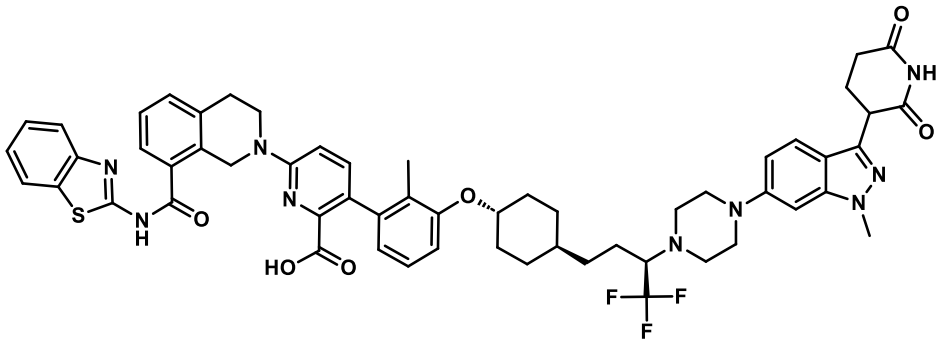
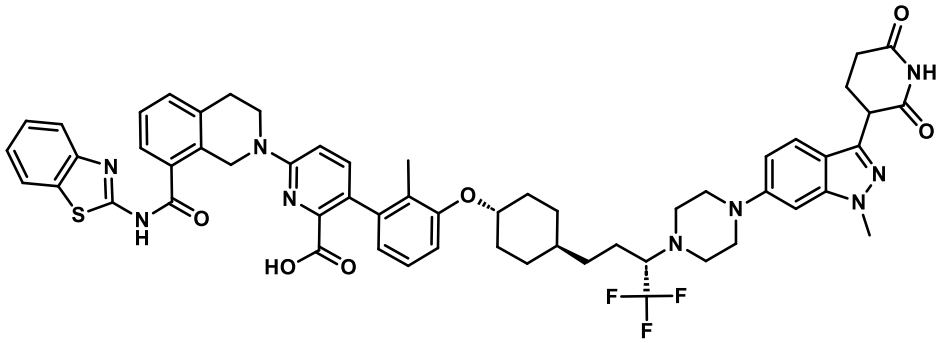
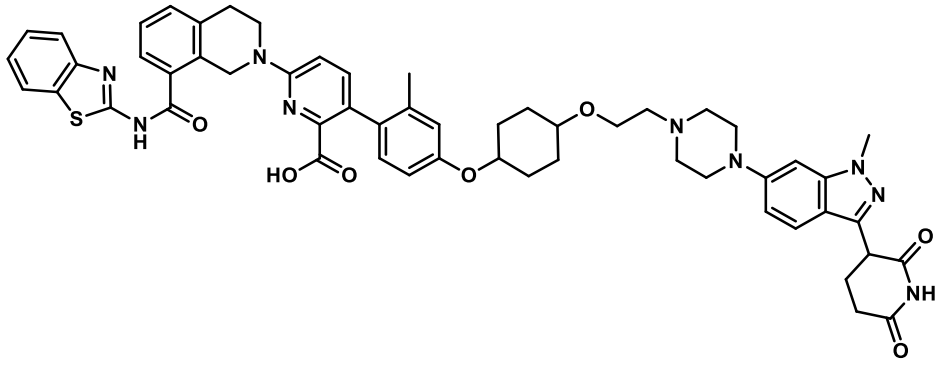
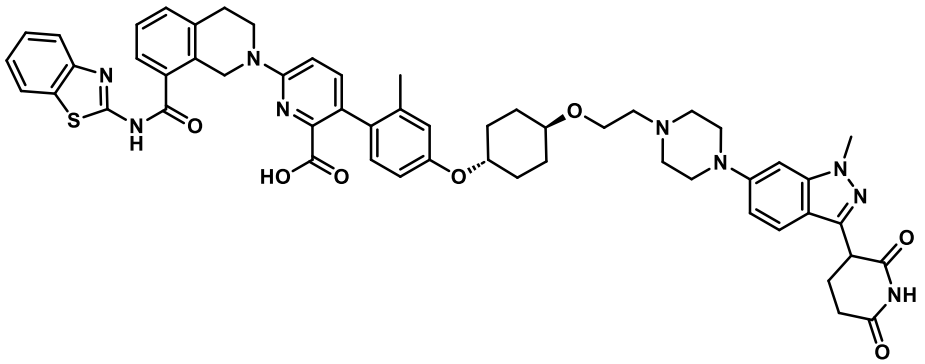
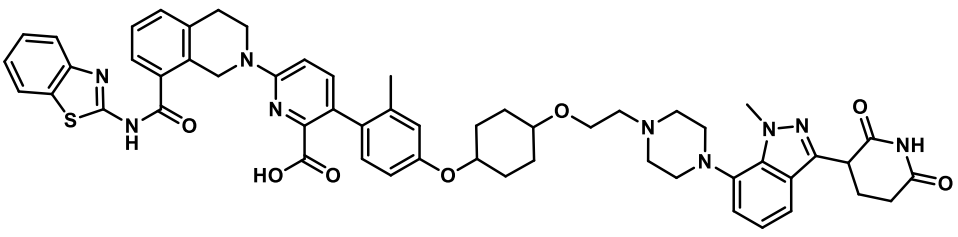
núm.	Estructura compuesta
107a	
108	
108a	
109	
109a	

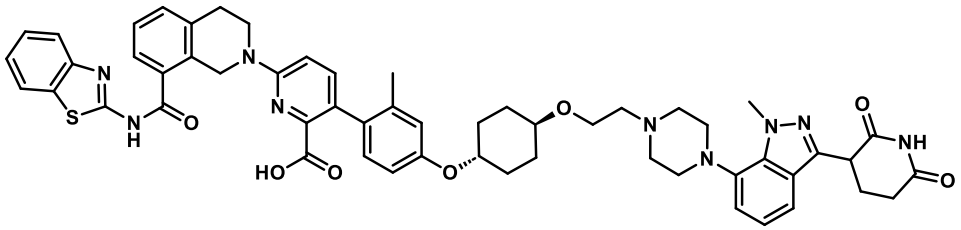
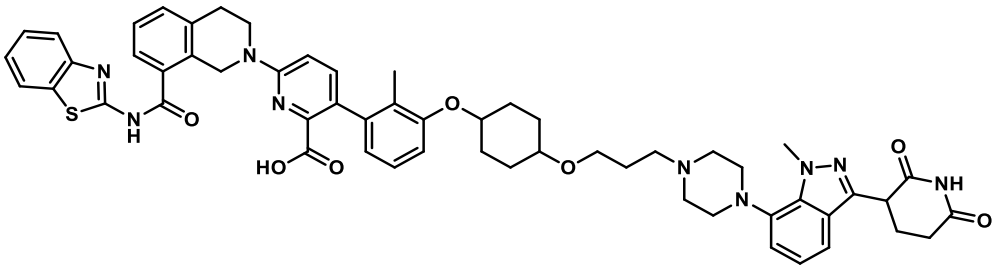
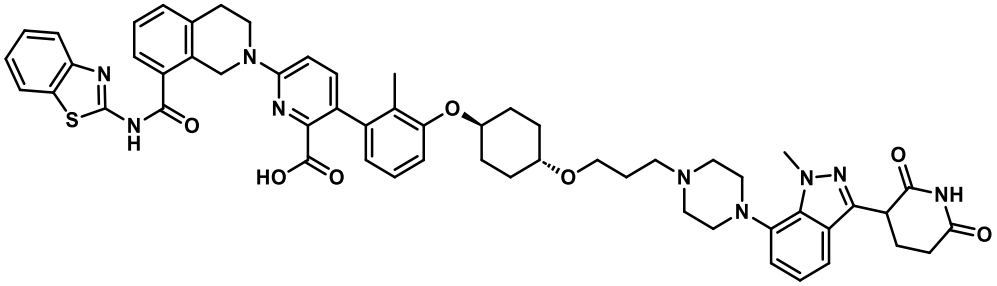
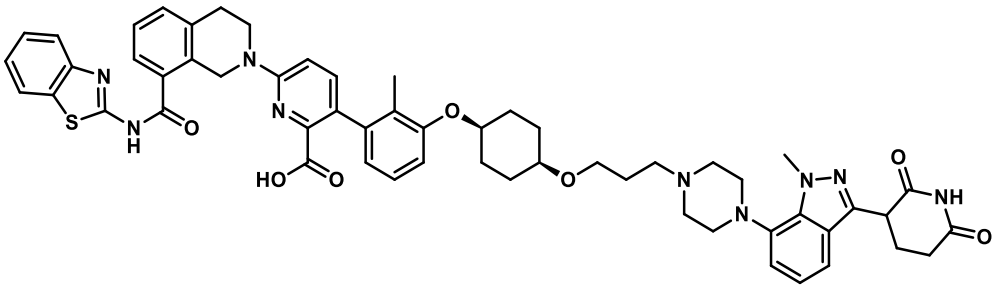
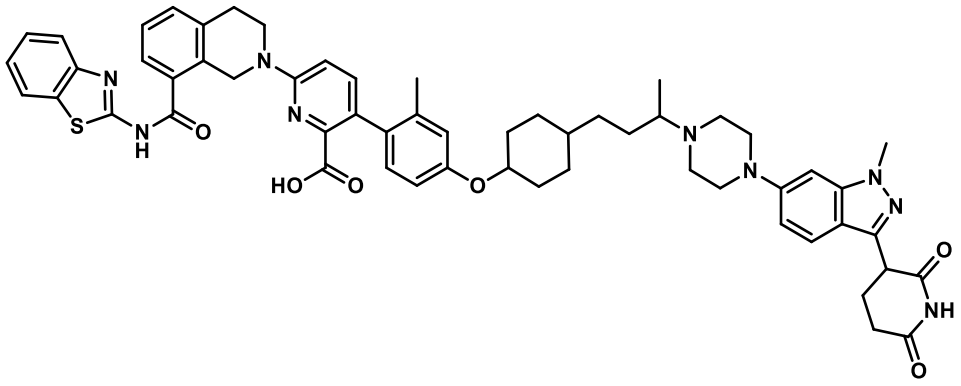
núm.	Estructura compuesta
110	
110a	
111	
111a	
112	
112a	

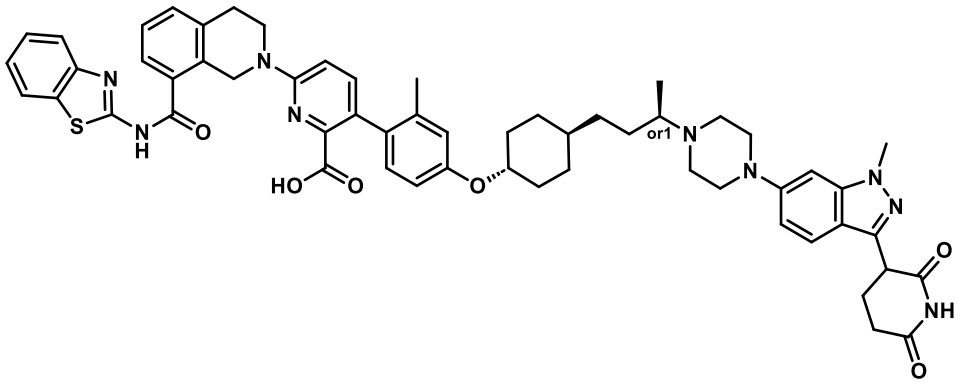
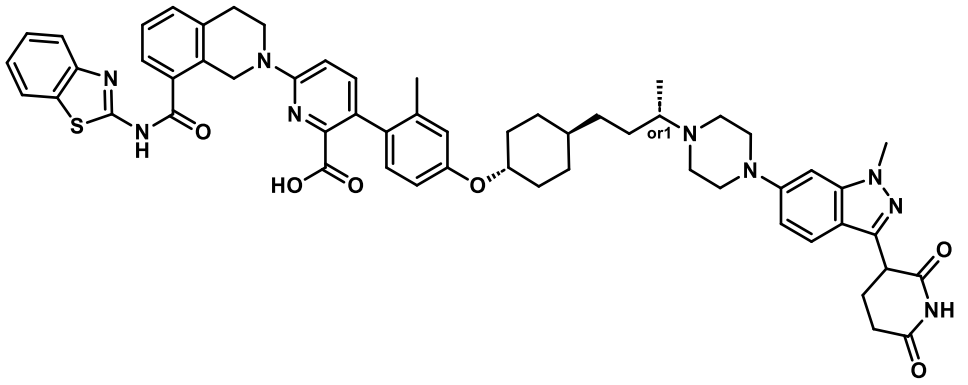
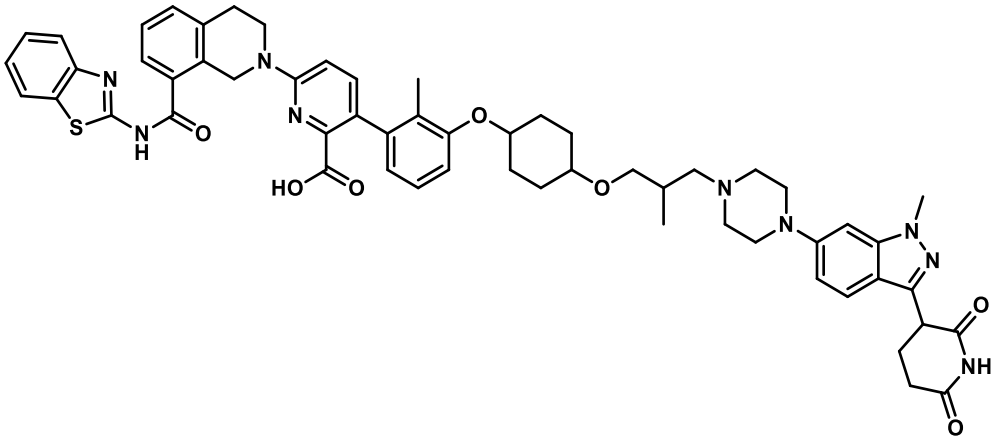
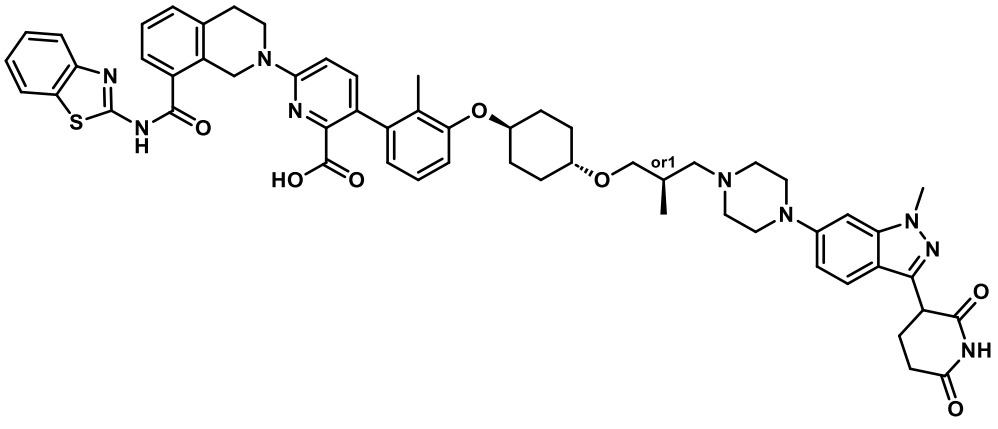
núm.	Estructura compuesta
113	
113a	
114	
114a	
115	
115a	

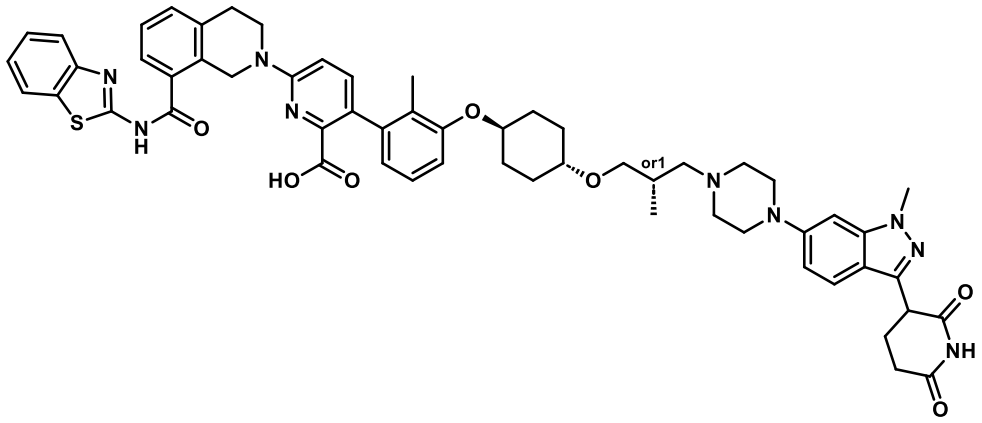
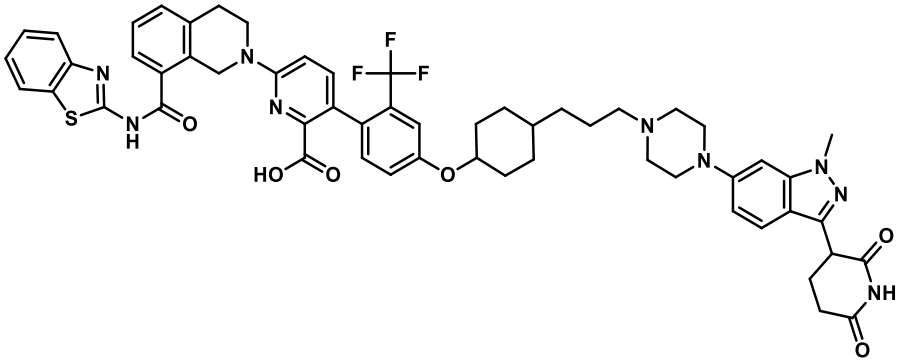
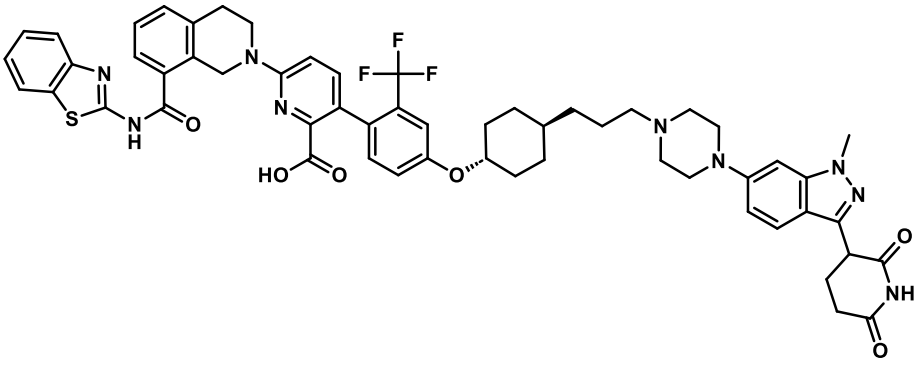
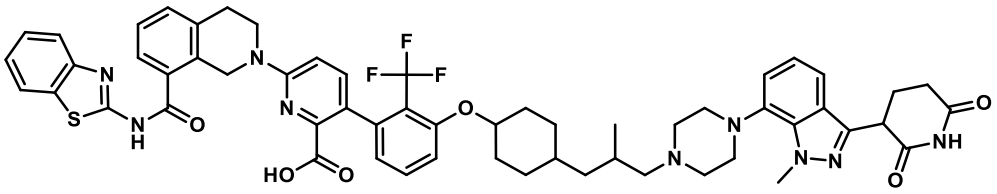
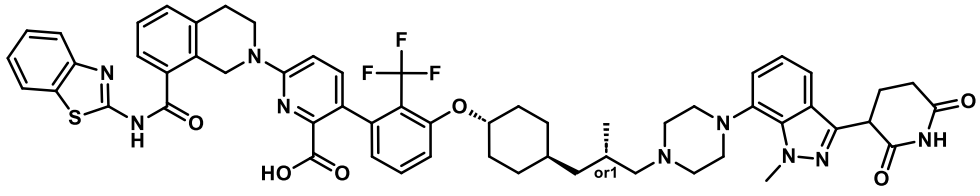
núm.	Estructura compuesta
116	
116a	
116b	
117	
117a	
117b	

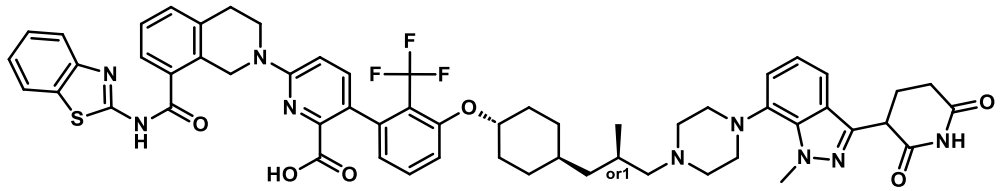
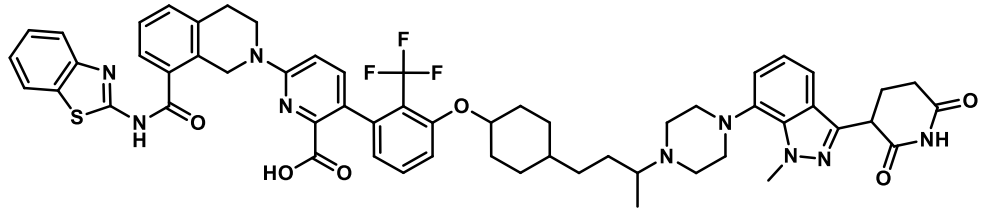
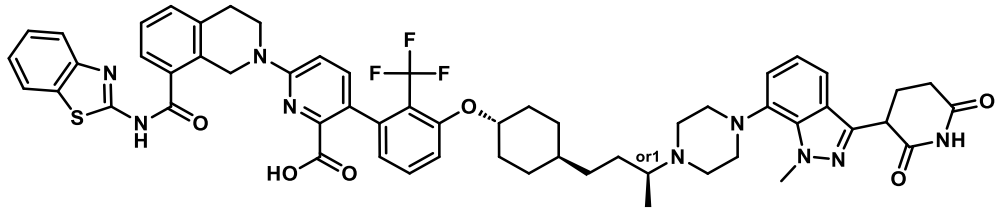
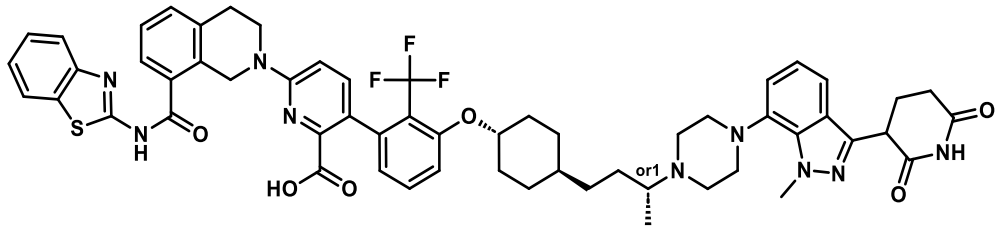
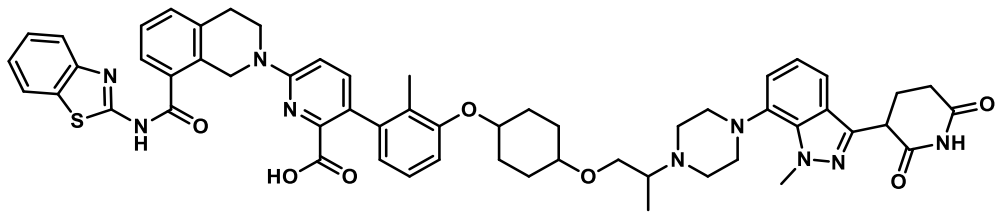
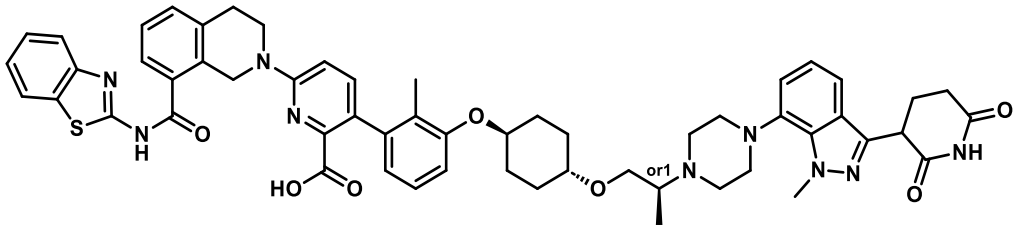
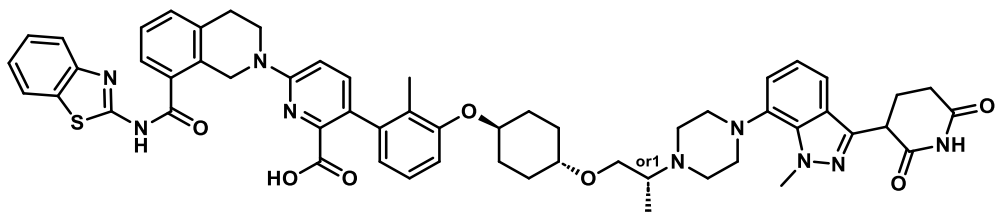
núm.	Estructura compuesta
118	
118a	
119	
119a	
120	

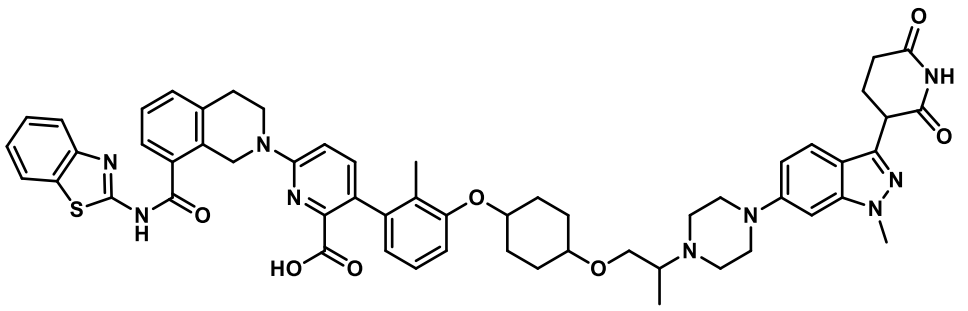
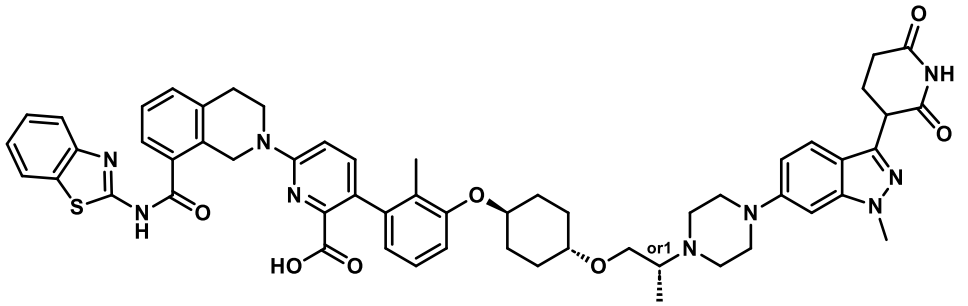
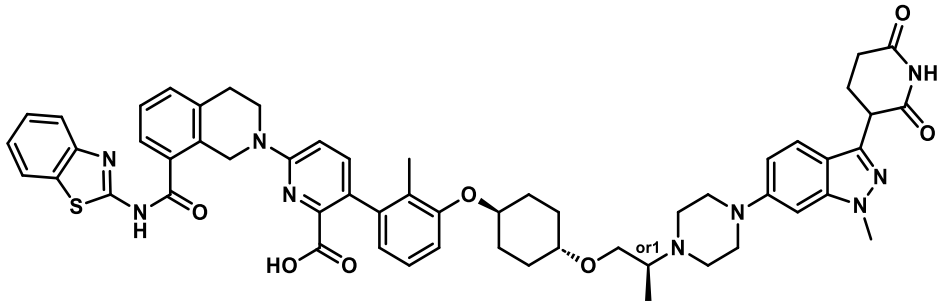
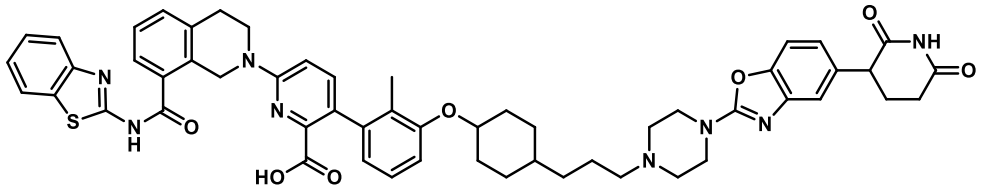
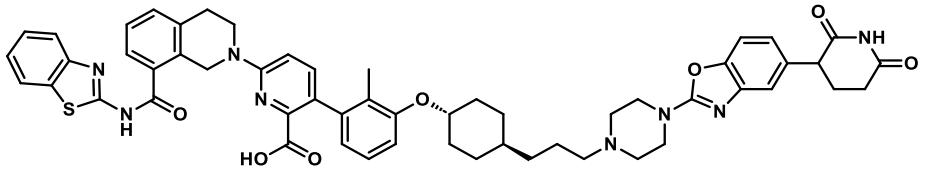
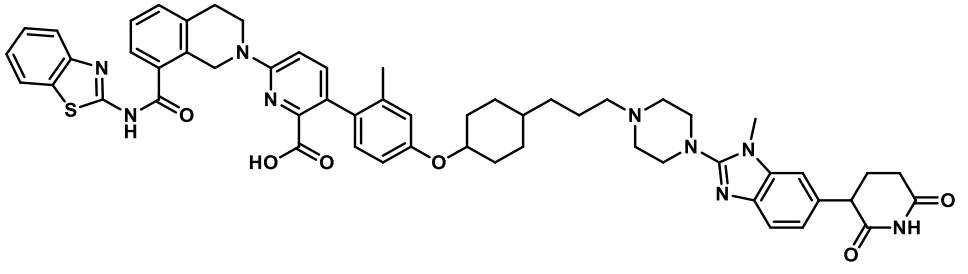
núm.	Estructura compuesta
120a	
120b	
121	
121a	
122	

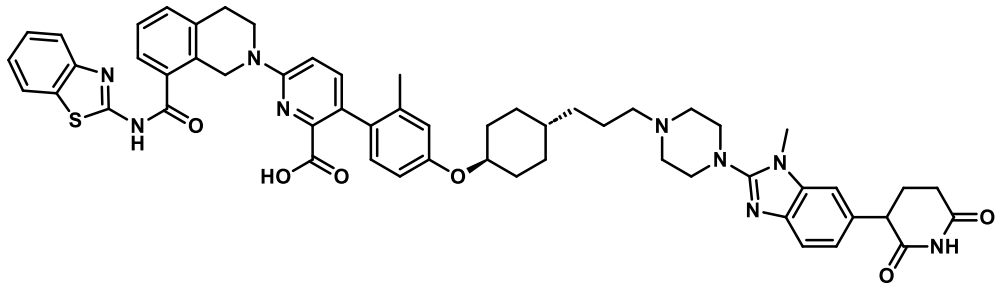
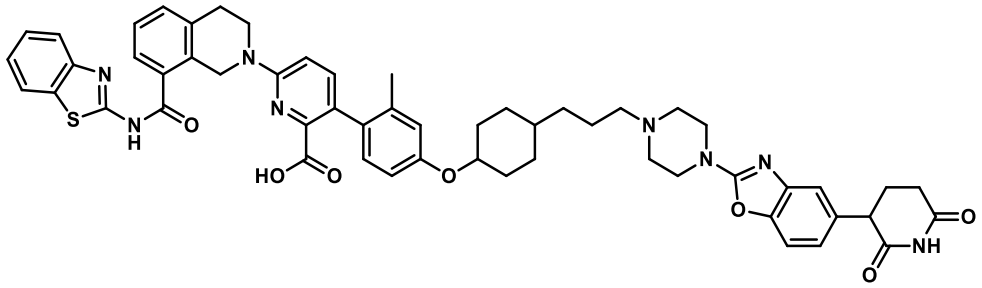
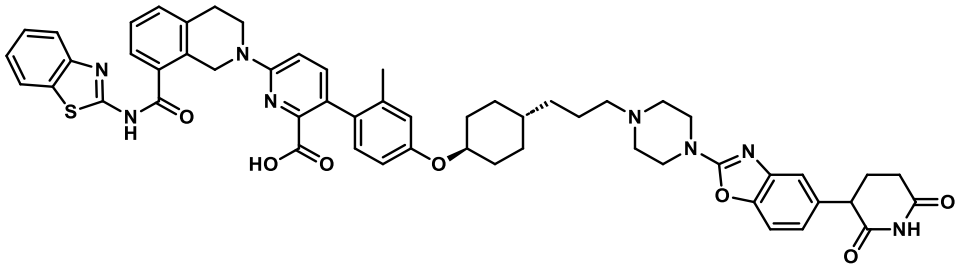
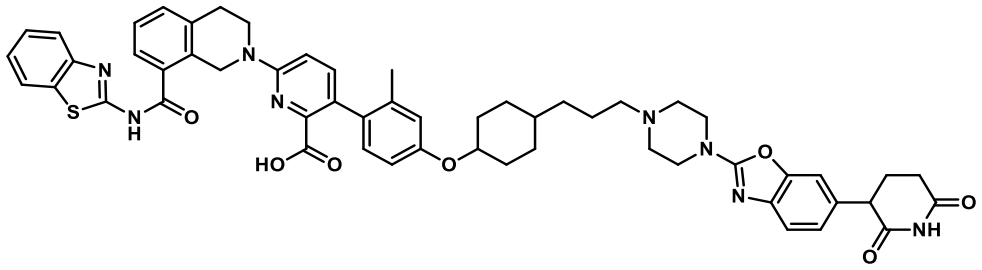
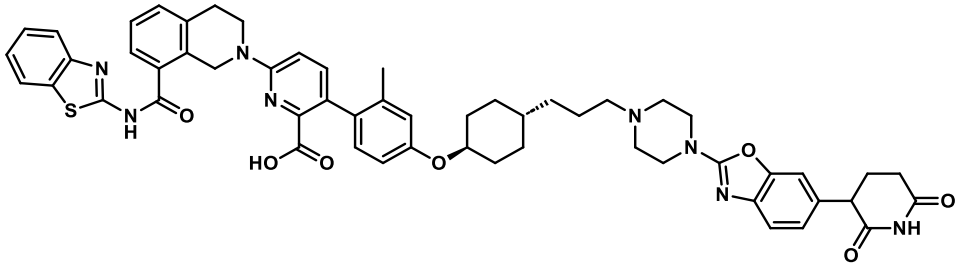
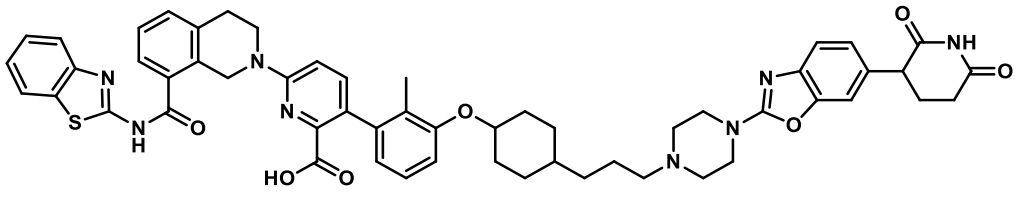
núm.	Estructura compuesta
122a	
124	
124a	
124b	
125	

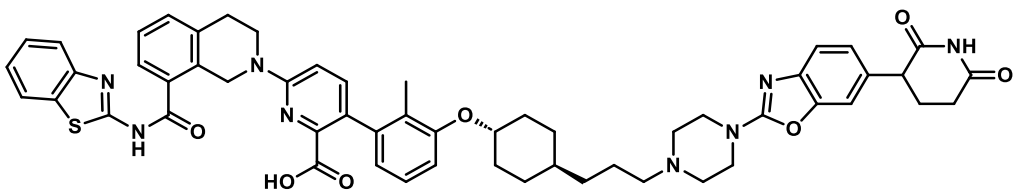
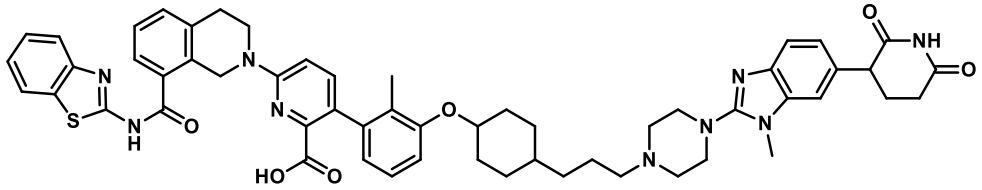
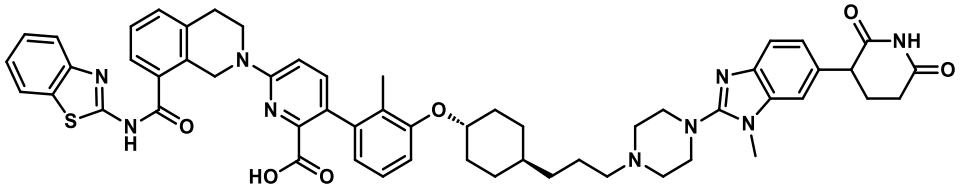
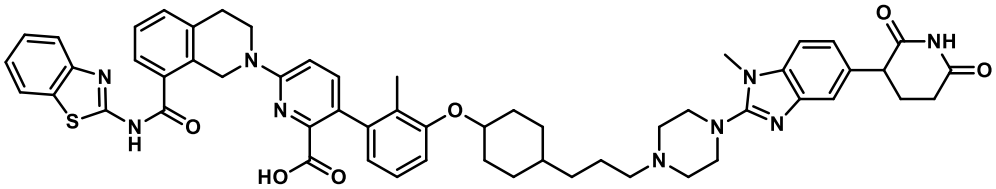
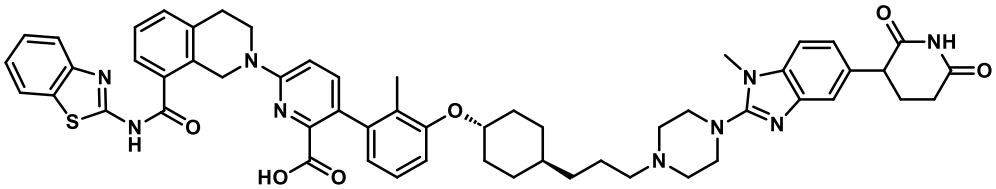
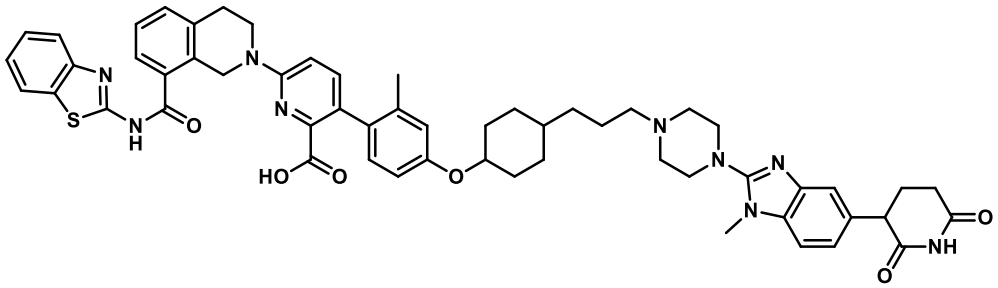
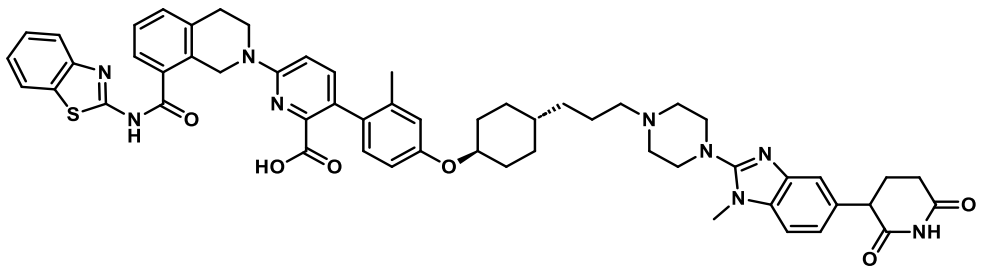
núm.	Estructura compuesta
125a	
125b	
126	
126a	

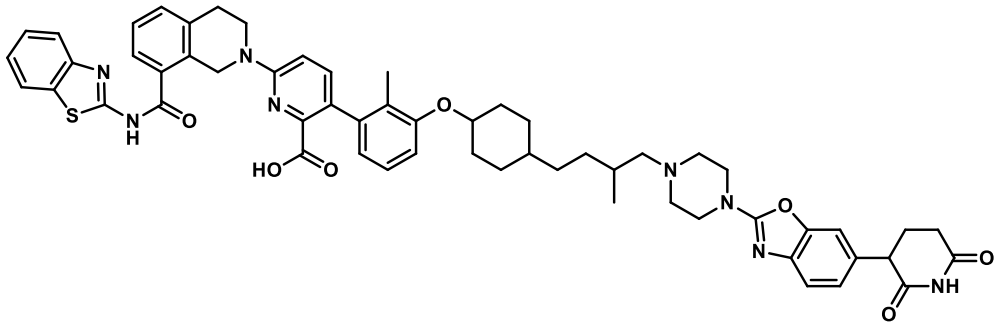
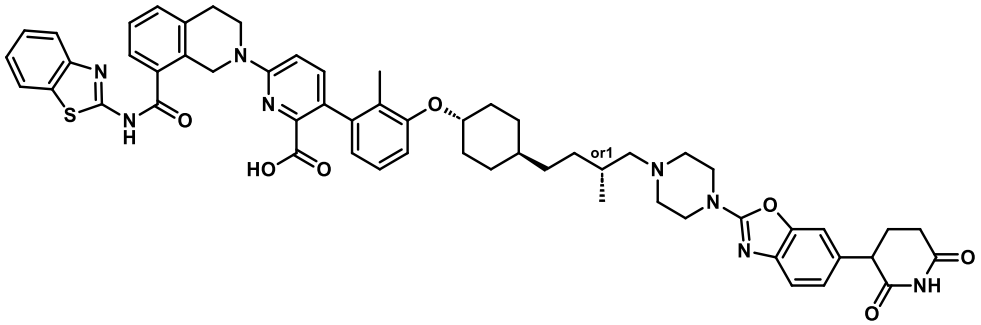
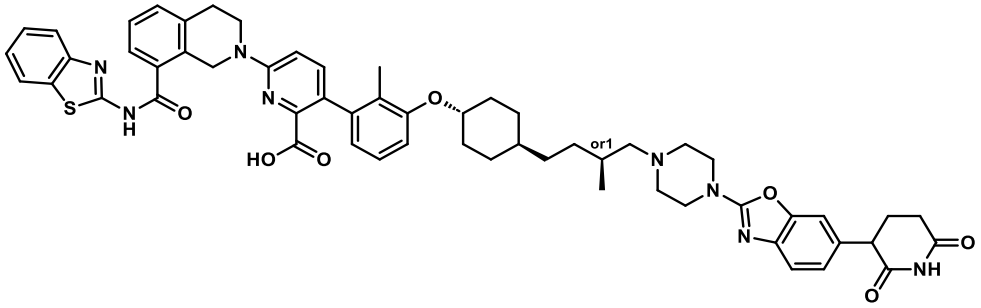
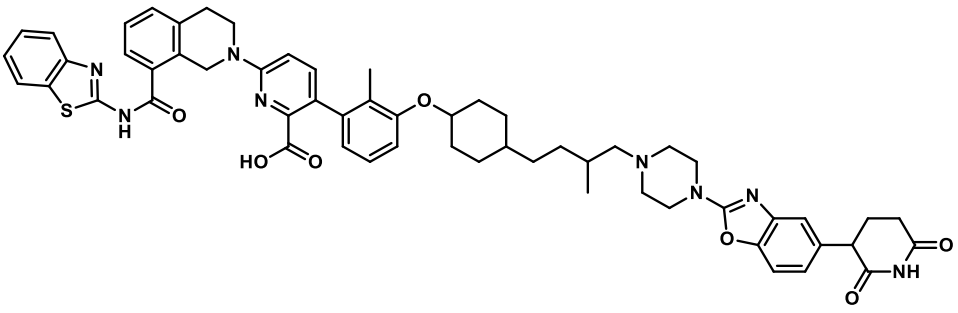
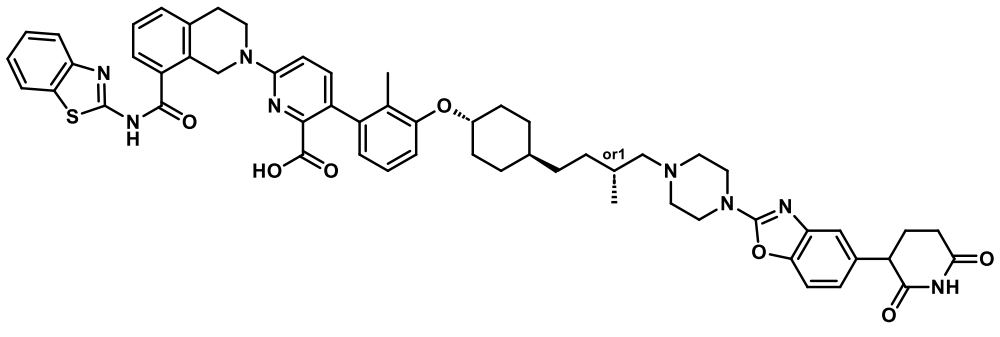
núm.	Estructura compuesta
126b	
127	
127a	
128	
128a	

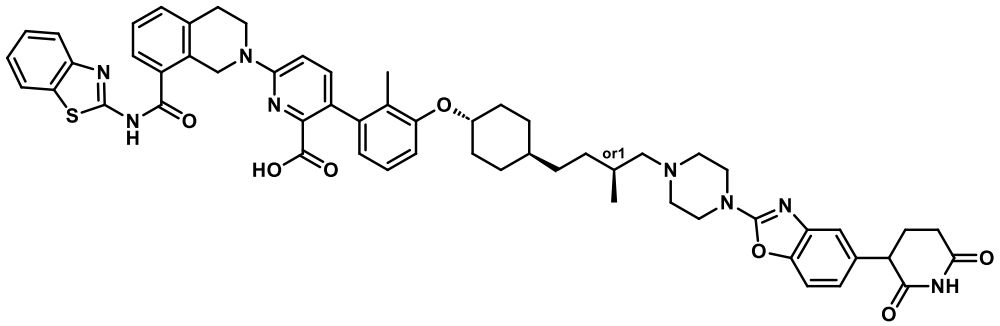
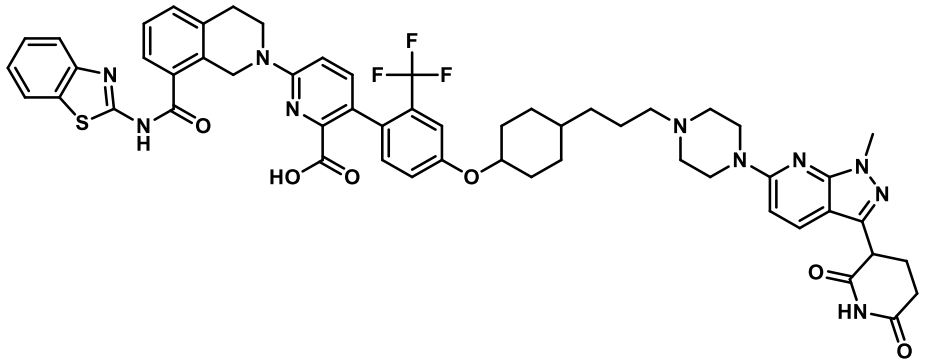
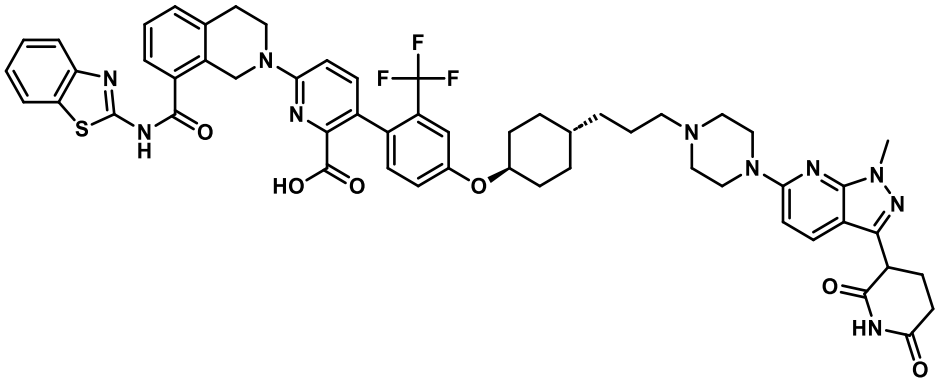
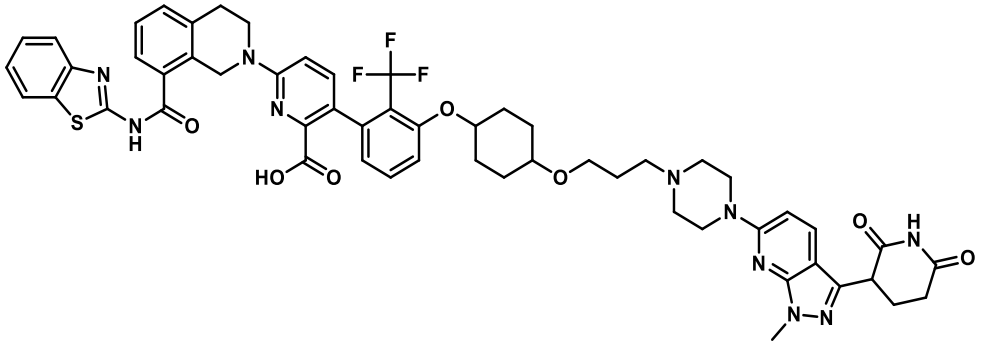
núm.	Estructura compuesta
128b	
129	
129a	
129b	
130	
130a	
130b	

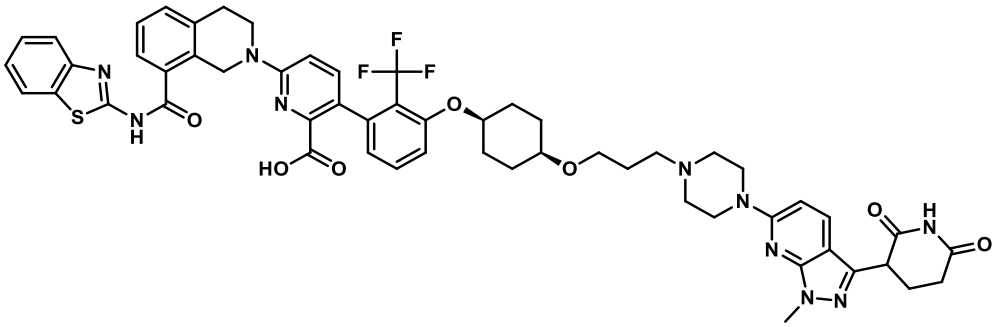
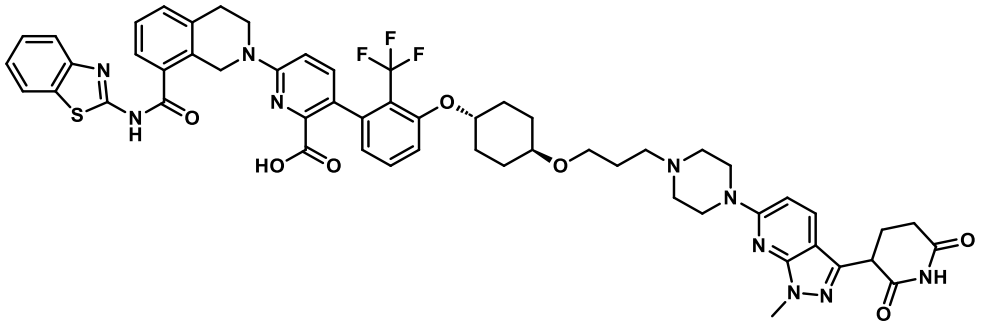
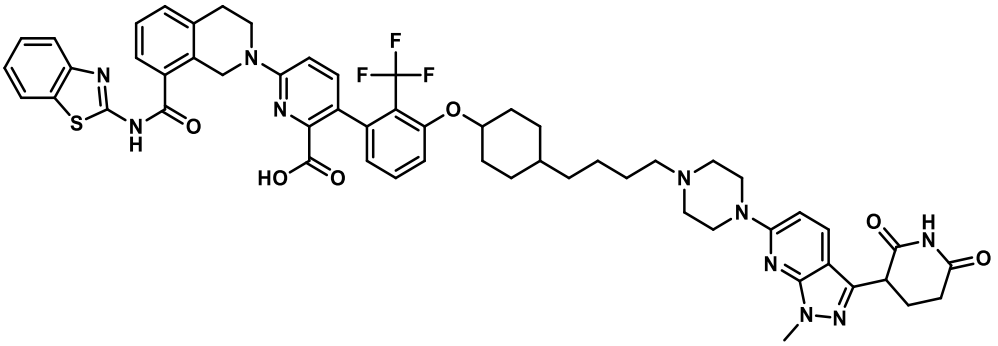
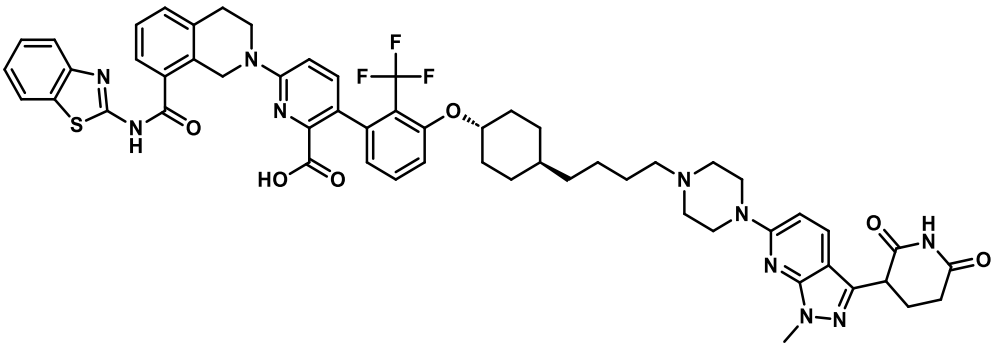
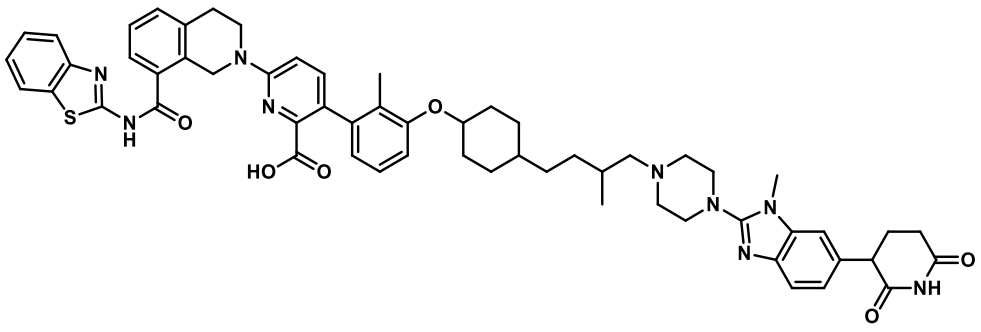
núm.	Estructura compuesta
131	
131a	
131b	
132	
132a	
133	

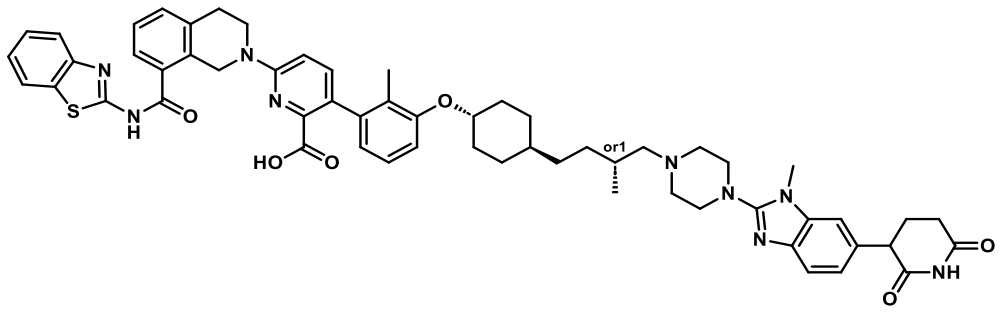
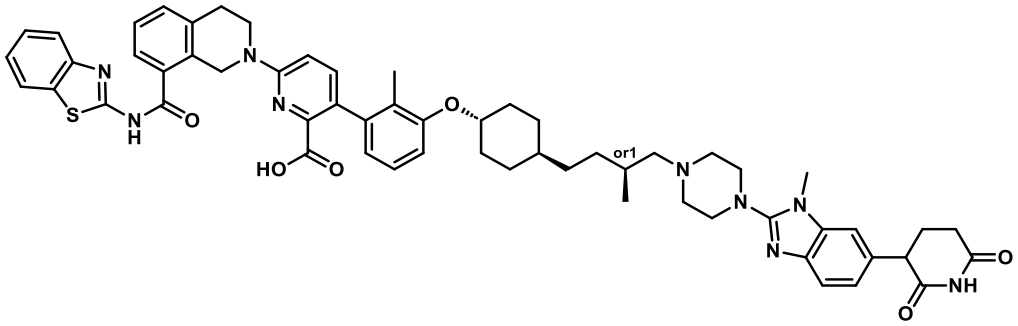
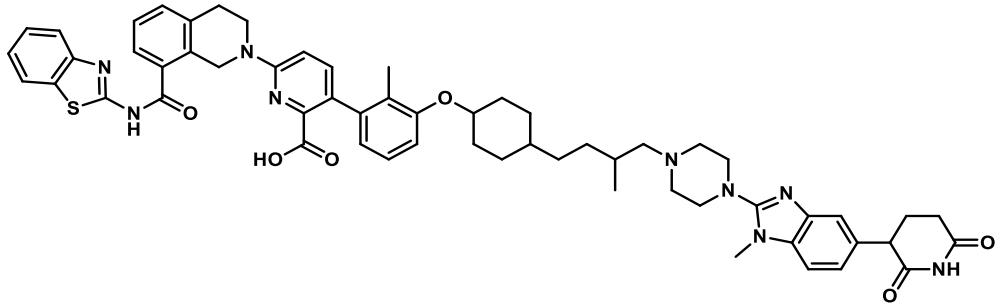
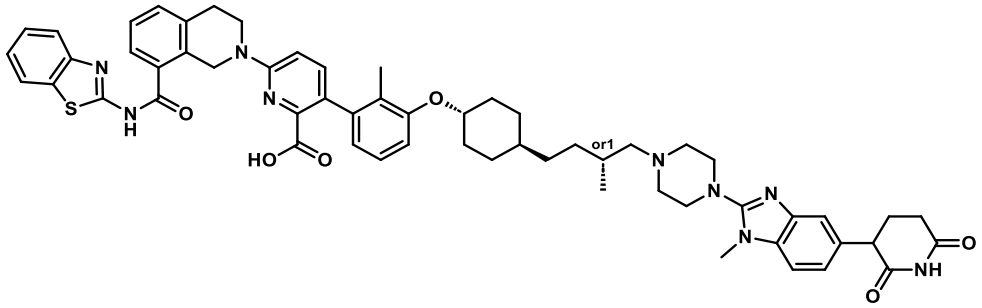
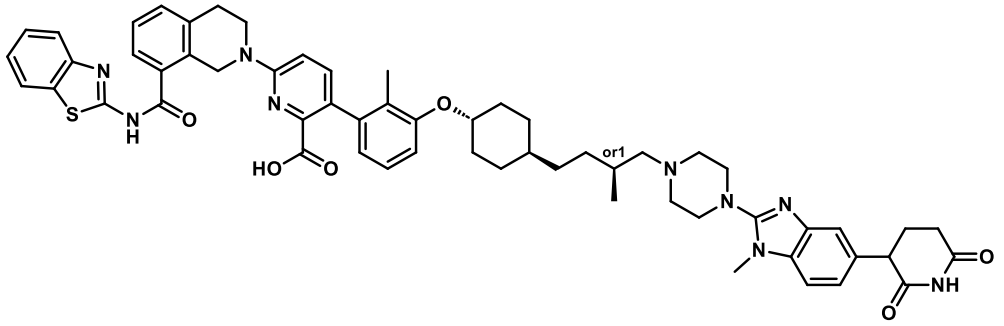
núm.	Estructura compuesta
133a	
134	
134a	
135	
135a	
139	

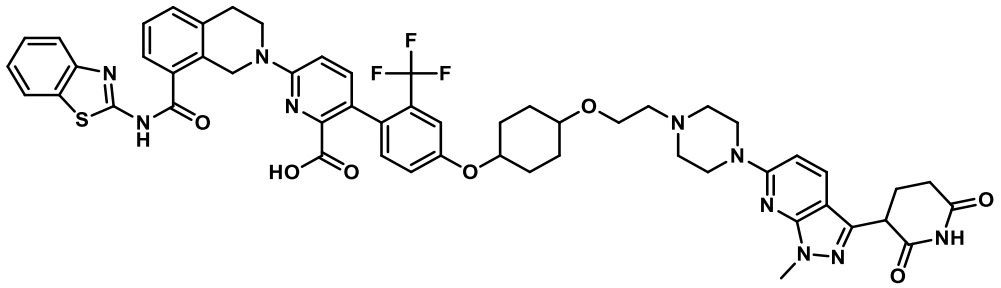
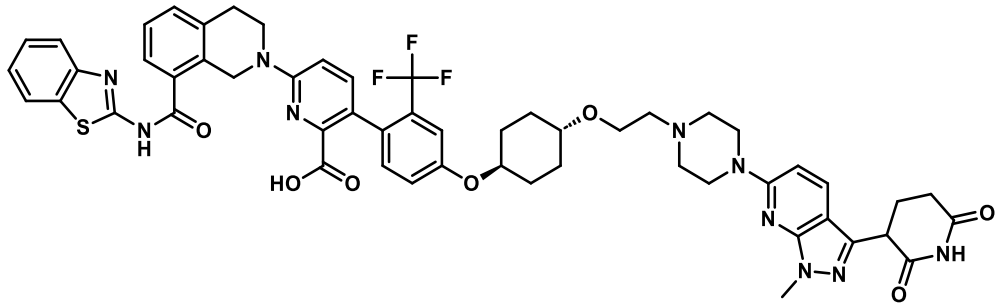
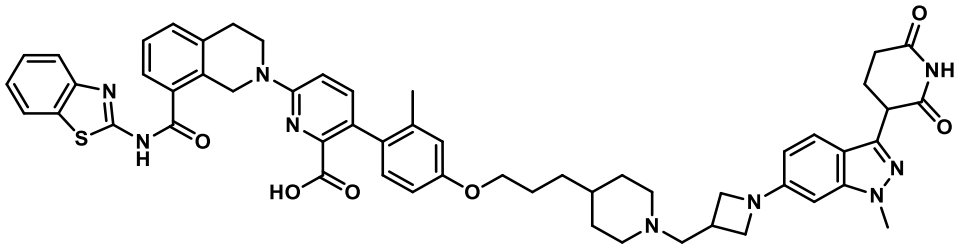
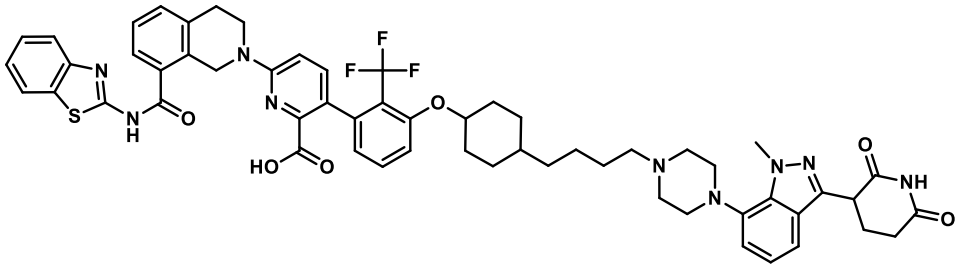
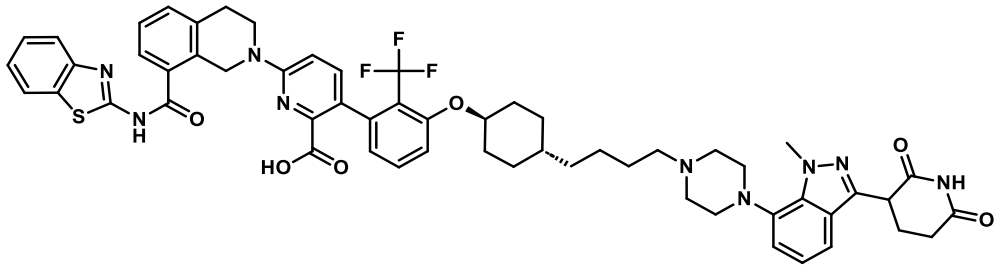
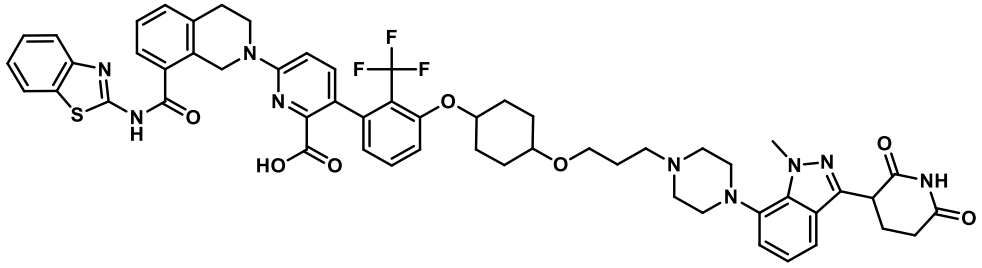
núm.	Estructura compuesta
139a	
140	
140a	
141	
141a	
142	
142a	

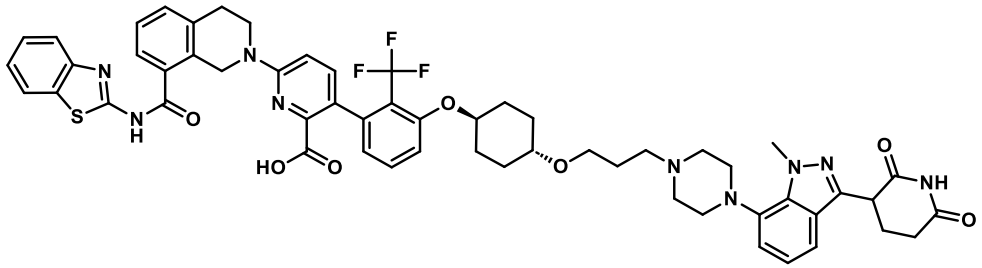
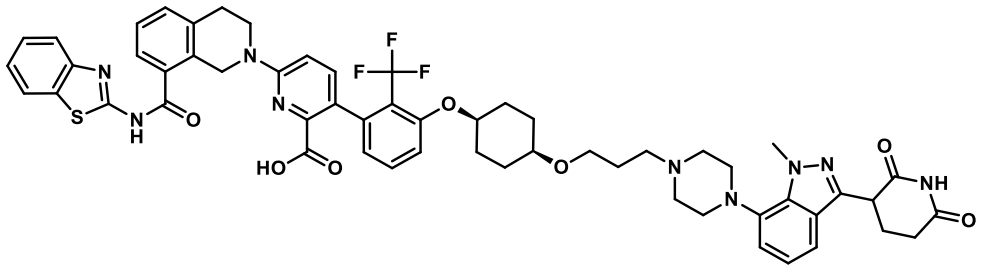
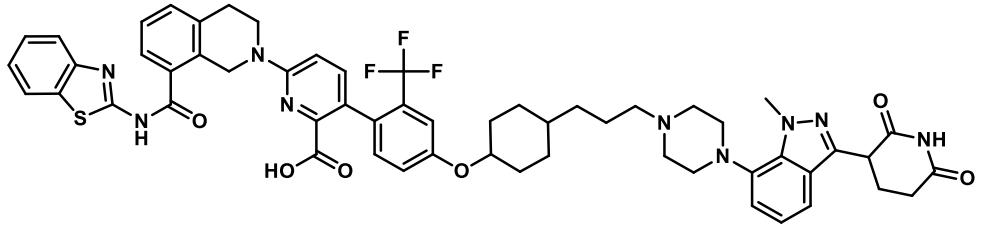
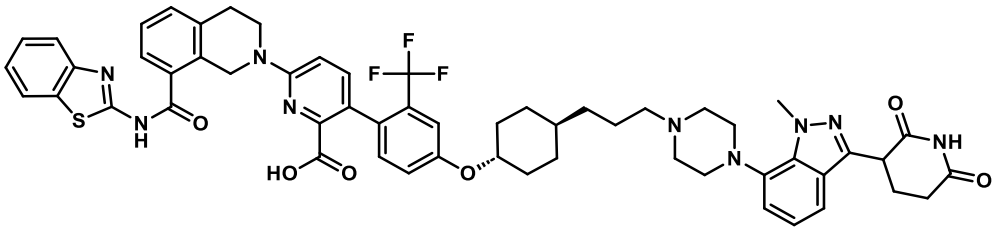
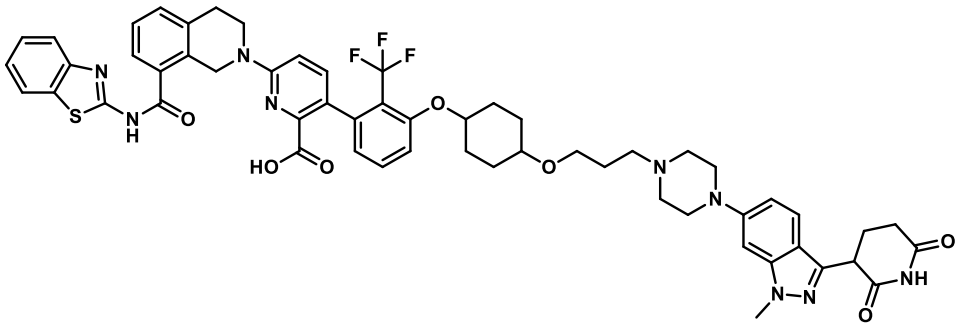
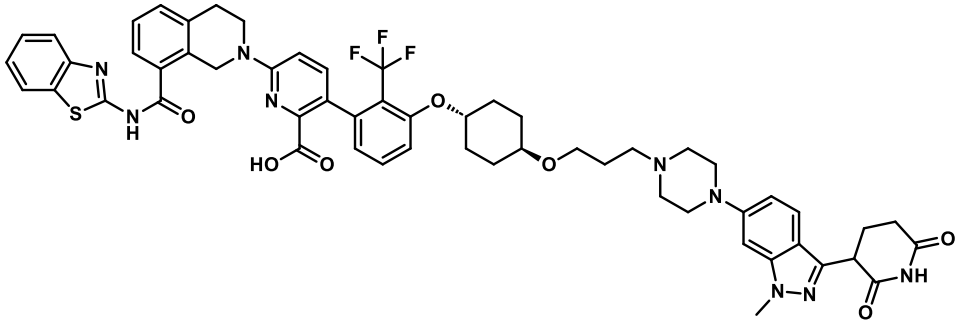
núm.	Estructura compuesta
143	
143a	
143b	
144	
144a	

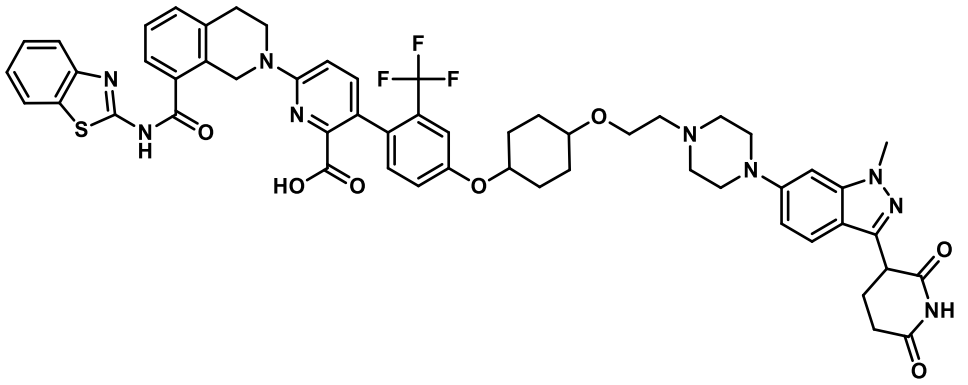
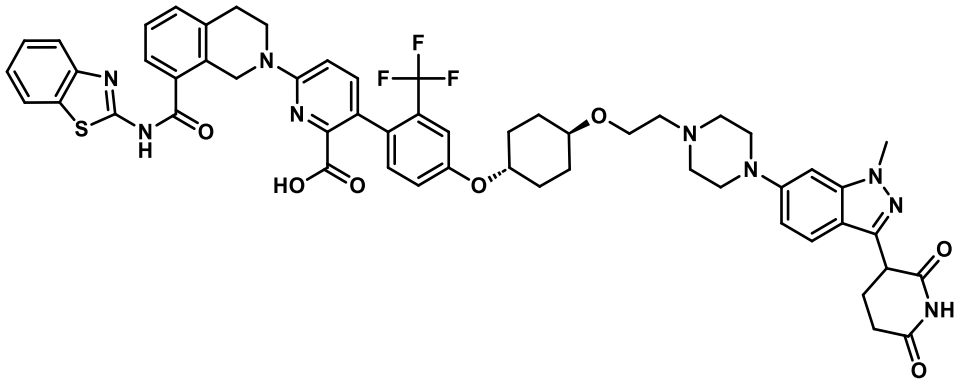
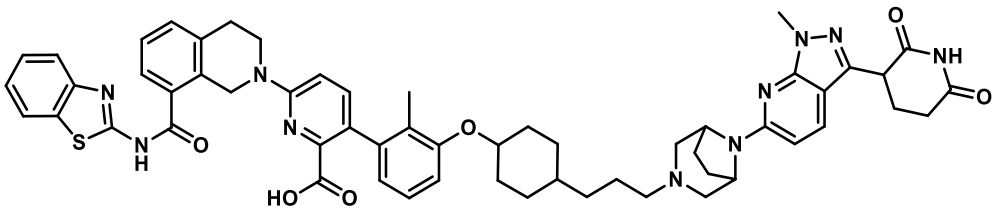
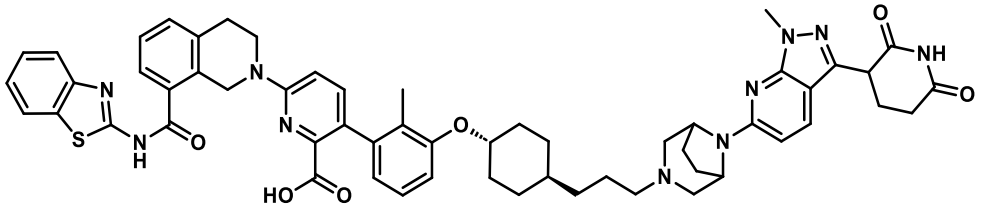
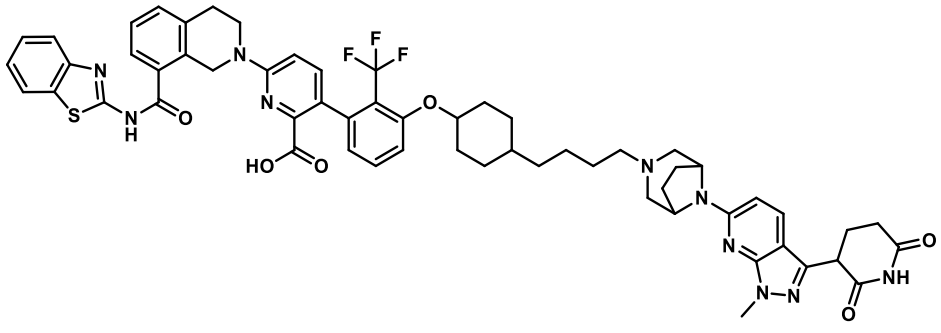
núm.	Estructura compuesta
144b	
145	
145a	
146	

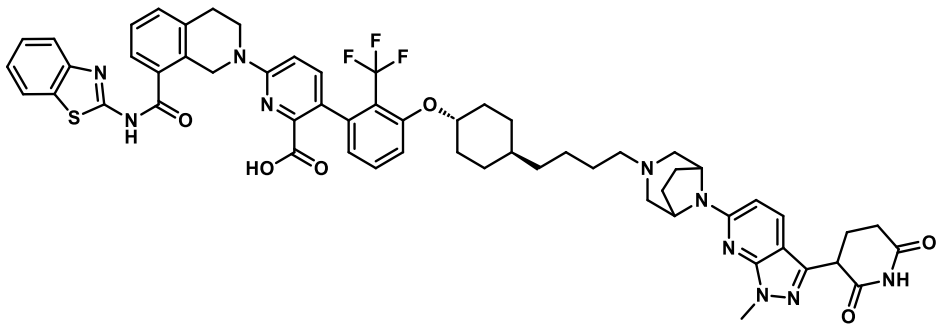
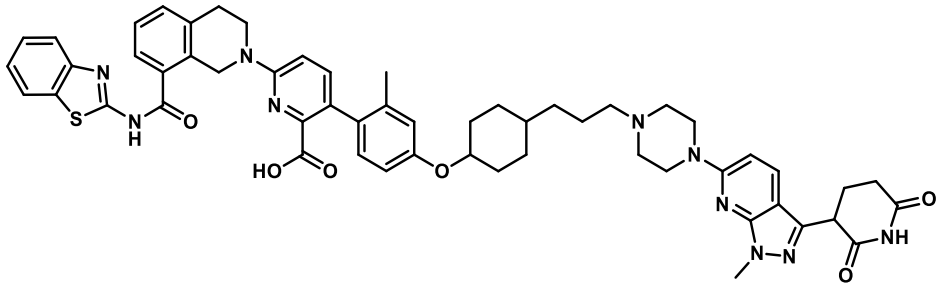
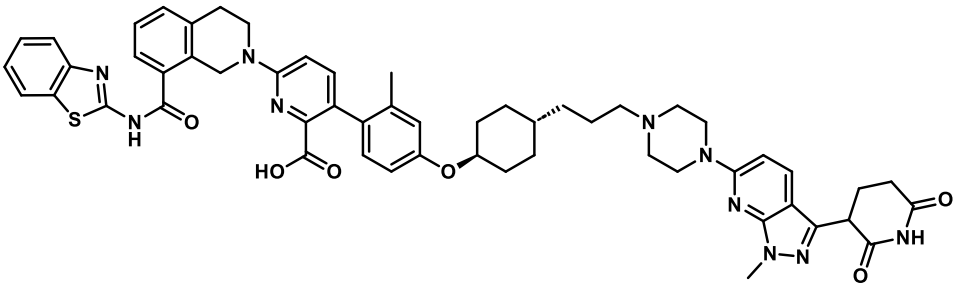
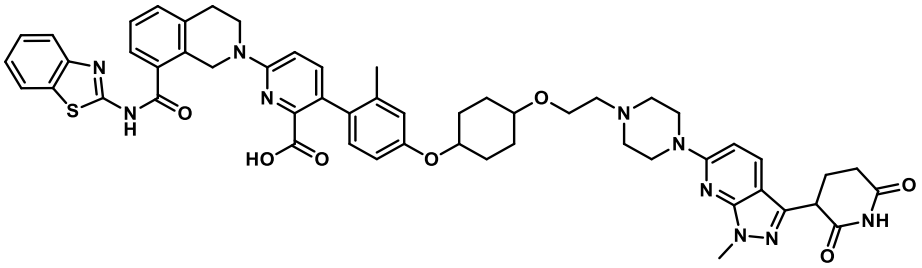
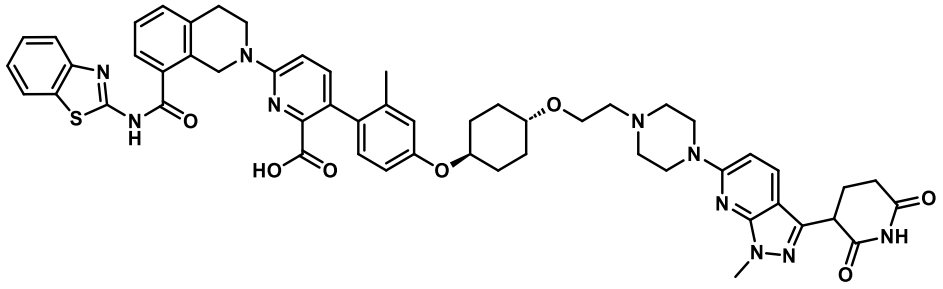
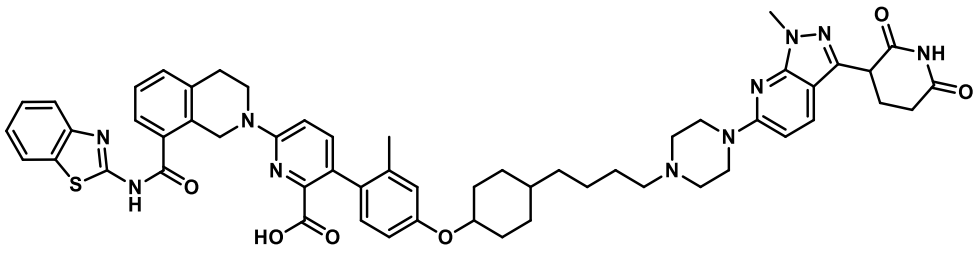
núm.	Estructura compuesta
146a	
146b	
147	
147a	
148	

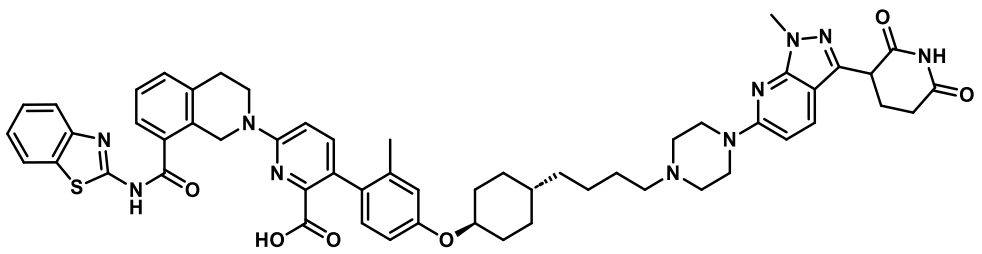
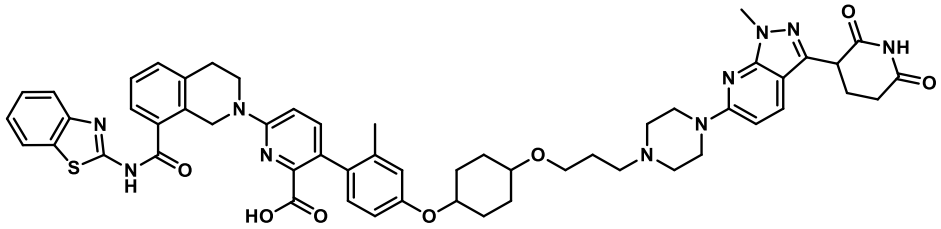
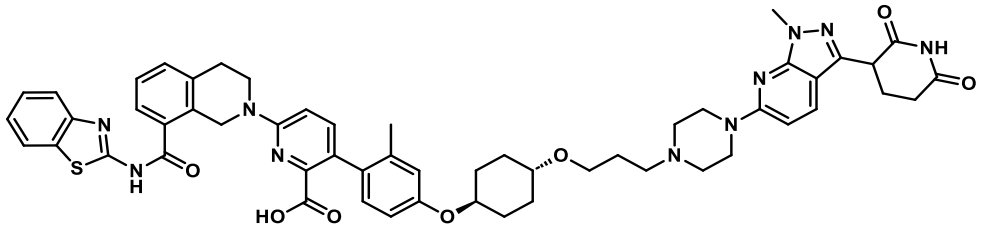
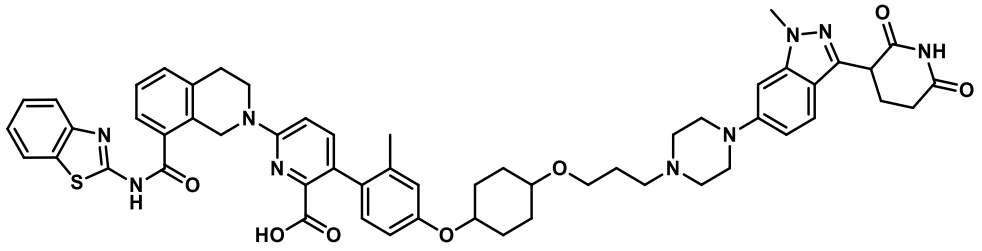
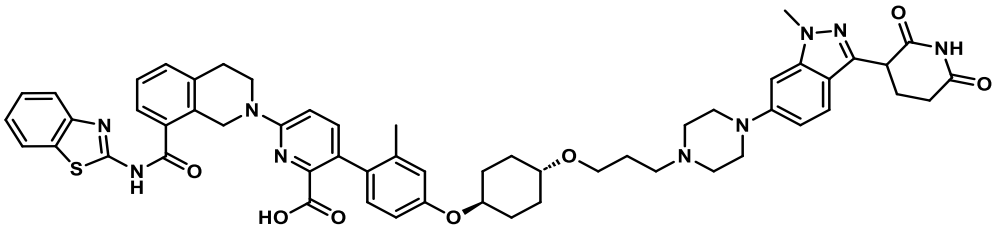
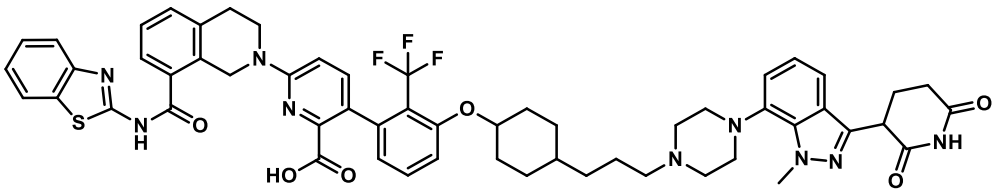
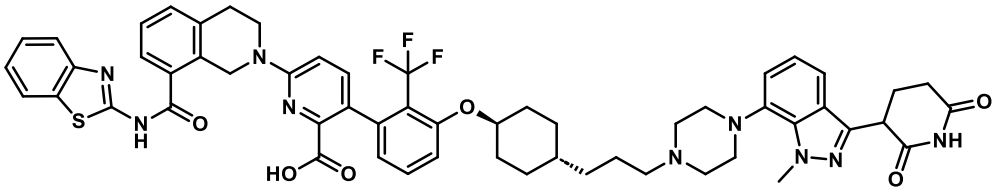
núm.	Estructura compuesta
148a	
148b	
149	
149a	
149b	

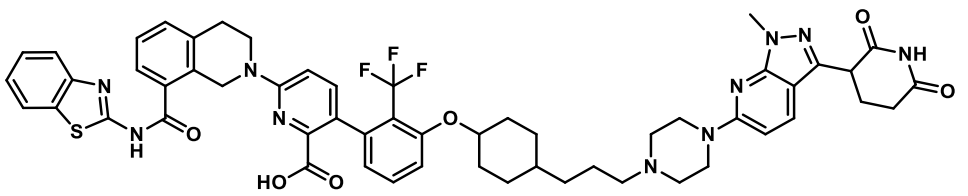
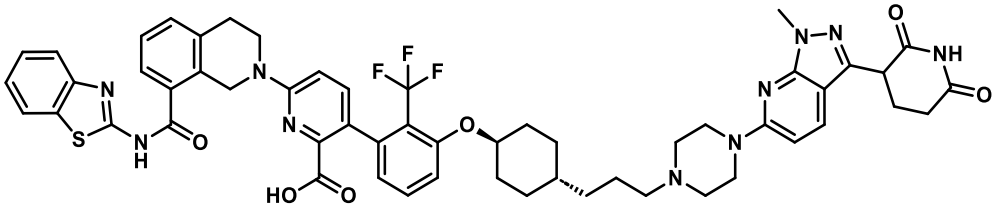
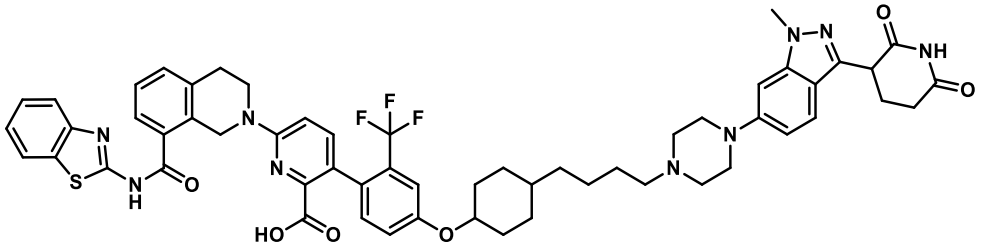
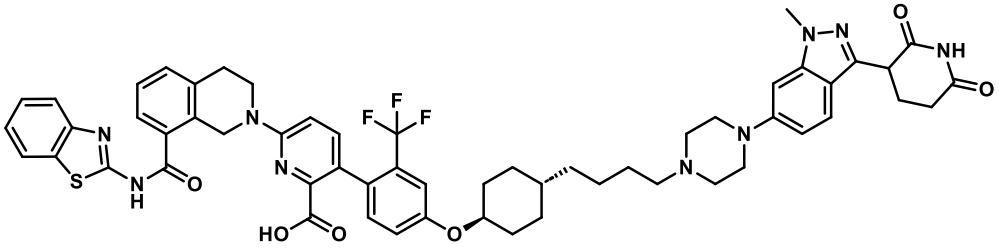
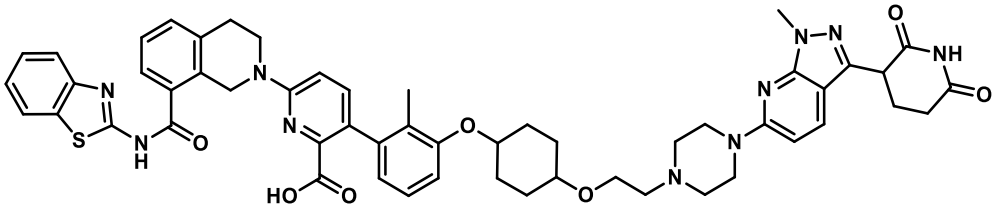
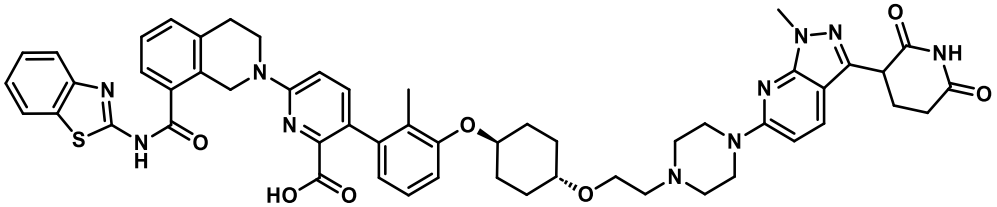
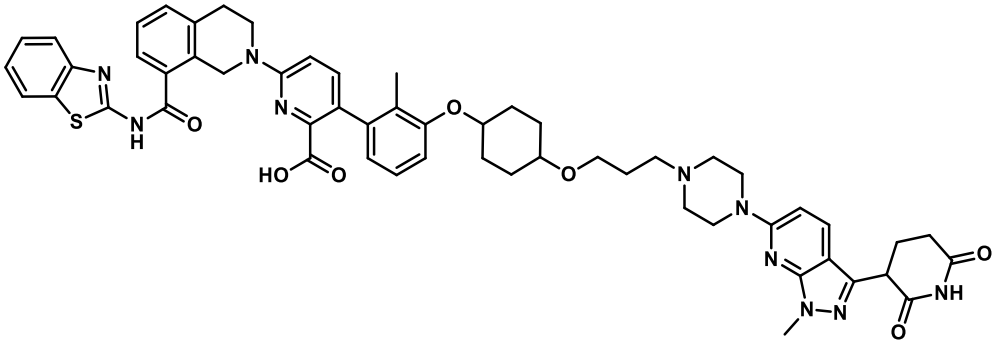
núm.	Estructura compuesta
150	
150a	
152	
153	
153a	
154	

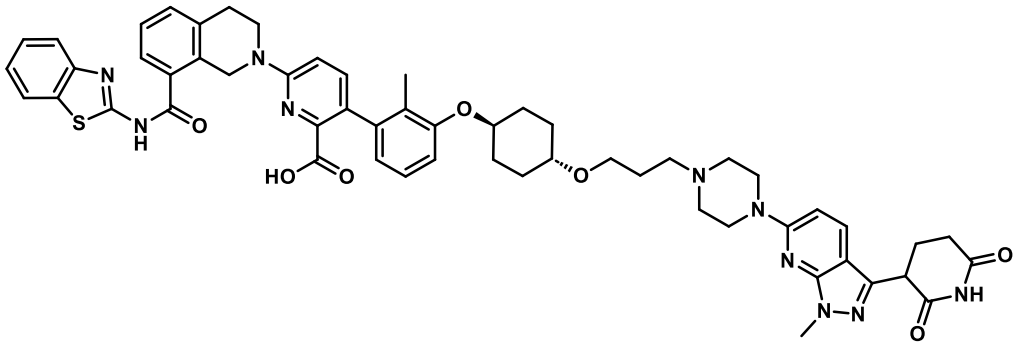
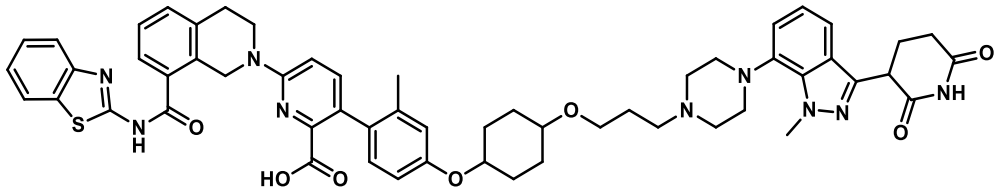
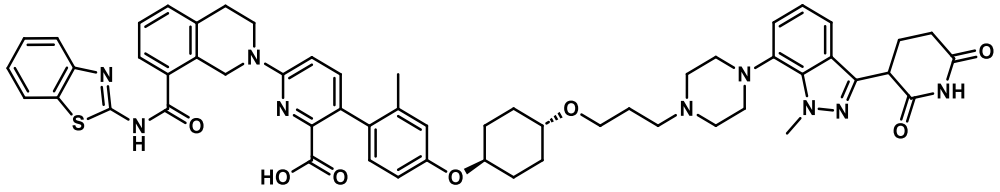
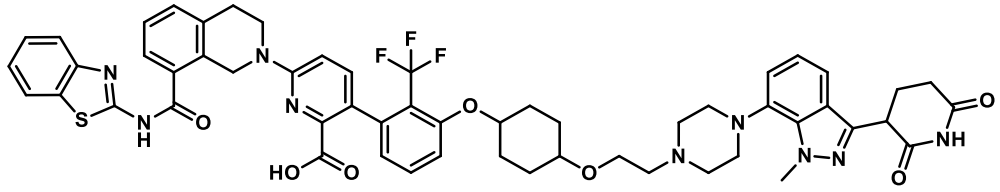
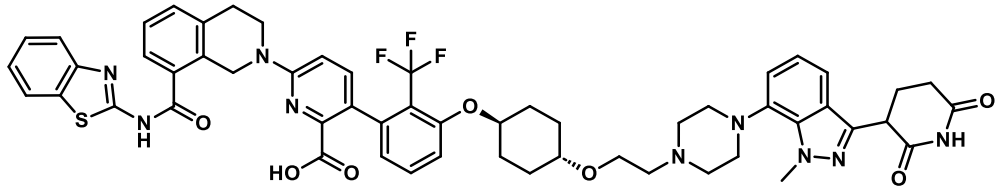
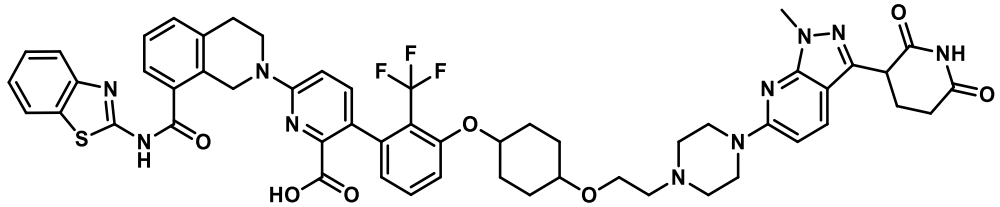
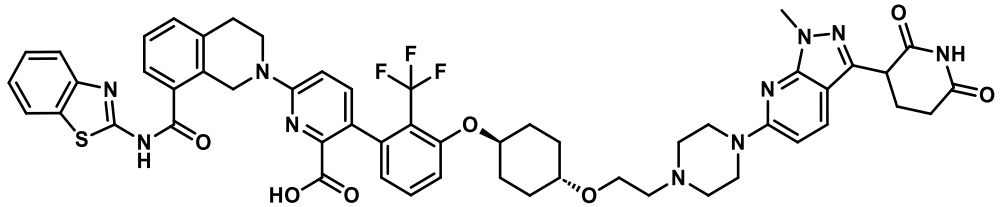
núm.	Estructura compuesta
154a	
154b	
155	
155a	
156	
156a	

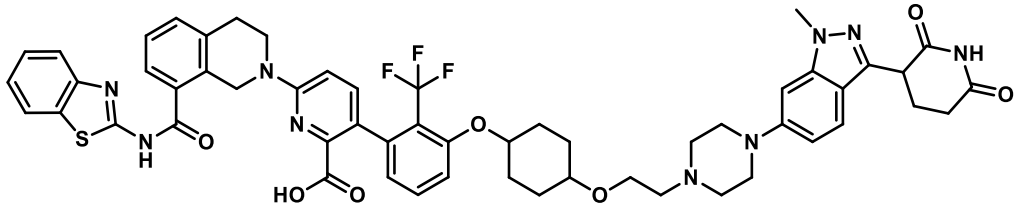
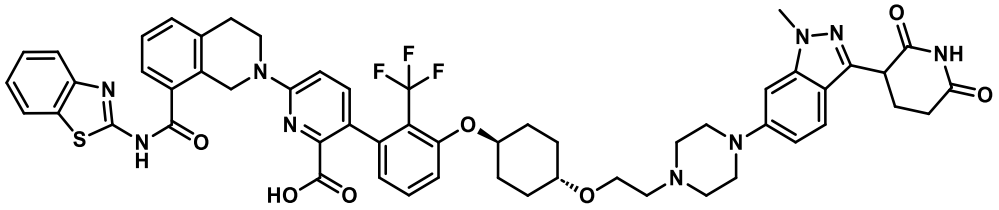
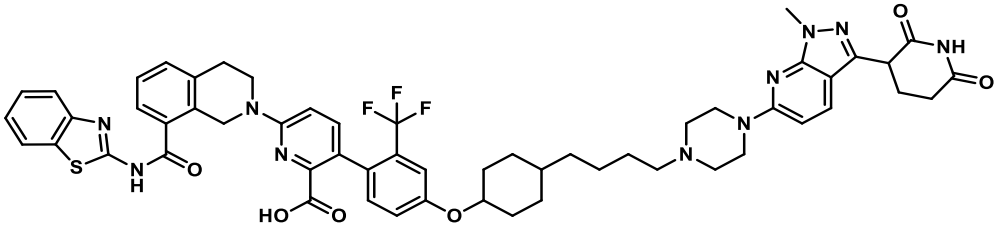
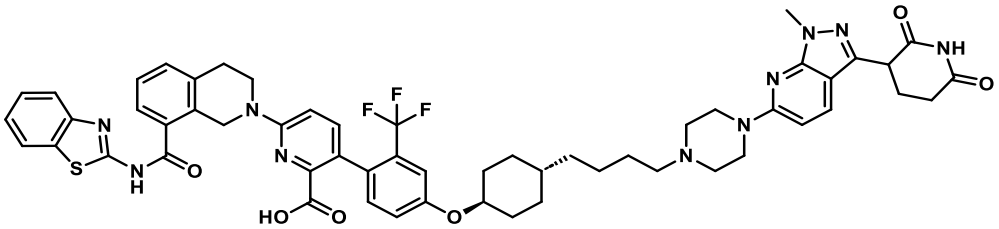
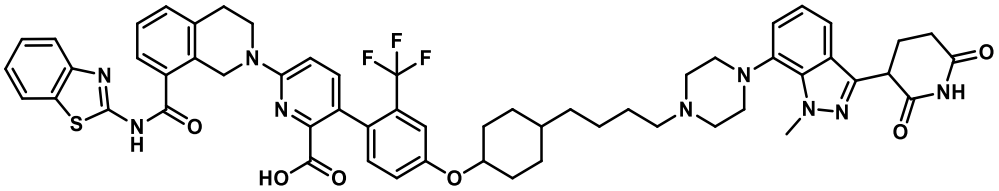
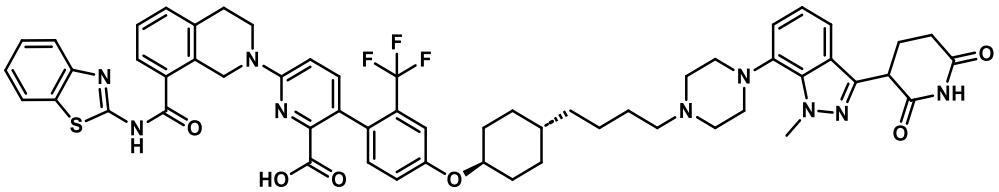
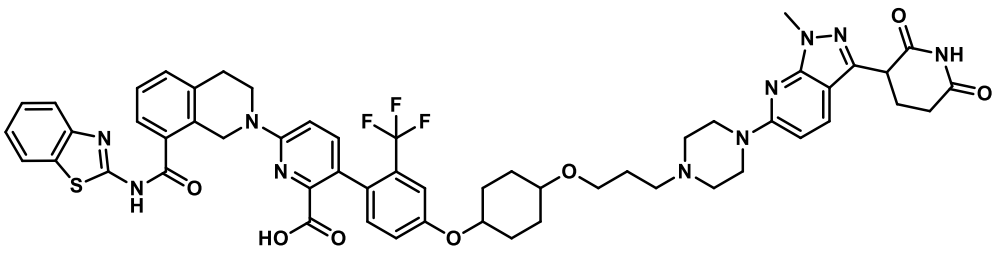
núm.	Estructura compuesta
157	
157a	
158	
158a	
159	

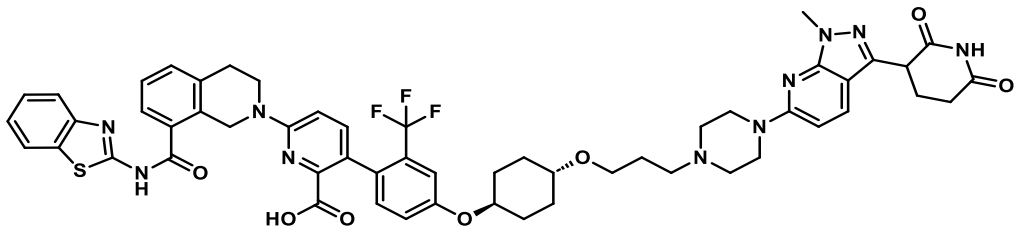
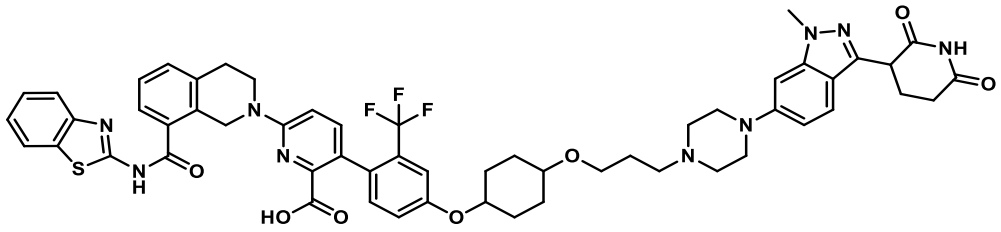
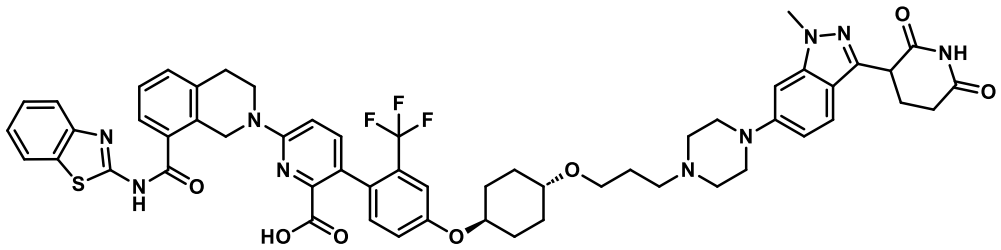
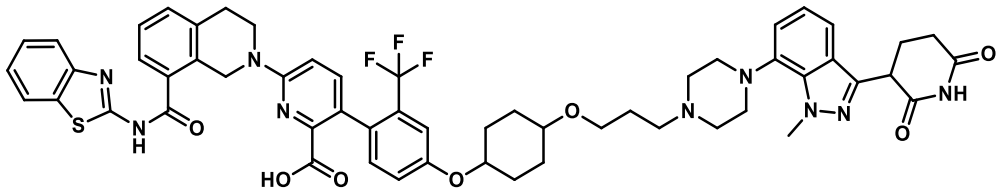
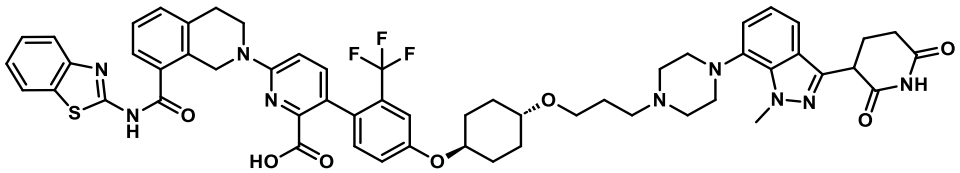
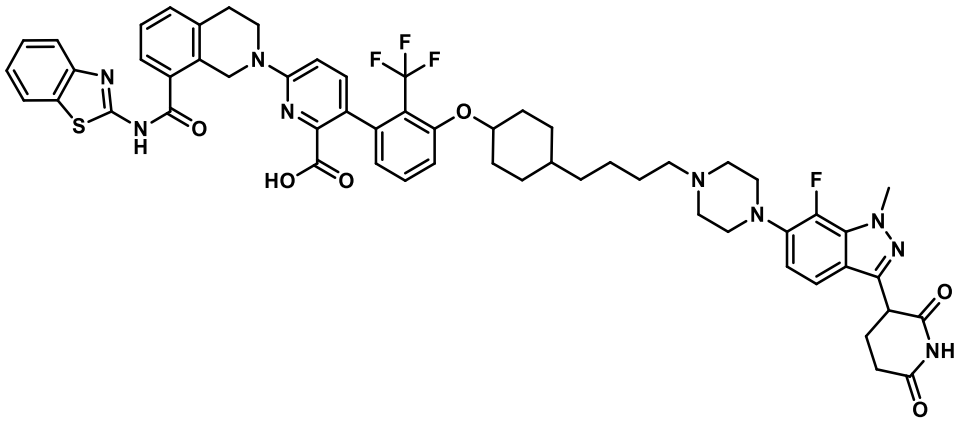
núm.	Estructura compuesta
159a	
160	
160a	
161	
161a	
162	

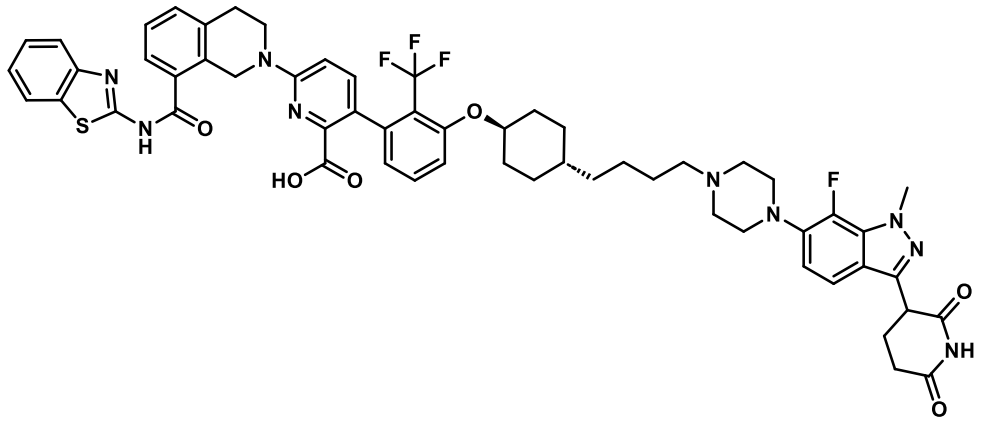
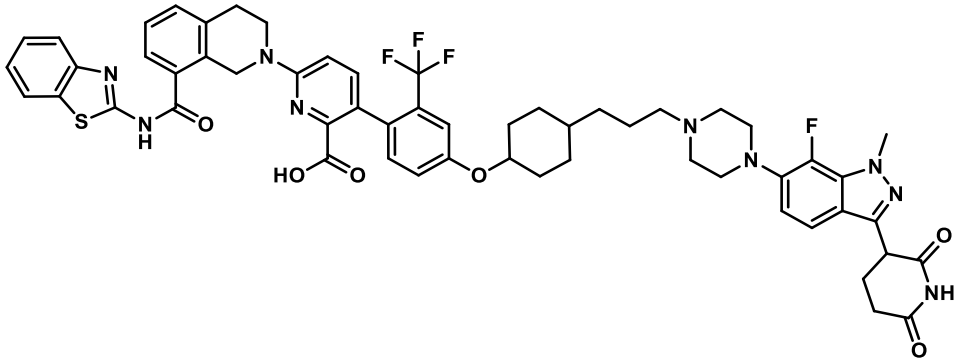
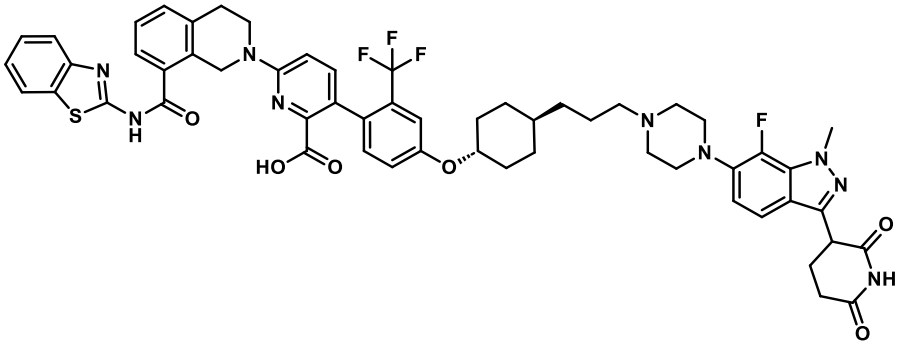
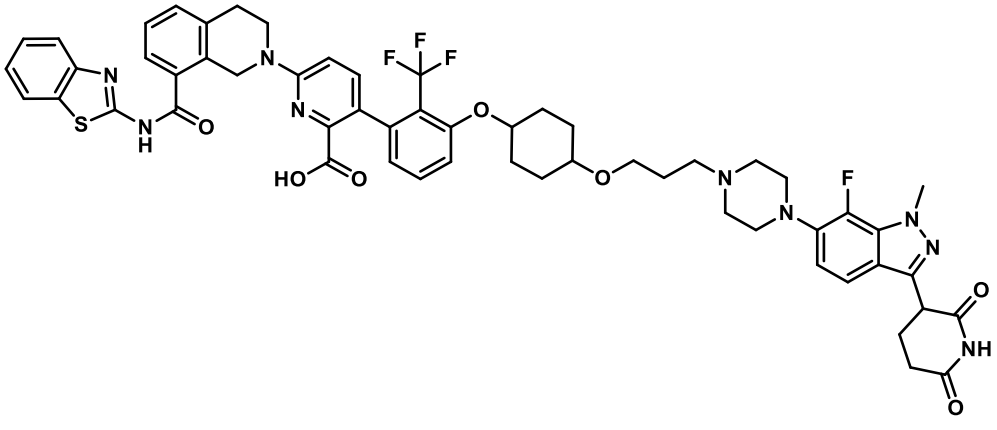
núm.	Estructura compuesta
162a	
163	
163a	
164	
164a	
165	
165a	

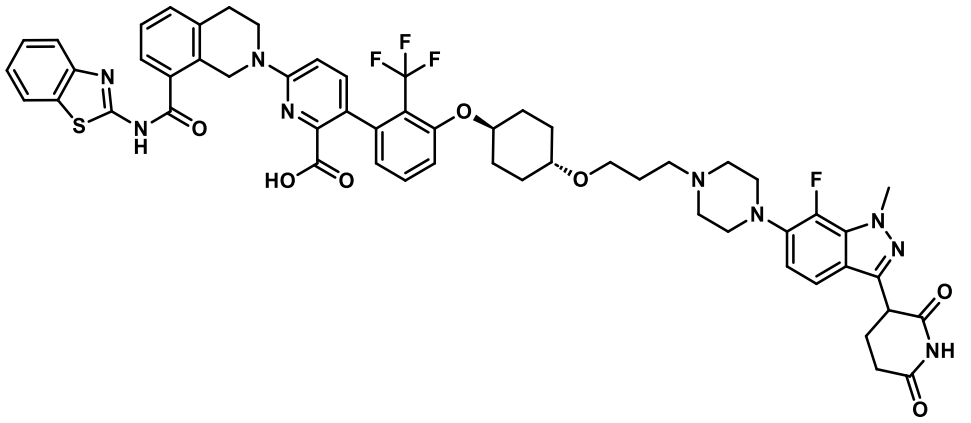
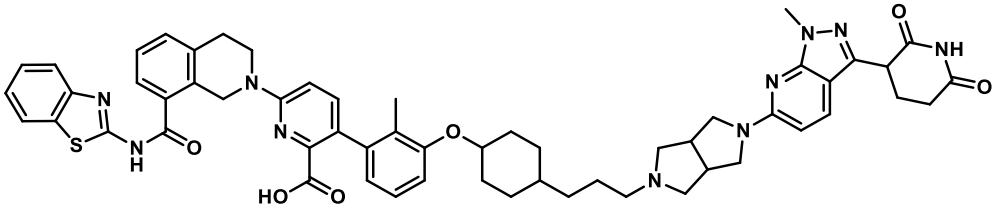
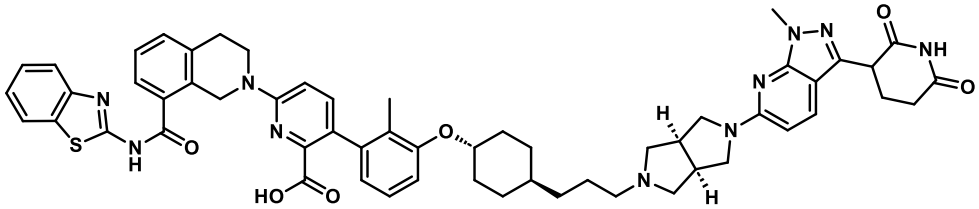
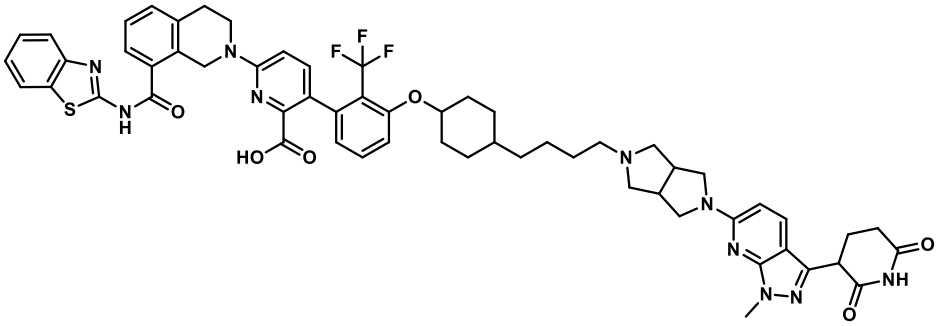
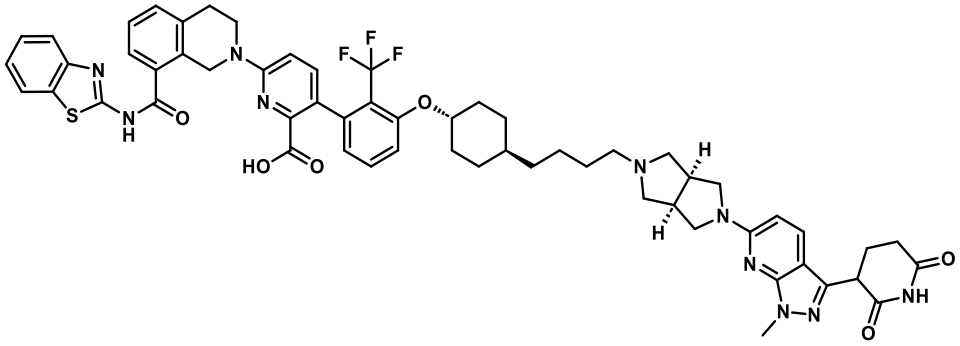
núm.	Estructura compuesta
166	
166a	
167	
167a	
168	
168a	
169	

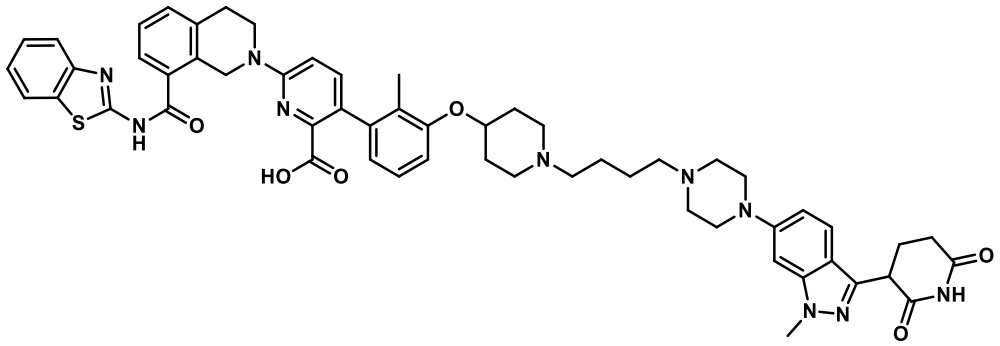
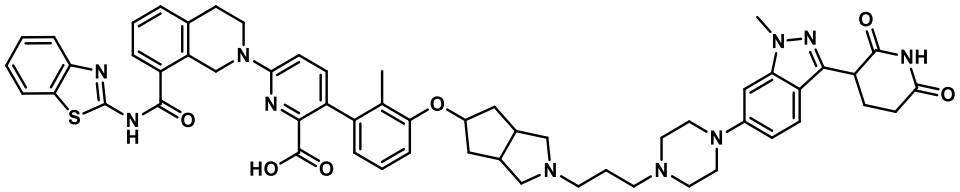
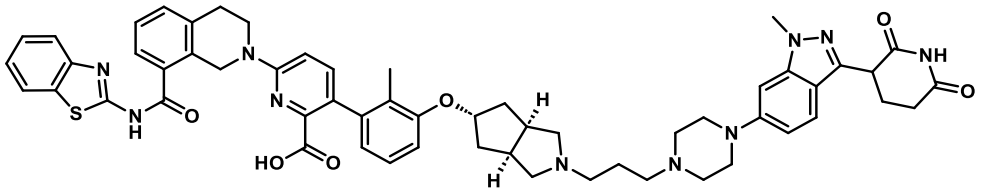
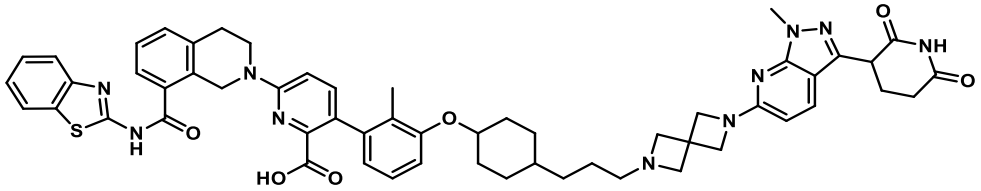
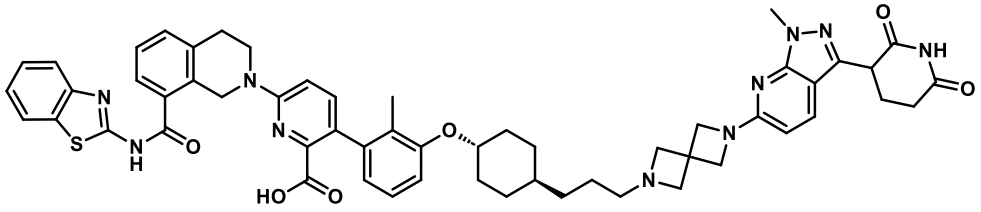
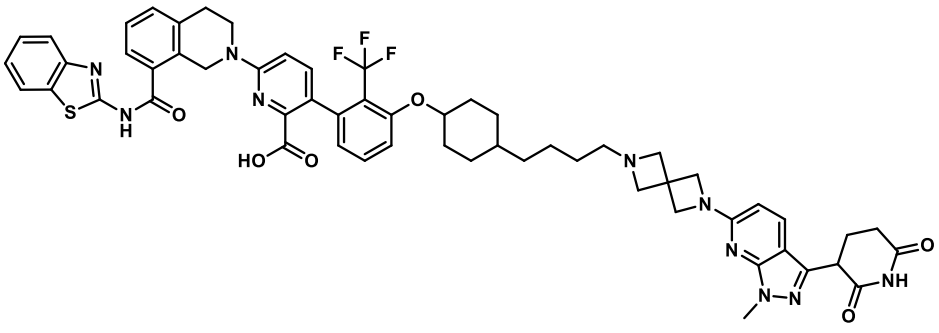
núm.	Estructura compuesta
169a	
170	
170a	
171	
171a	
172	
172a	

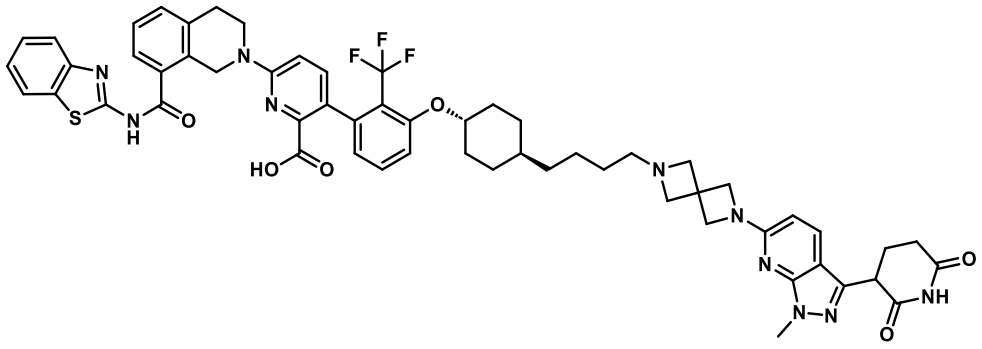
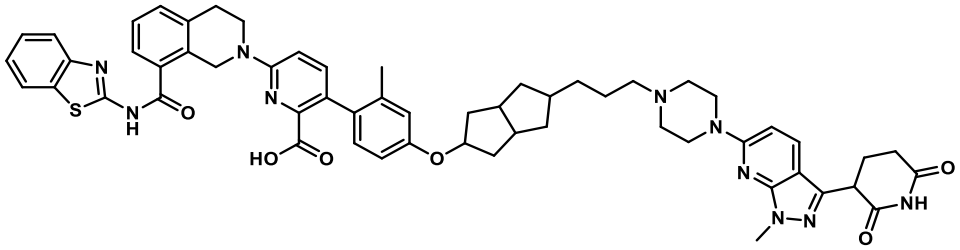
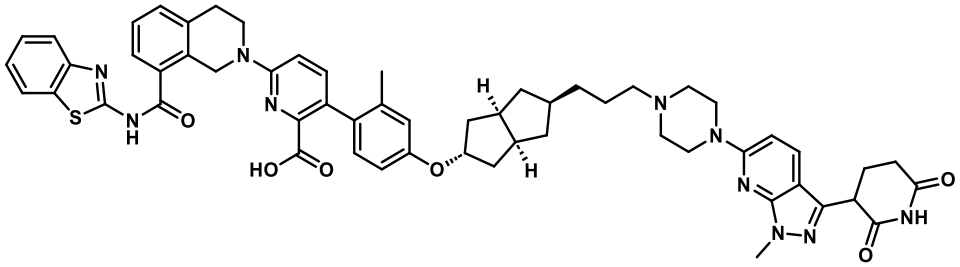
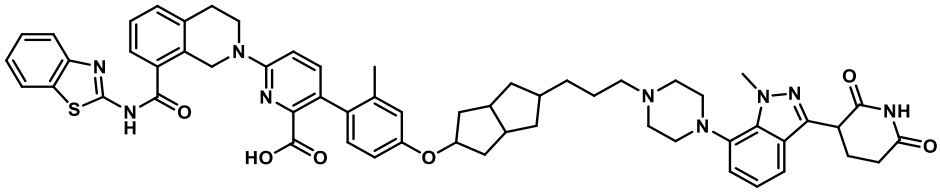
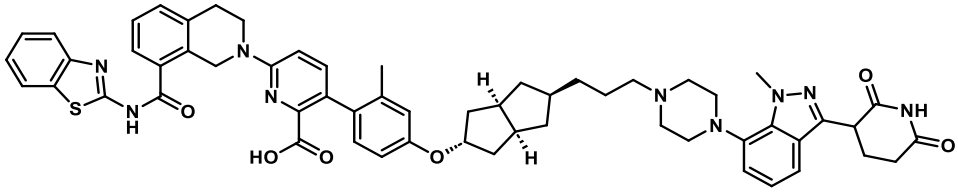
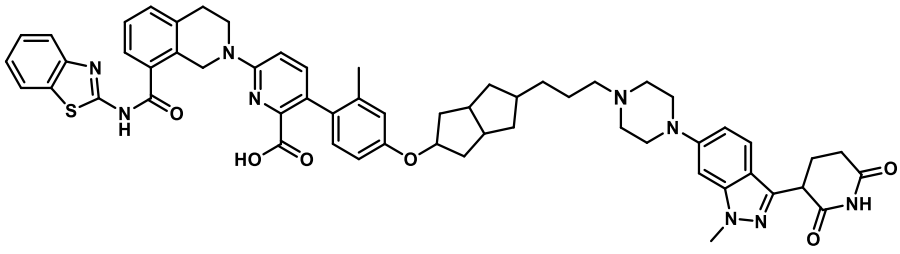
núm.	Estructura compuesta
173	
173a	
174	
174a	
175	
175a	
176	

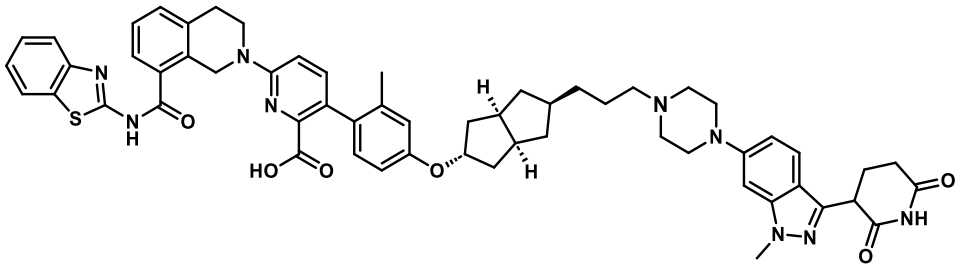
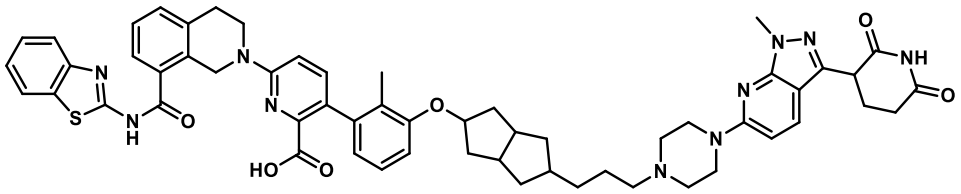
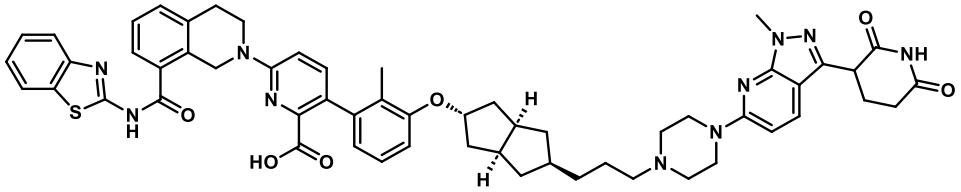
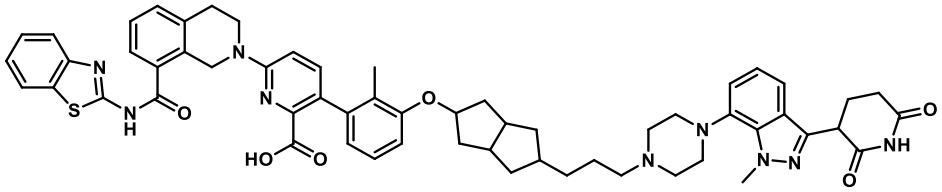
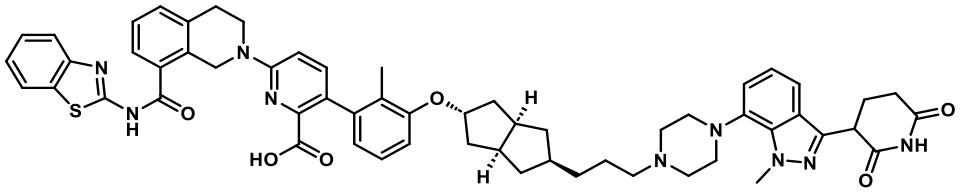
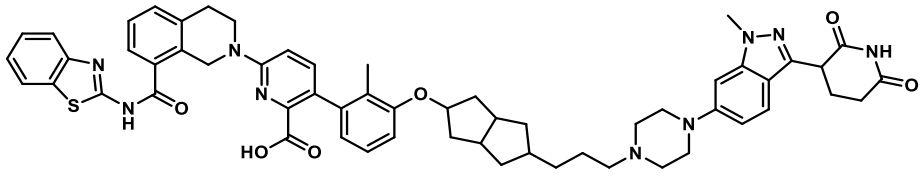
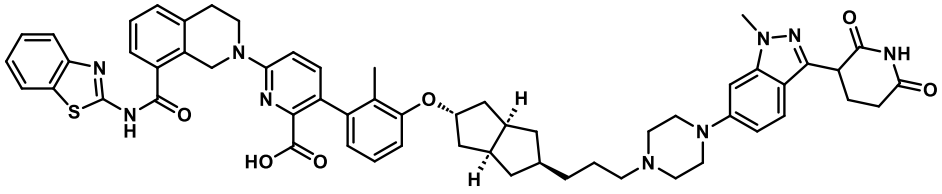
núm.	Estructura compuesta
176a	
177	
177a	
178	
178a	
179	

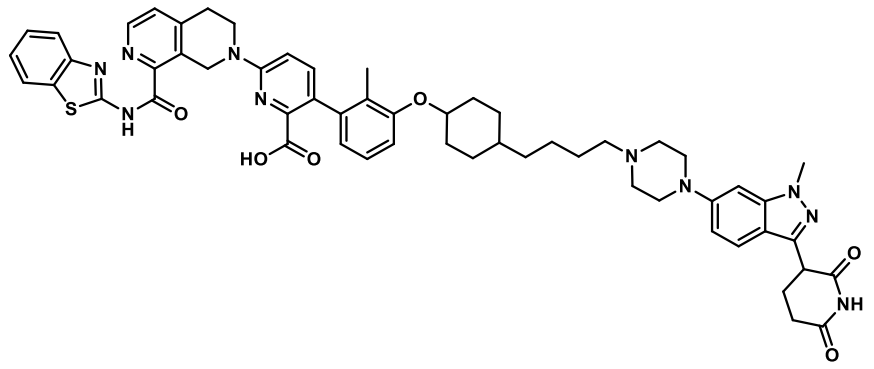
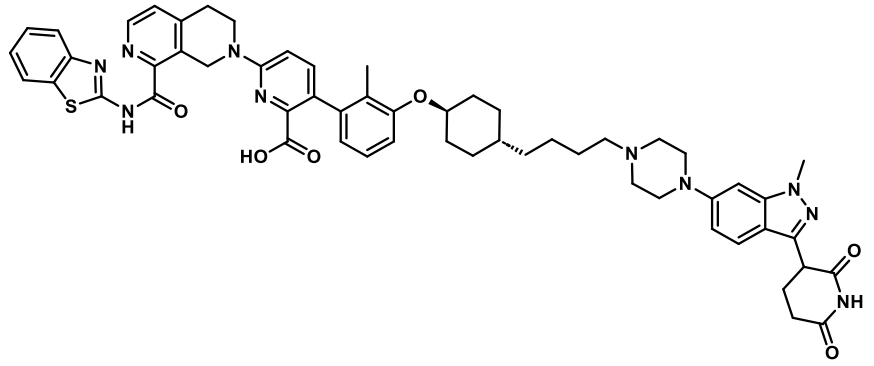
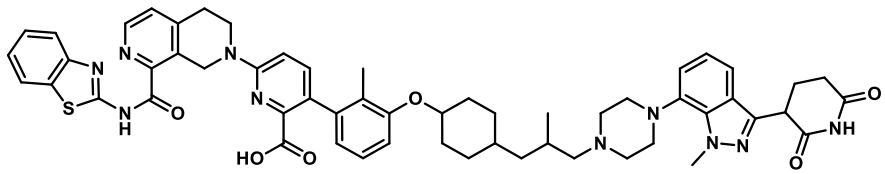
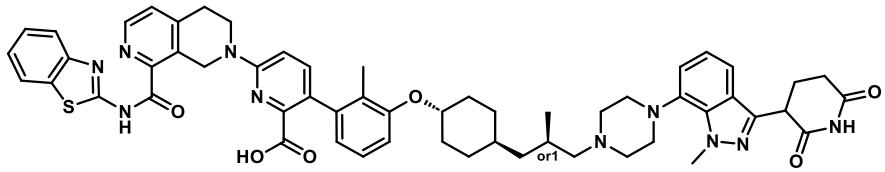
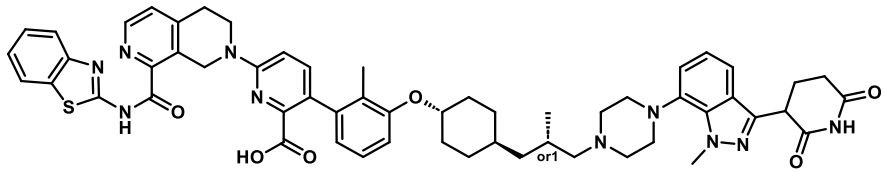
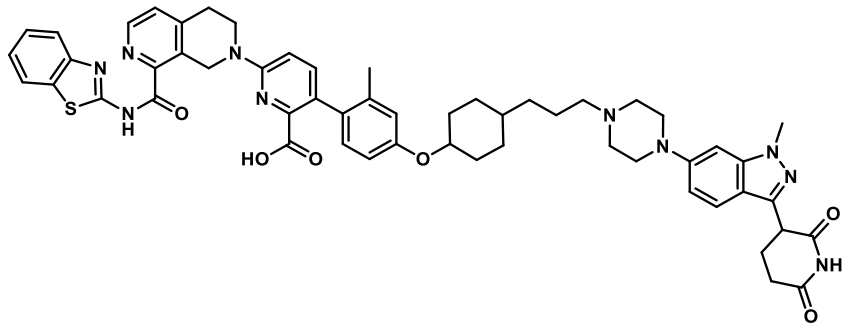
núm.	Estructura compuesta
179a	
180	
180a	
181	

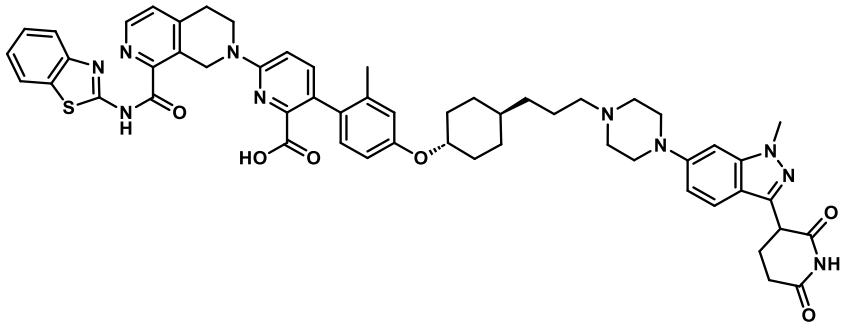
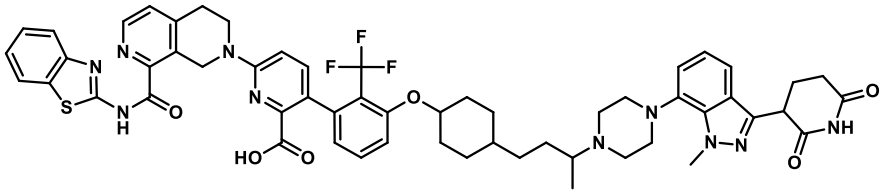
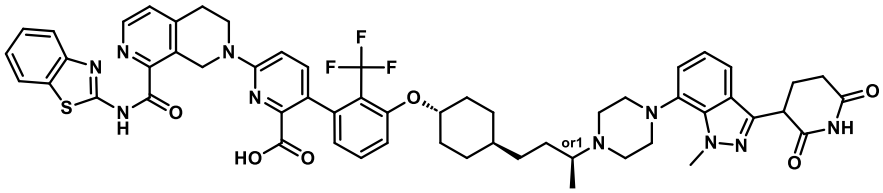
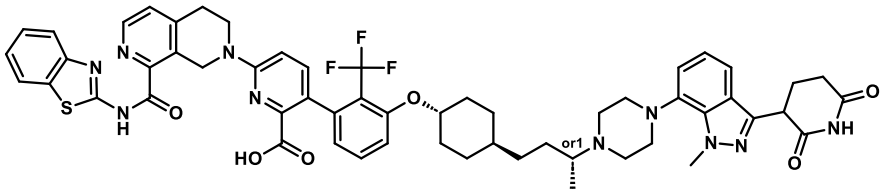
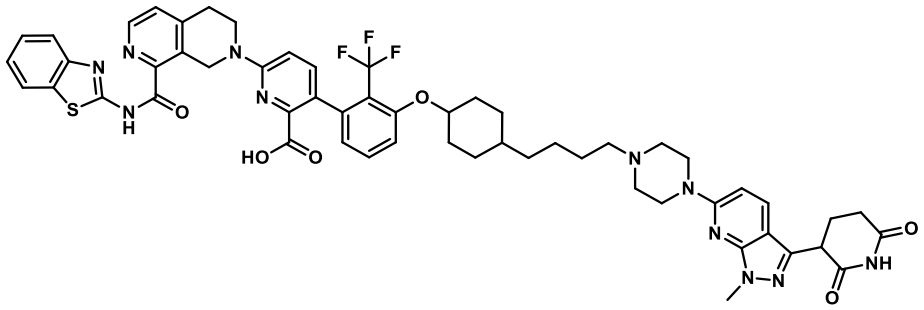
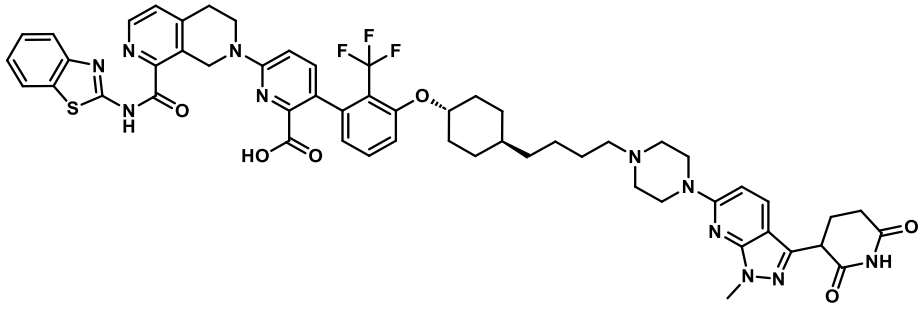
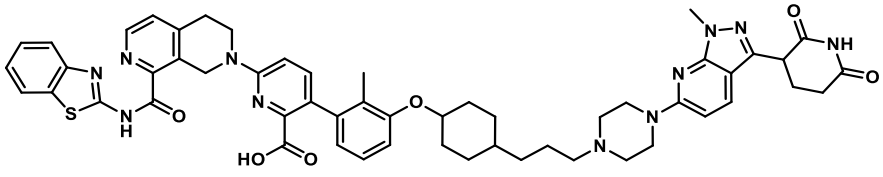
núm.	Estructura compuesta
181a	
182	
182a	
183	
183a	

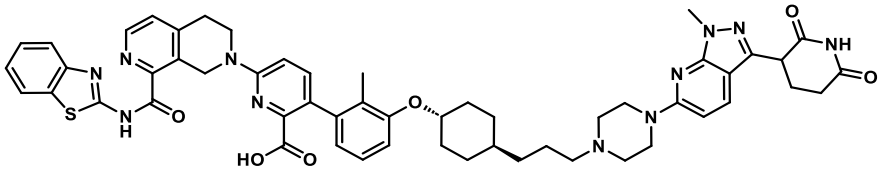
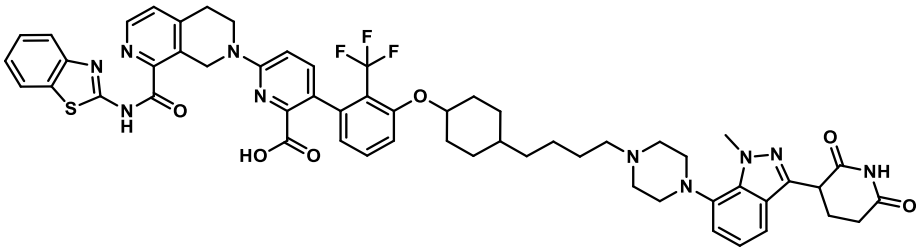
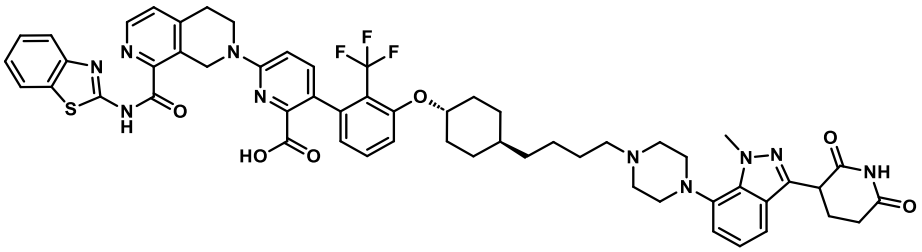
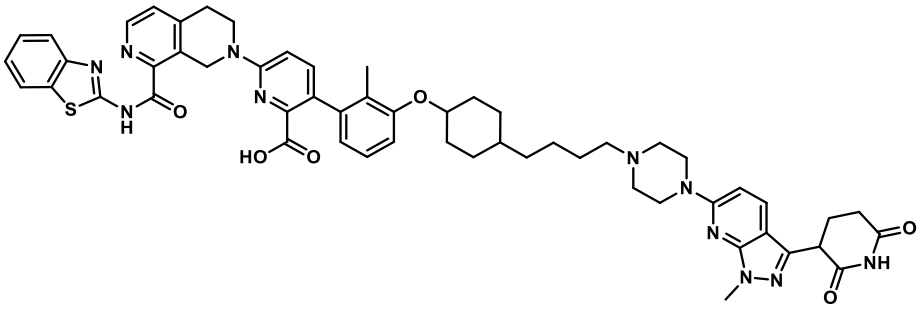
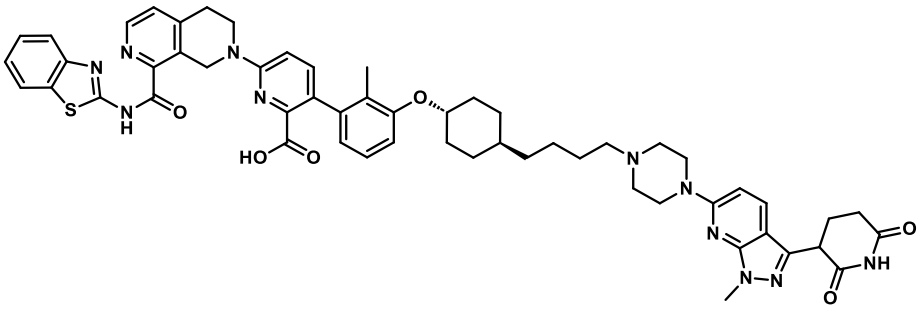
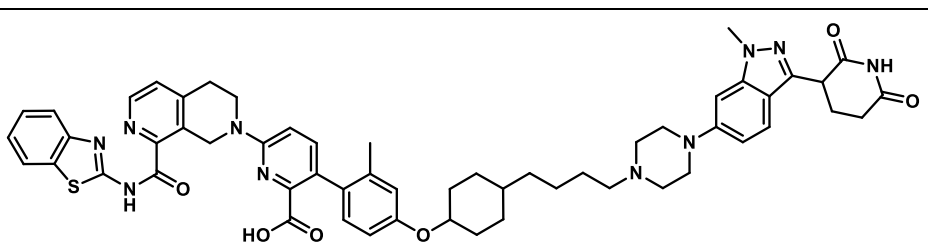
núm.	Estructura compuesta
184	
185	
185a	
186	
186a	
187	

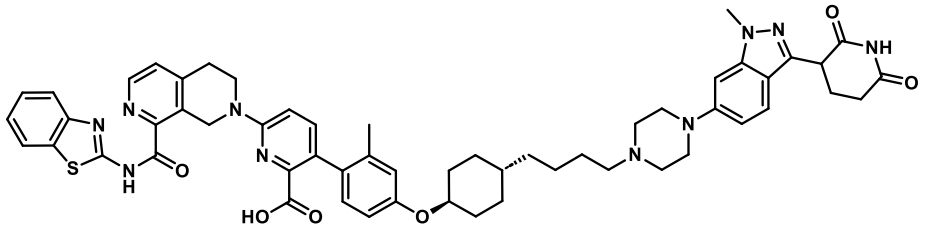
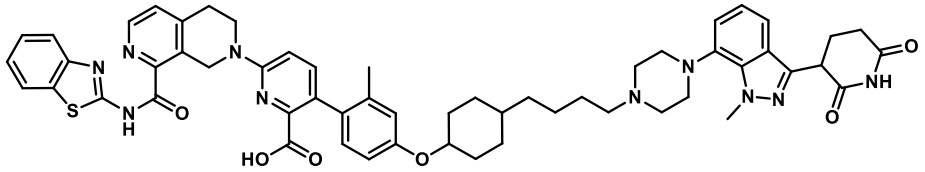
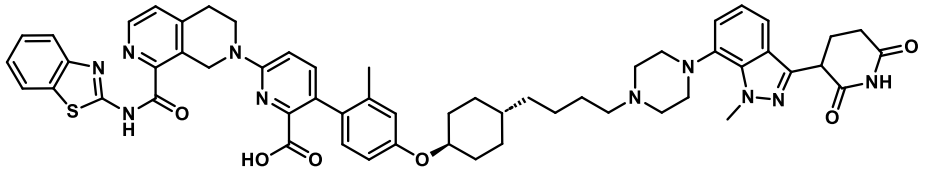
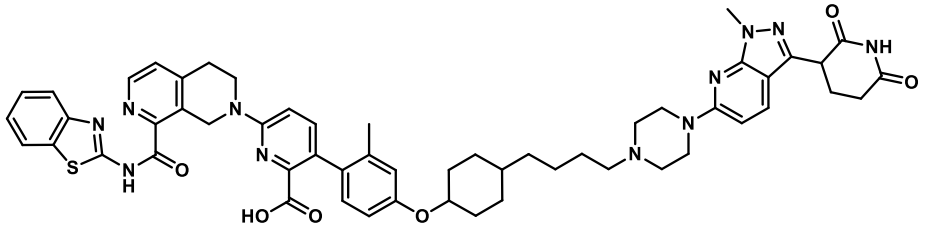
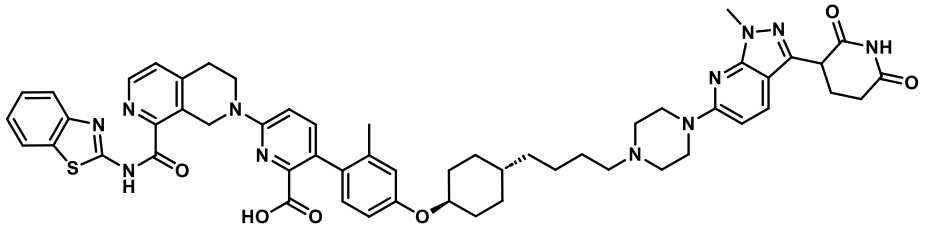
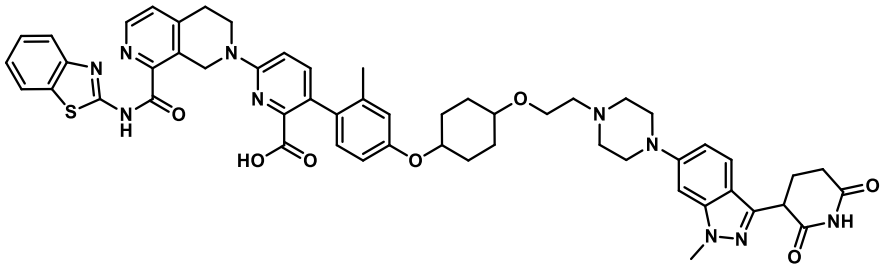
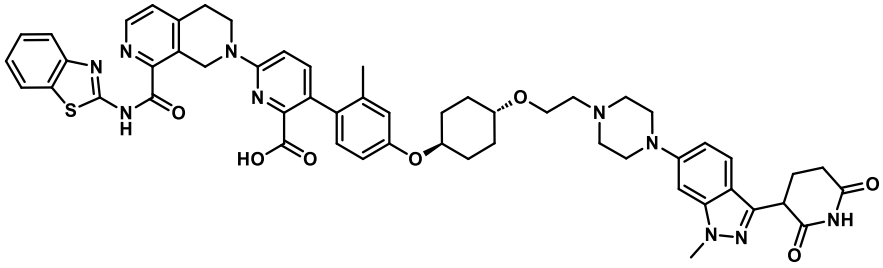
núm.	Estructura compuesta
187a	
188	
188a	
189	
189a	
190	

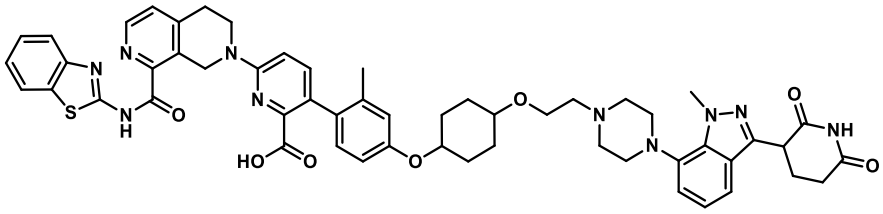
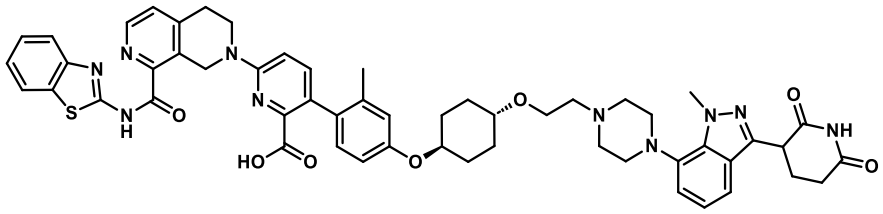
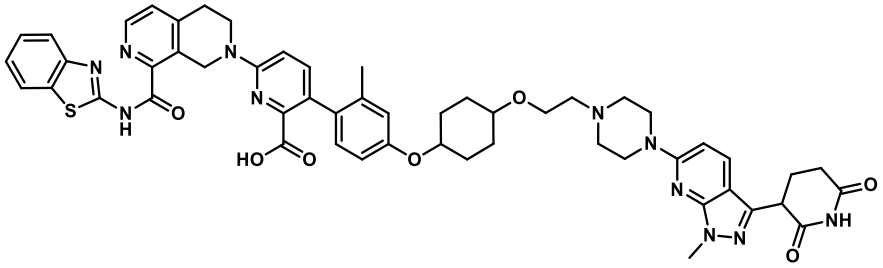
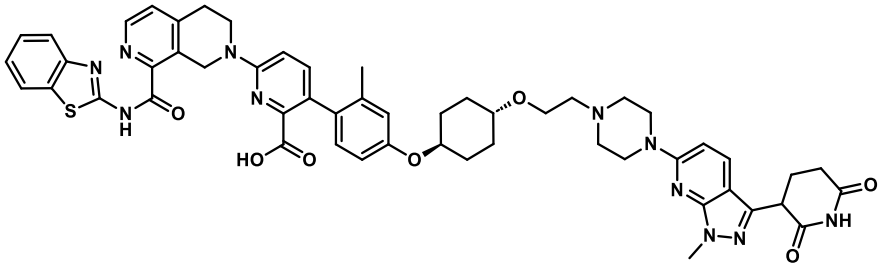
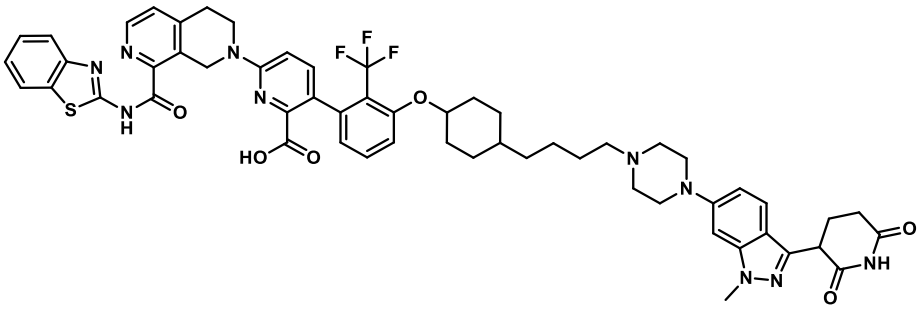
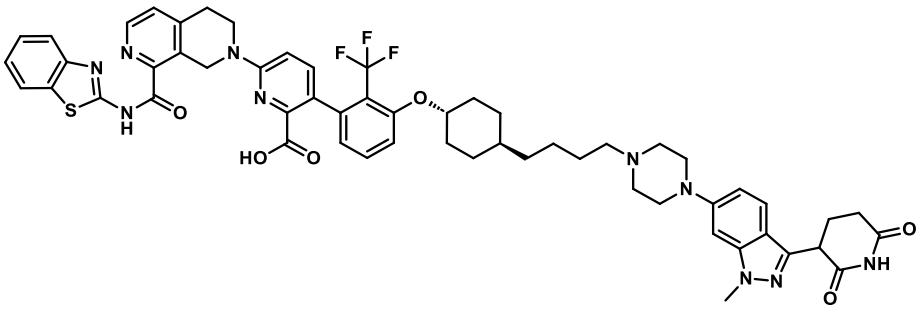
núm.	Estructura compuesta
190a	
191	
191a	
192	
192a	
193	
193a	

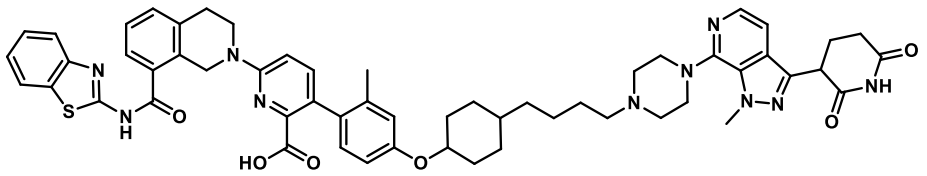
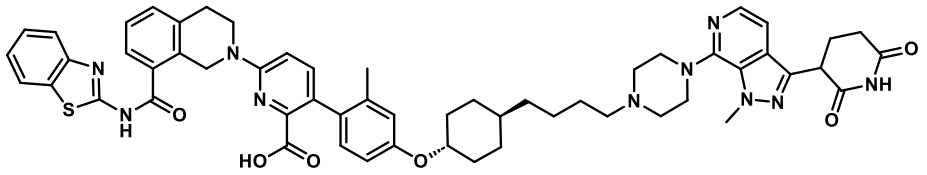
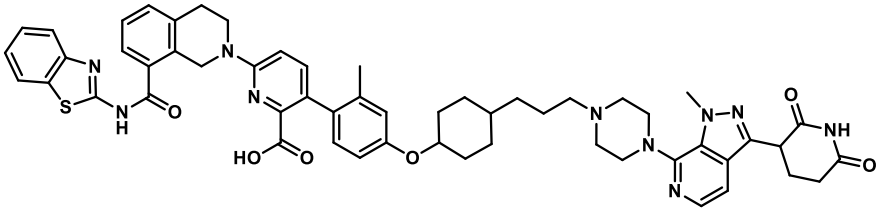
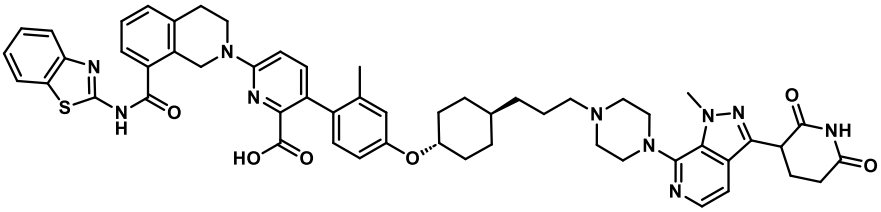
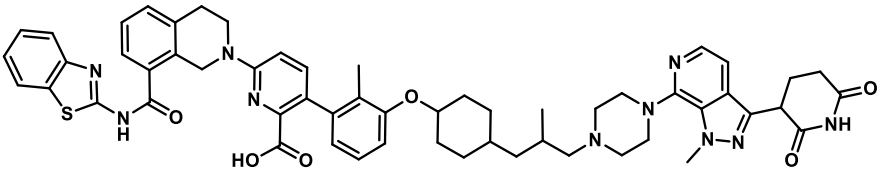
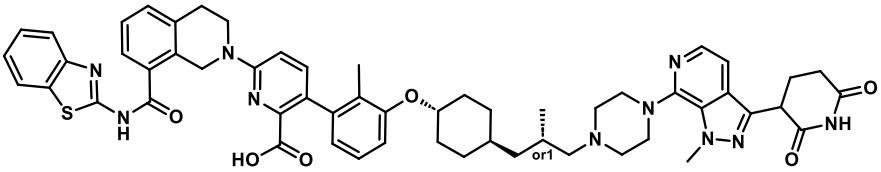
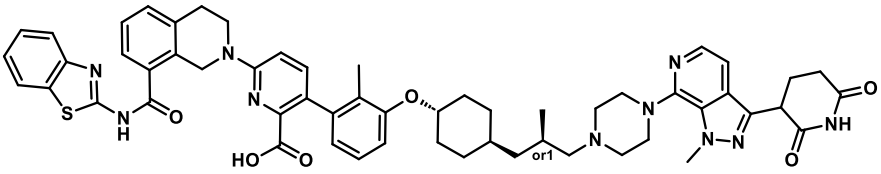
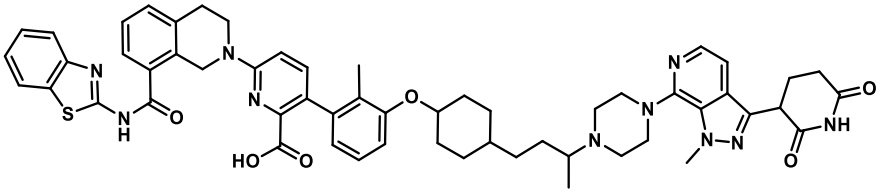
núm.	Estructura compuesta
194	
194a	
195	
195a	
195b	
196	

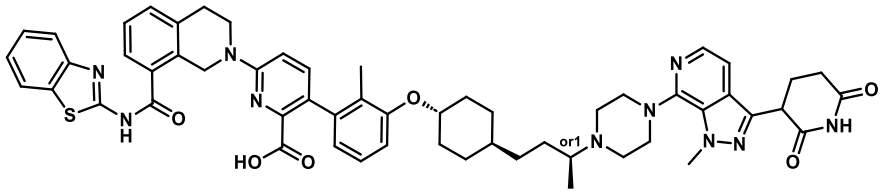
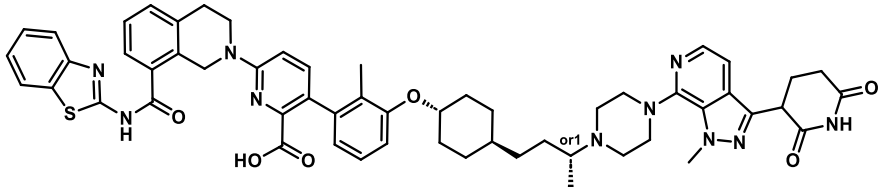
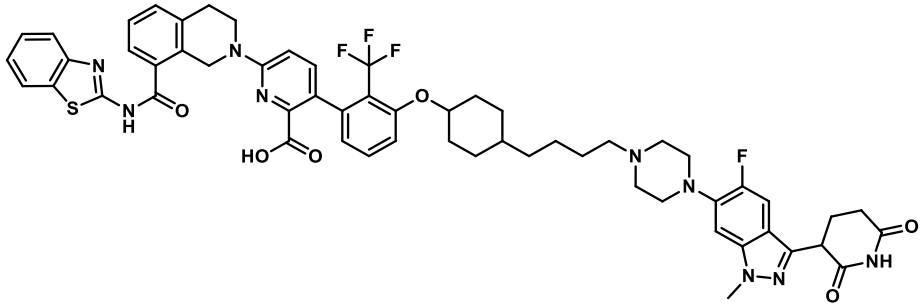
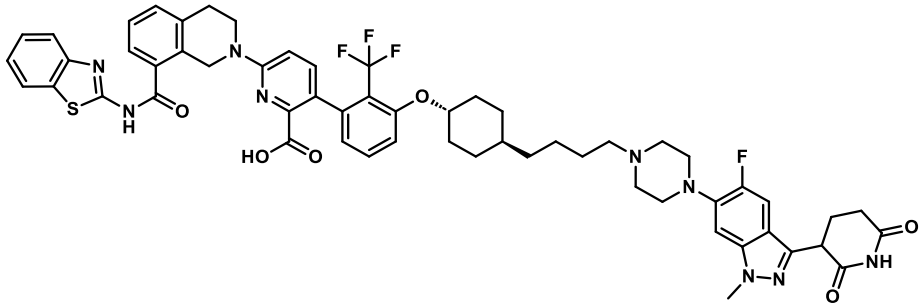
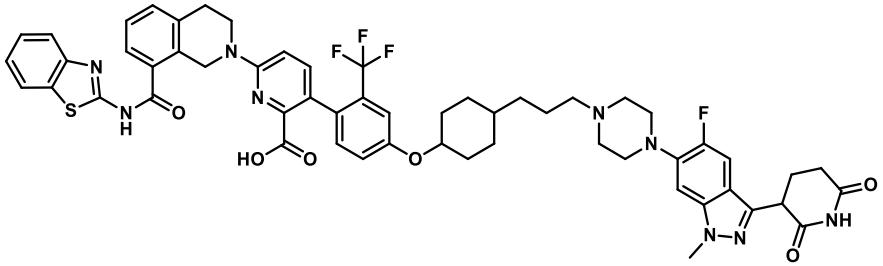
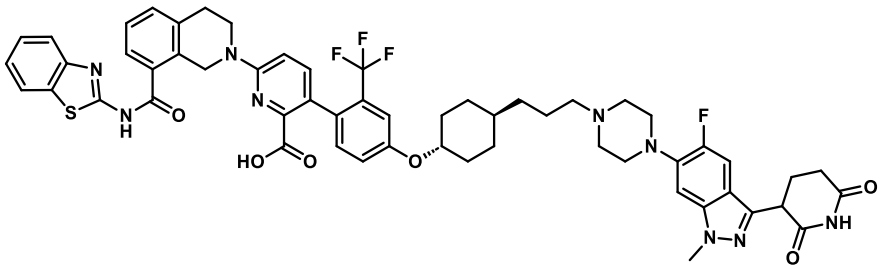
núm.	Estructura compuesta
196a	
197	
197a	
197b	
198	
198a	
199	

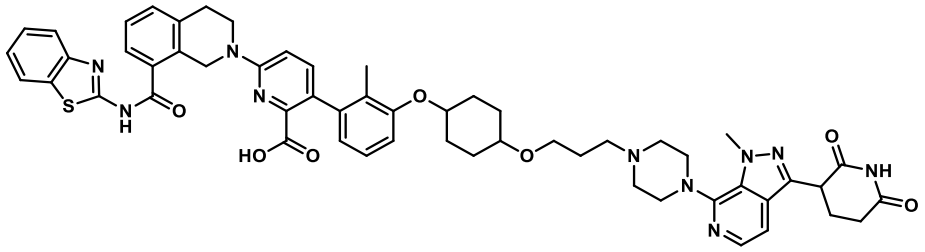
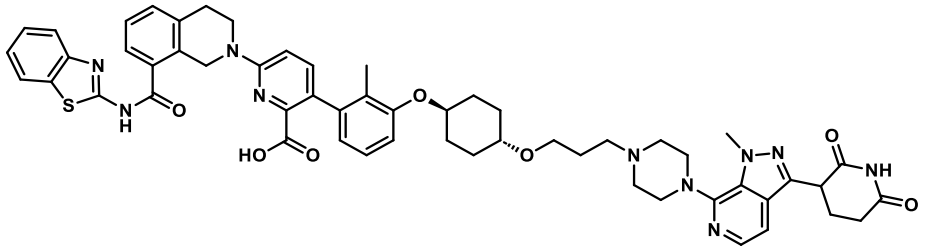
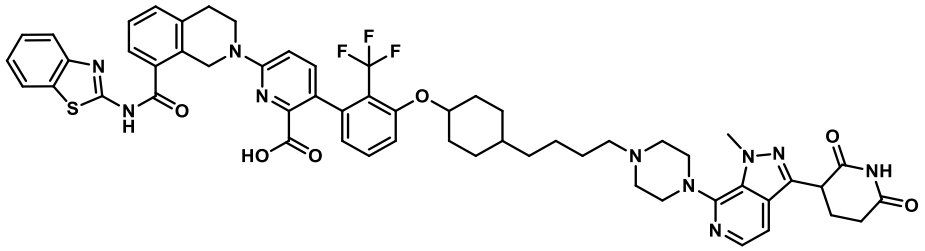
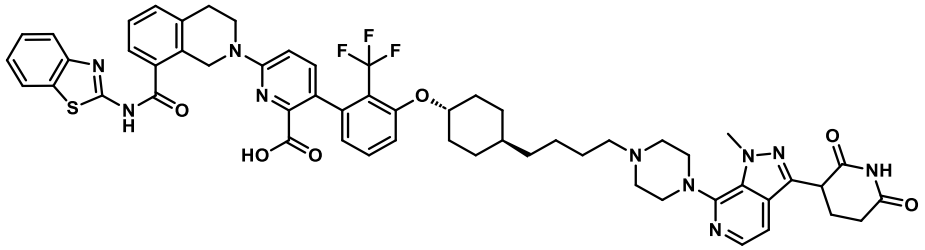
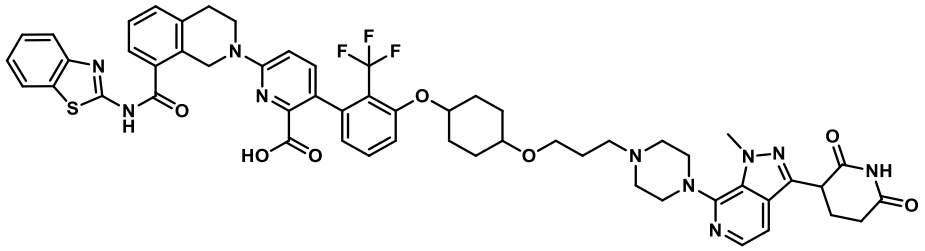
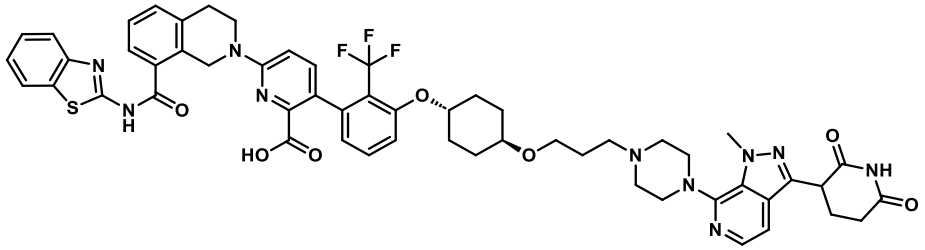
núm.	Estructura compuesta
199a	
200	
200a	
201	
201a	
202	

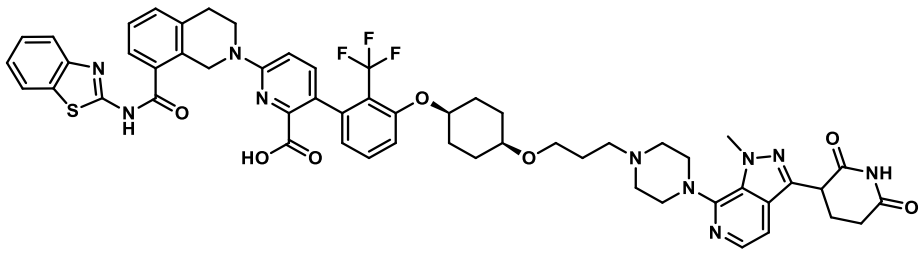
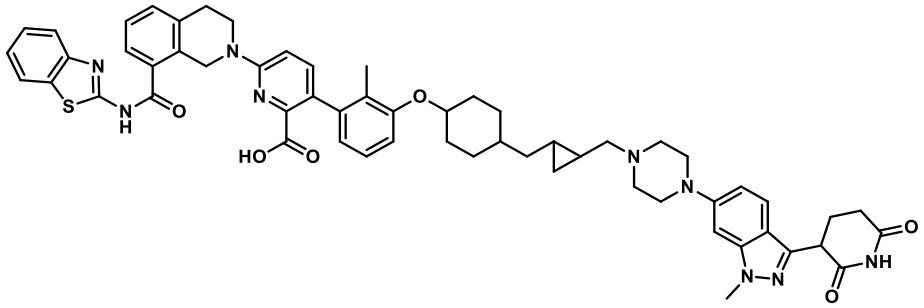
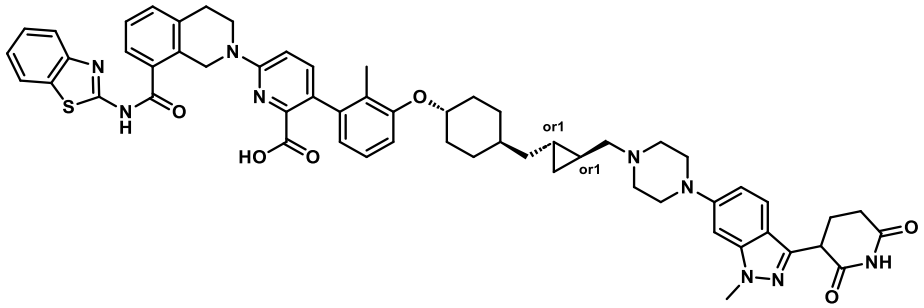
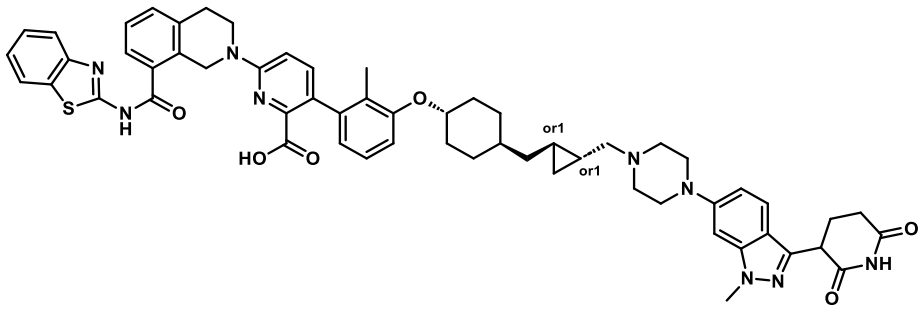
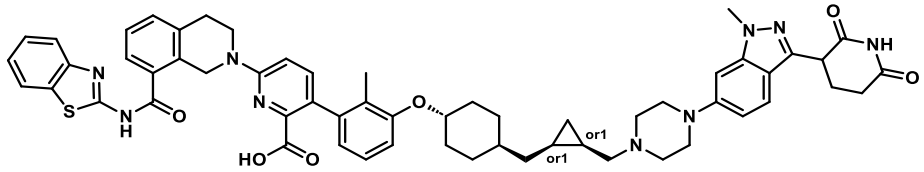
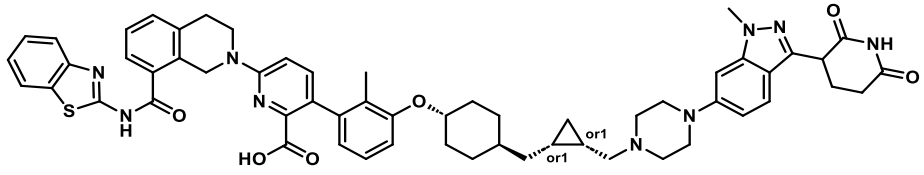
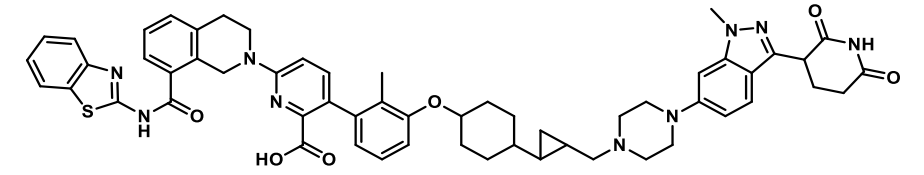
núm.	Estructura compuesta
202a	
203	
203a	
204	
204a	
205	
205a	

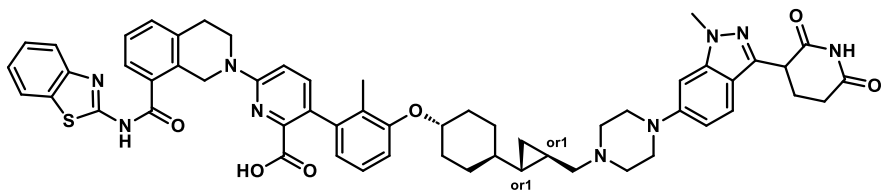
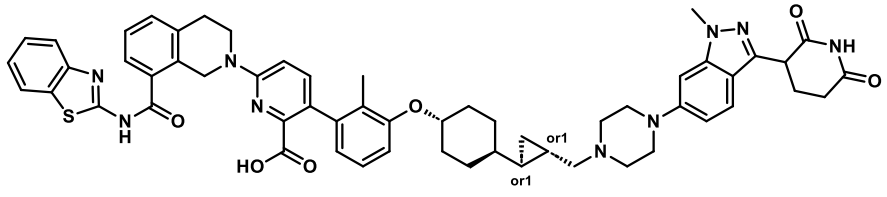
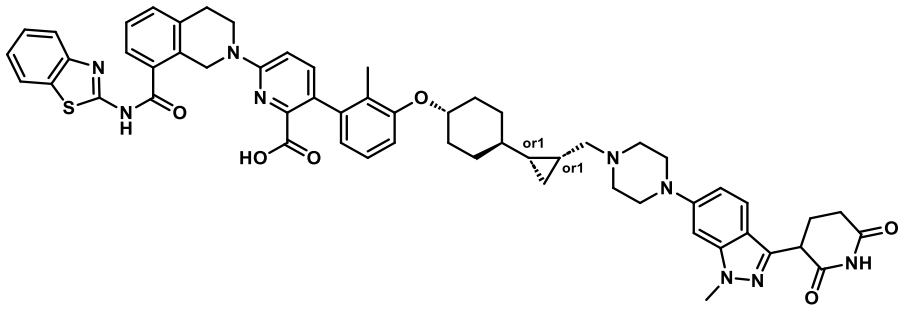
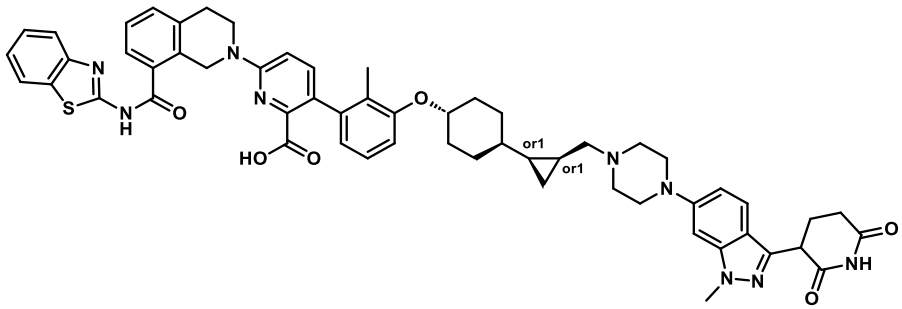
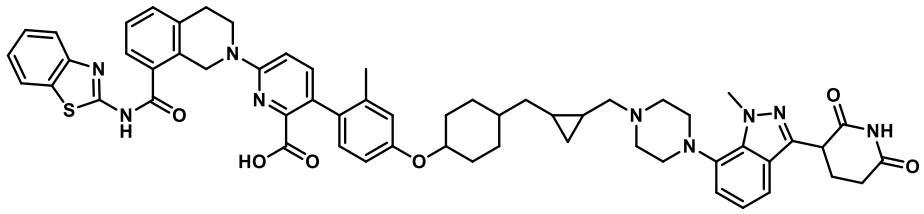
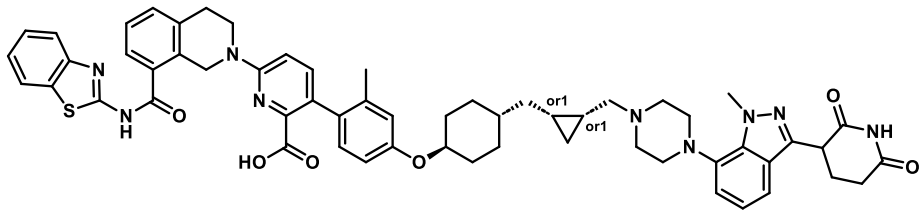
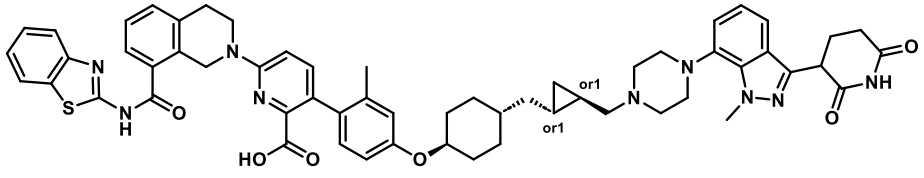
núm.	Estructura compuesta
206	
206a	
207	
207a	
208	
208a	

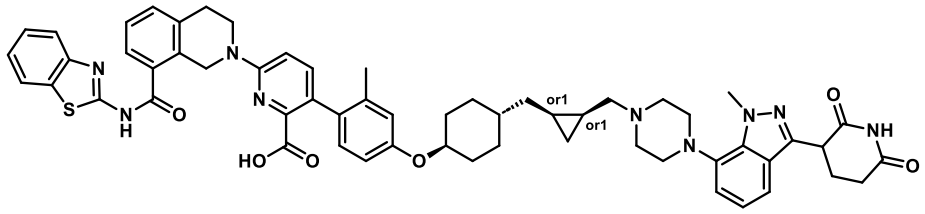
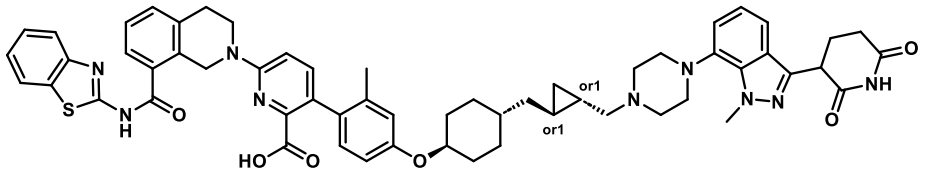
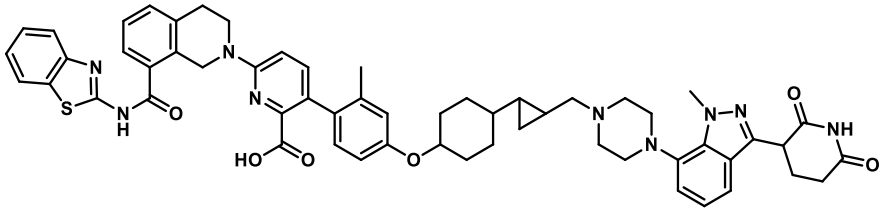
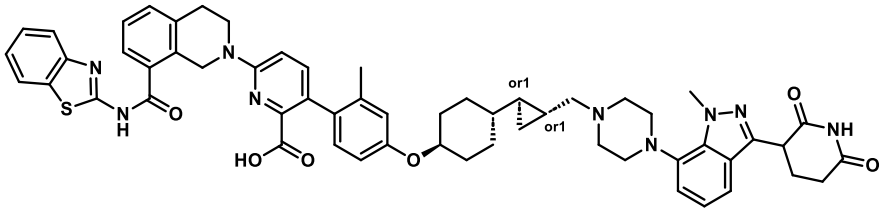
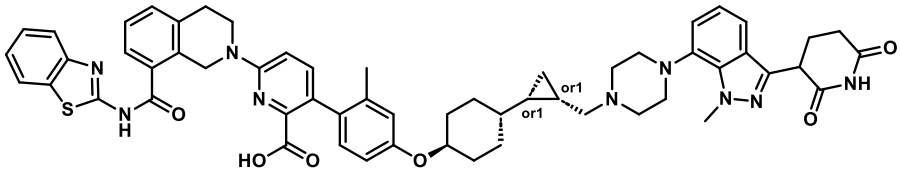
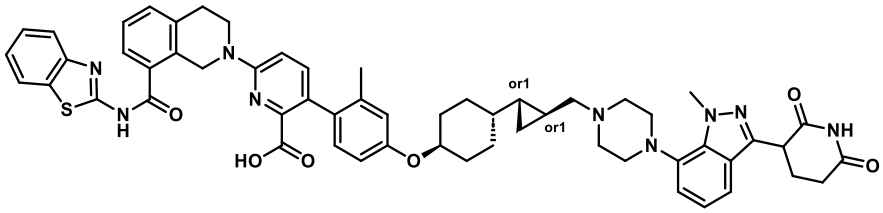
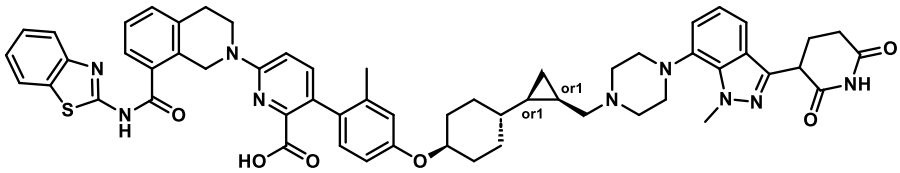
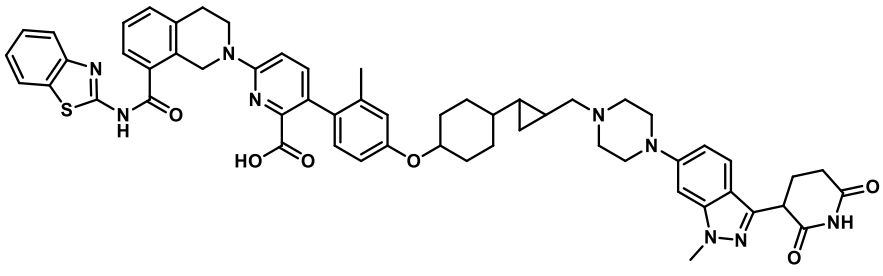
núm.	Estructura compuesta
209	
209a	
210	
210a	
211	
211a	
211b	
212	

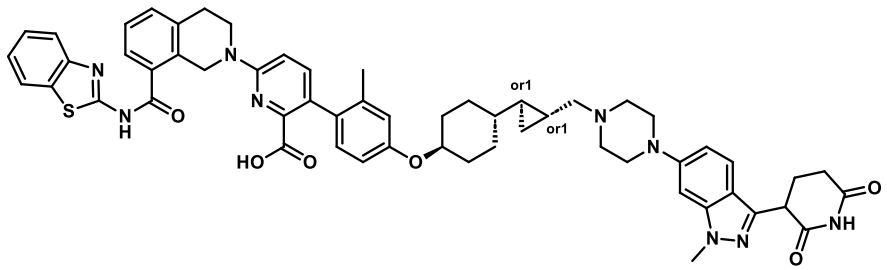
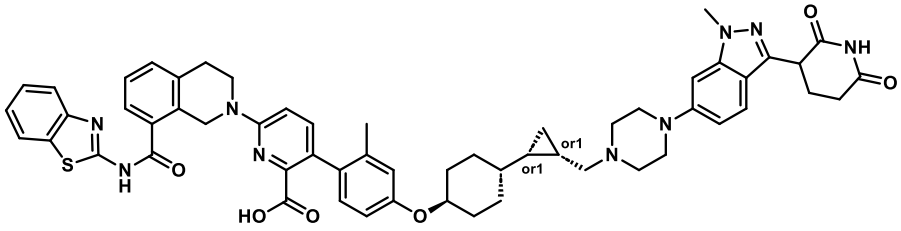
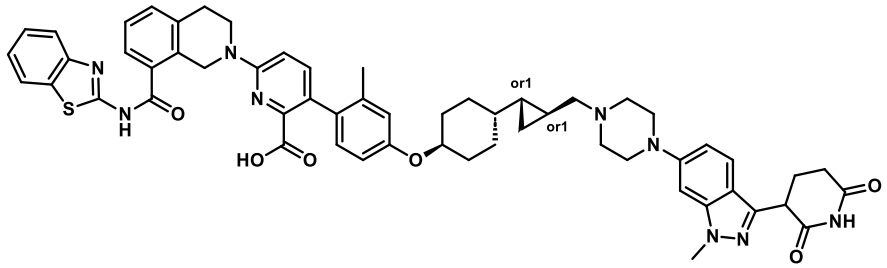
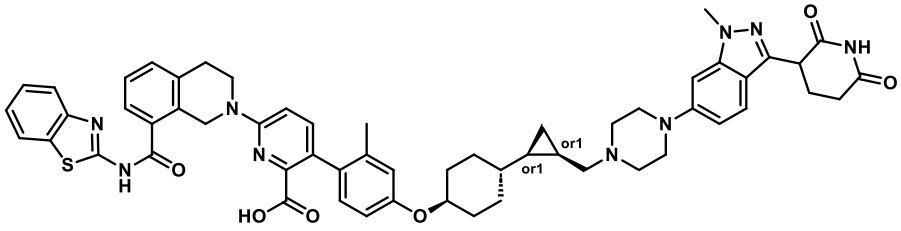
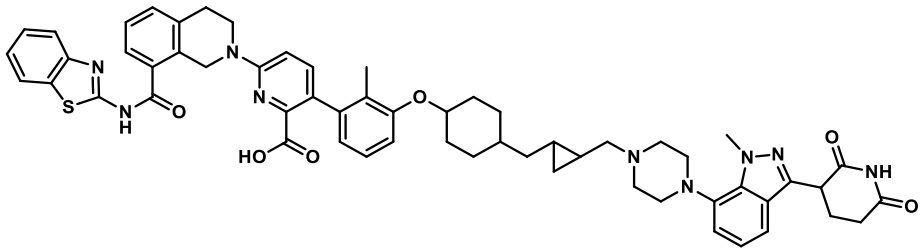
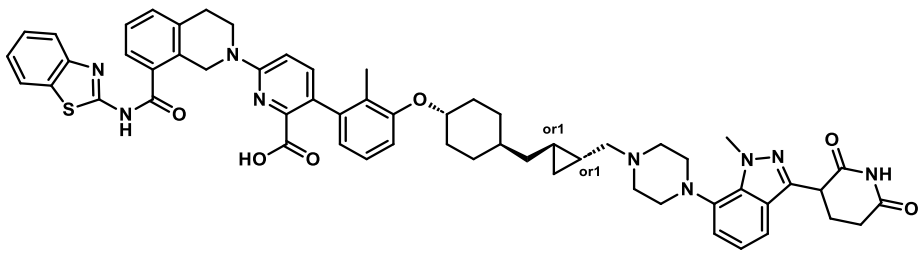
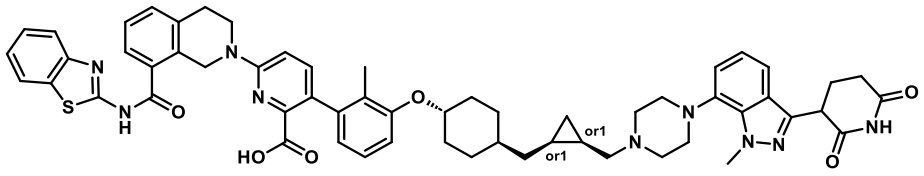
núm.	Estructura compuesta
212a	
212b	
213	
213a	
214	
214a	

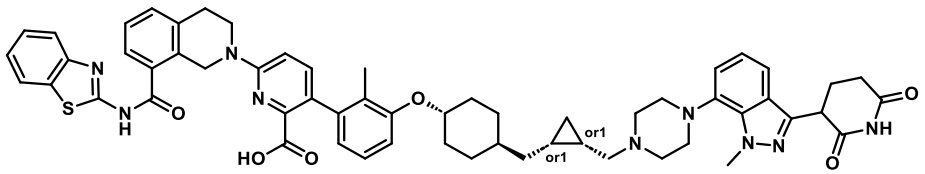
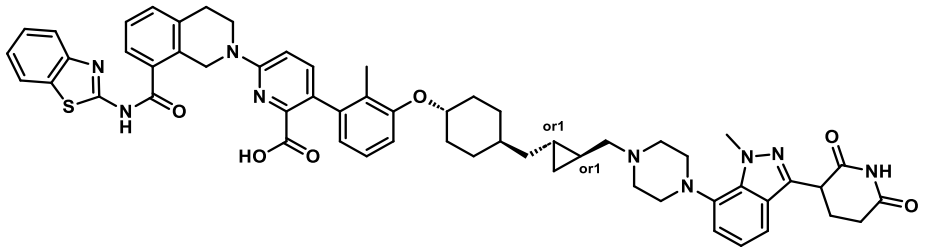
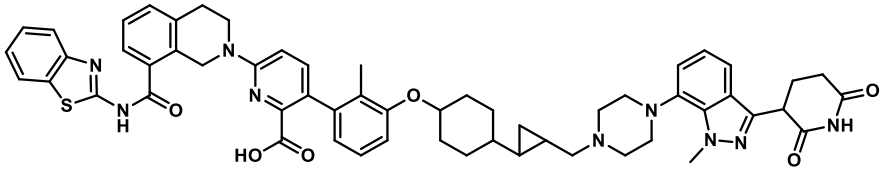
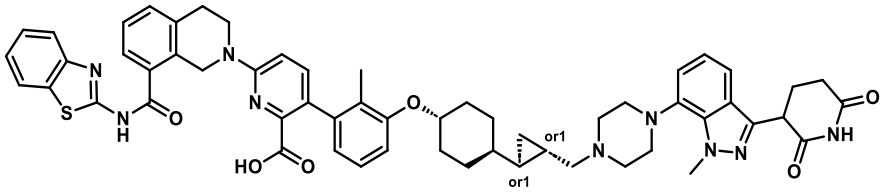
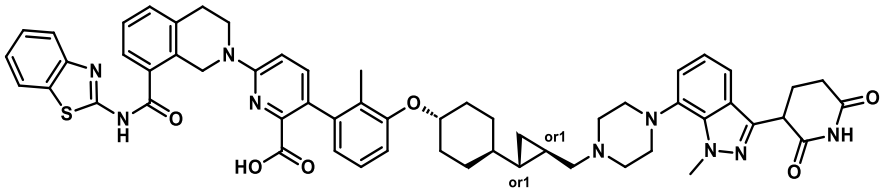
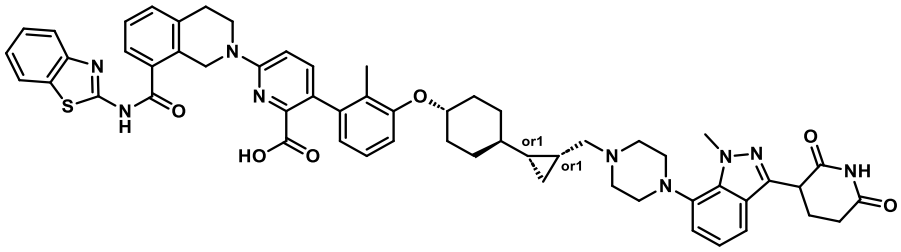
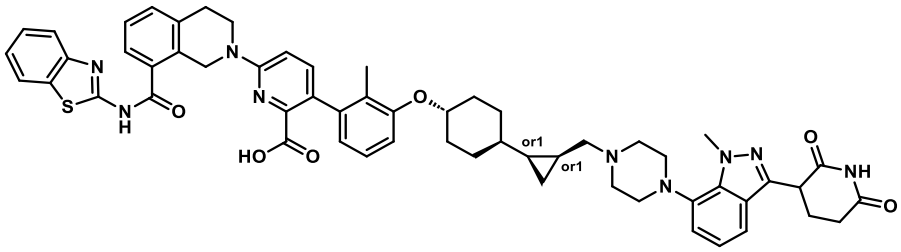
núm.	Estructura compuesta
215	
215a	
216	
216a	
217	
217a	

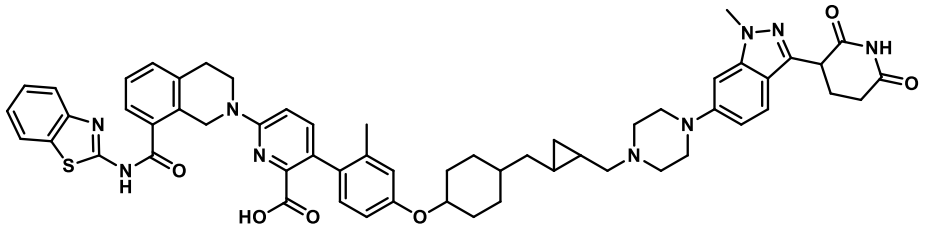
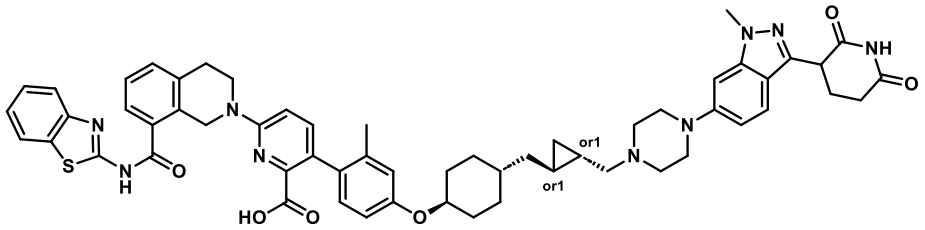
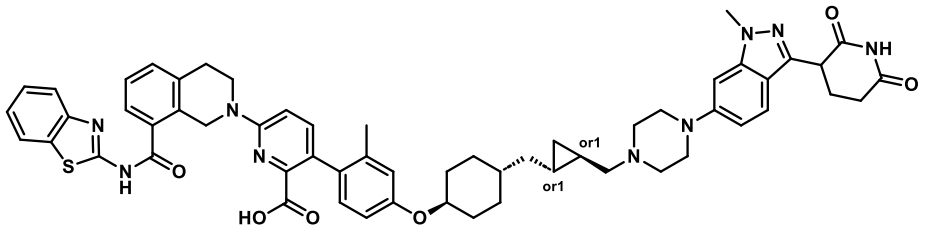
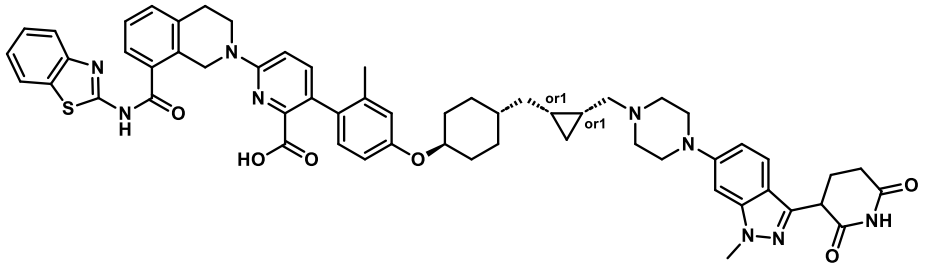
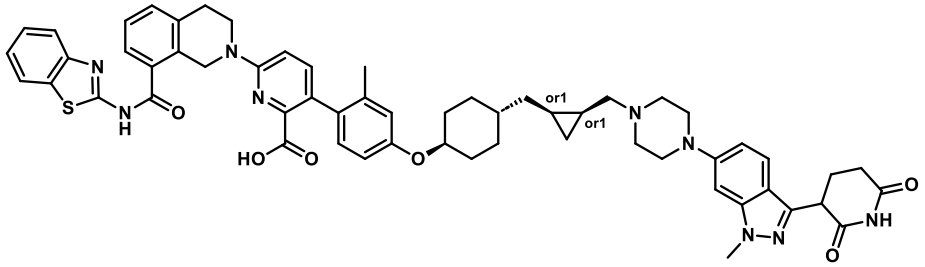
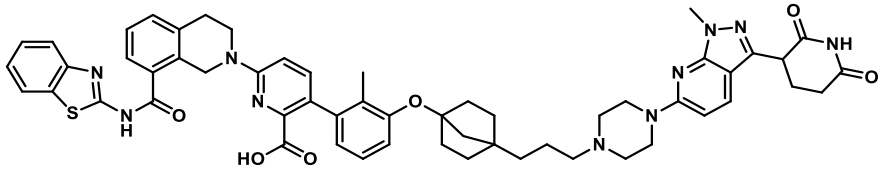
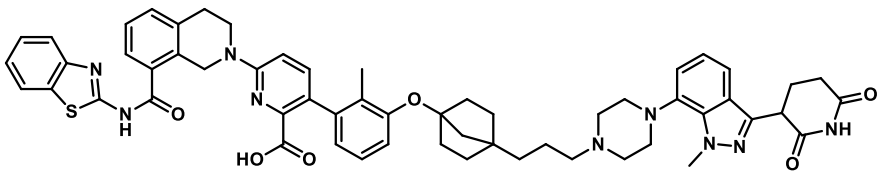
núm.	Estructura compuesta
217b	
218	
218a	
218b	
218c	
218d	
219	

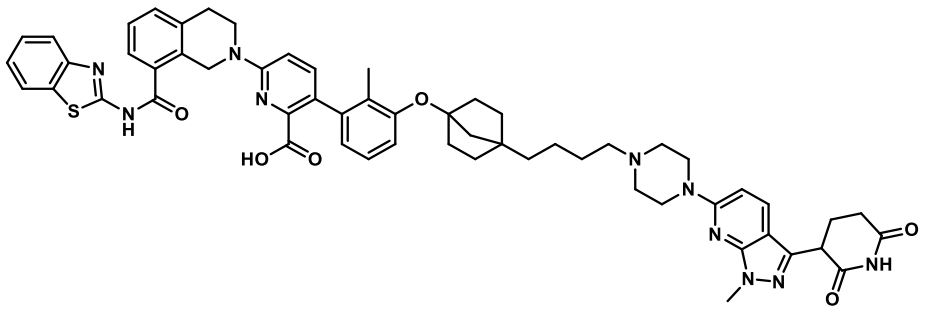
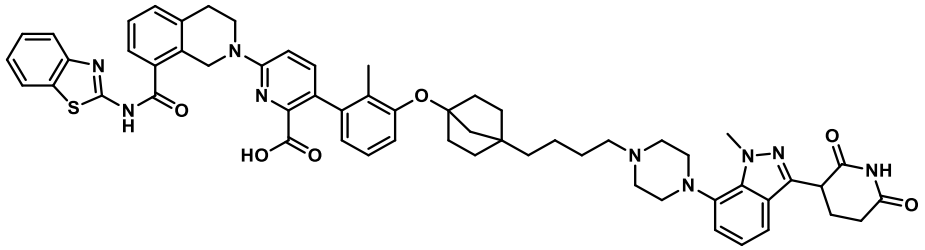
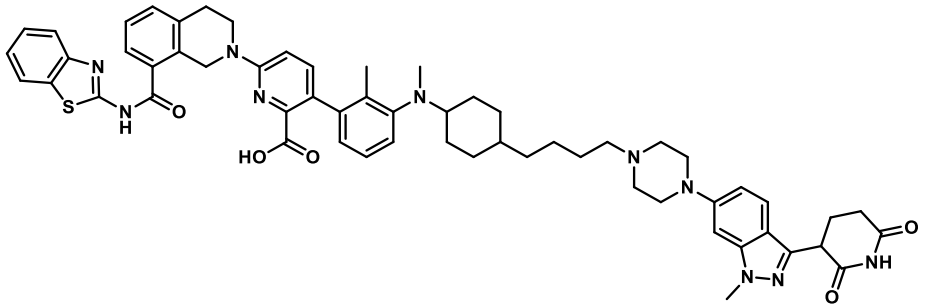
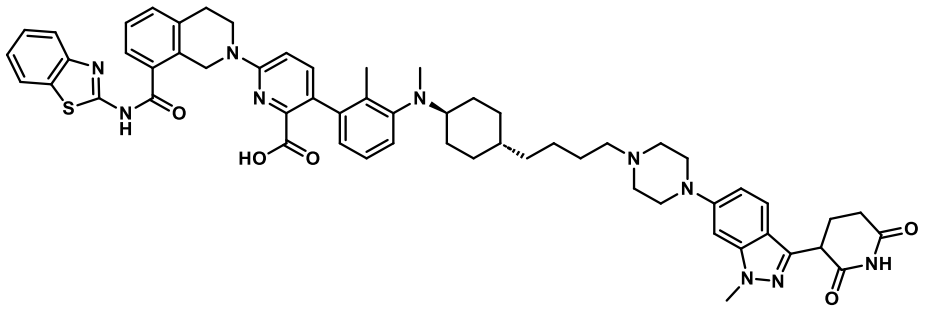
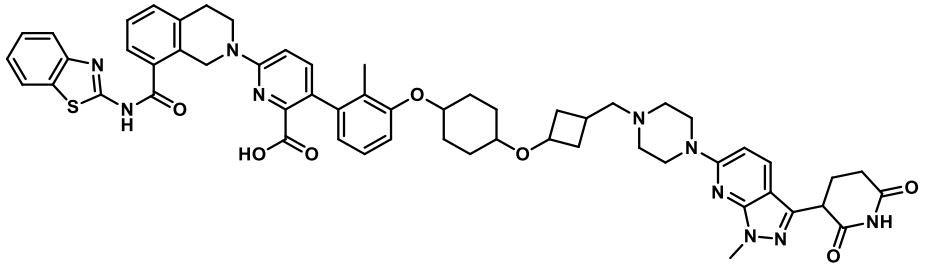
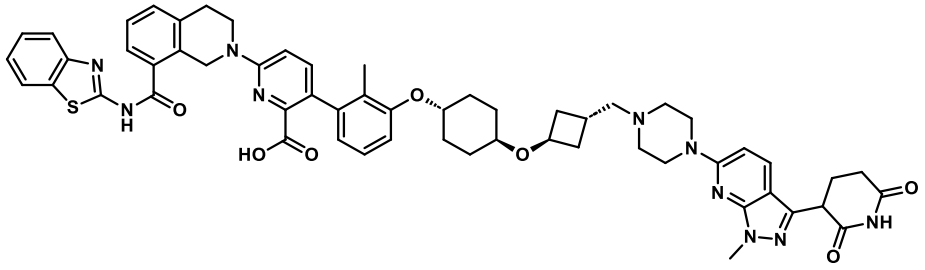
núm.	Estructura compuesta
219a	
219b	
219c	
219d	
220	
220a	
220b	

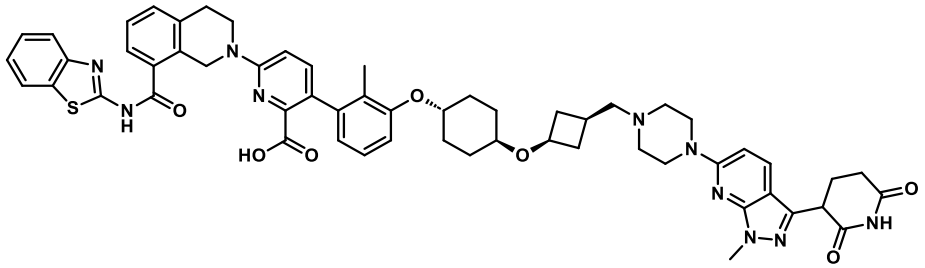
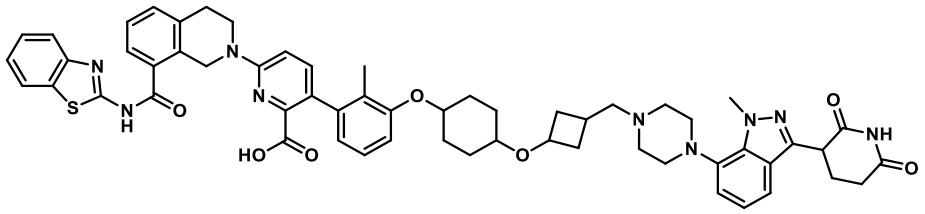
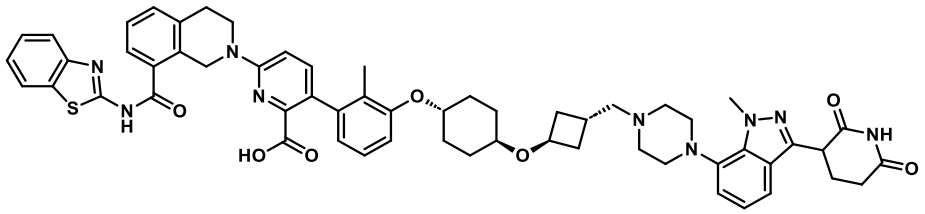
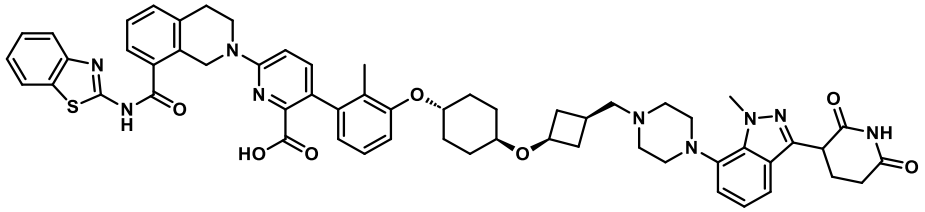
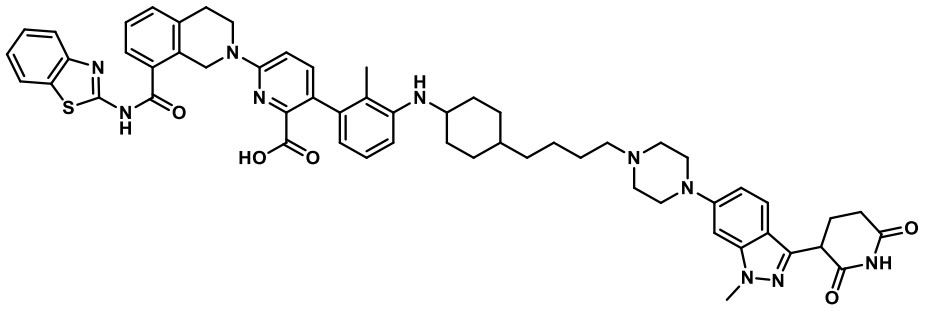
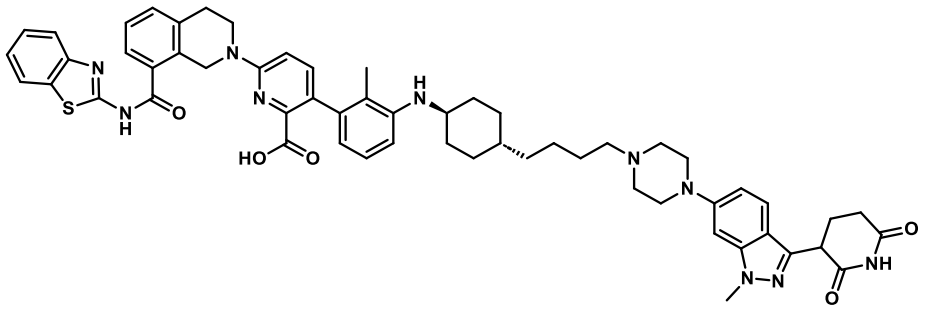
núm.	Estructura compuesta
220c	
220d	
221	
221a	
221b	
221c	
221d	
222	

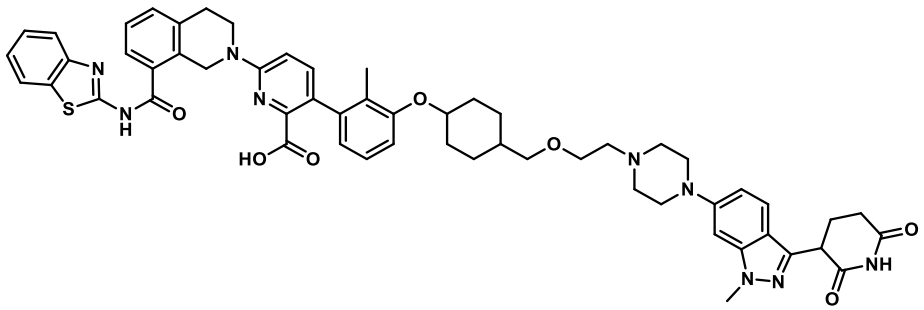
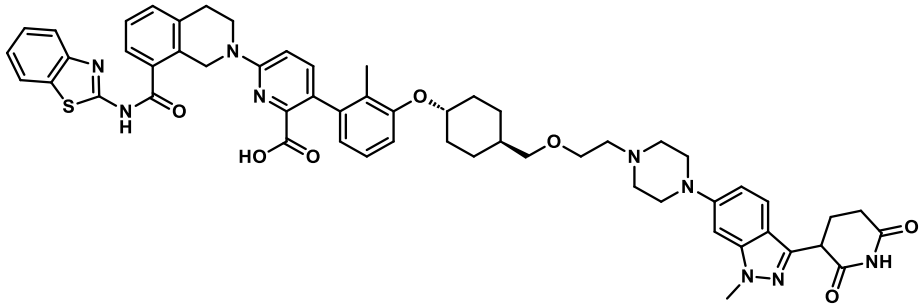
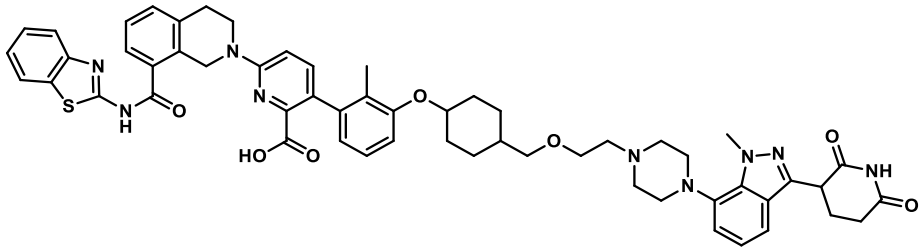
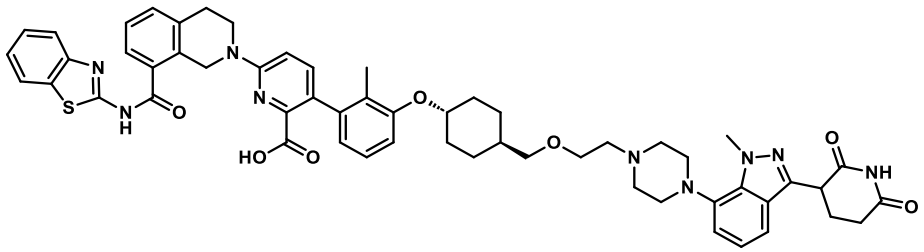
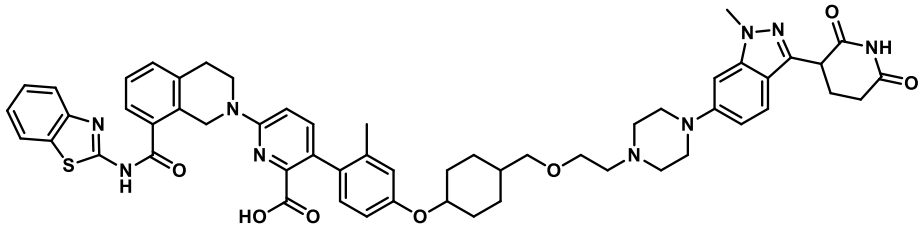
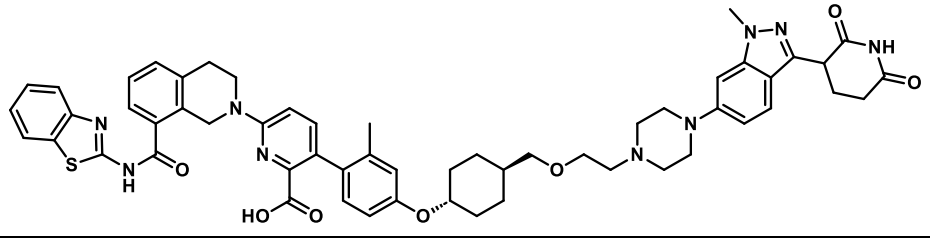
núm.	Estructura compuesta
222a	
222b	
222c	
222d	
223	
223a	
223b	

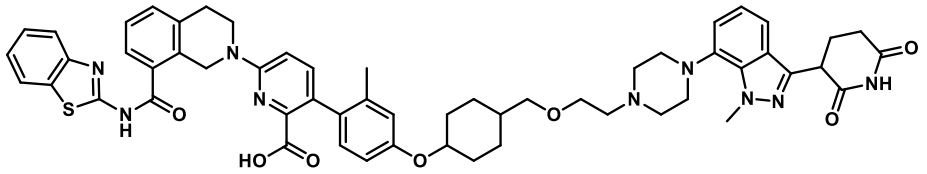
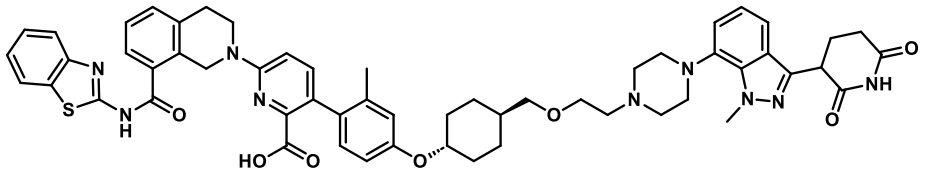
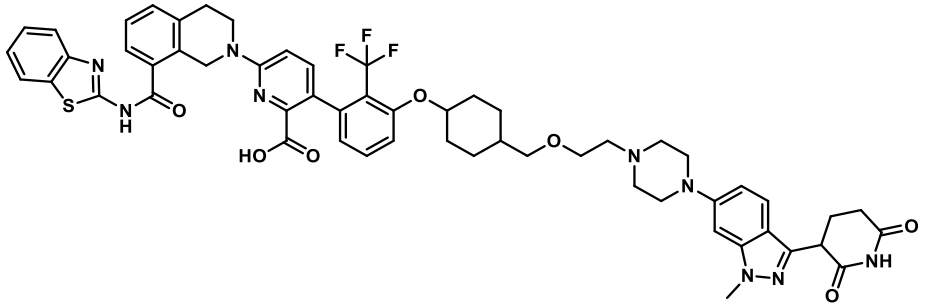
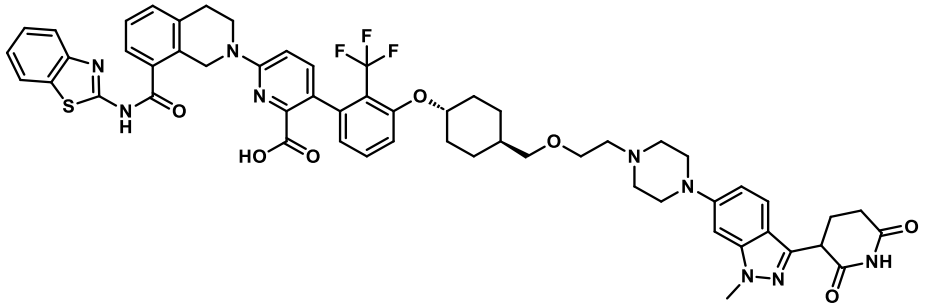
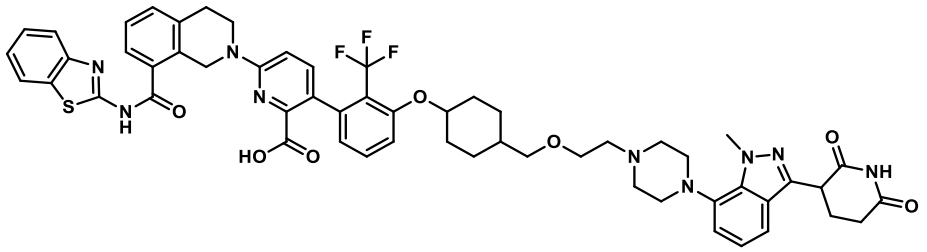
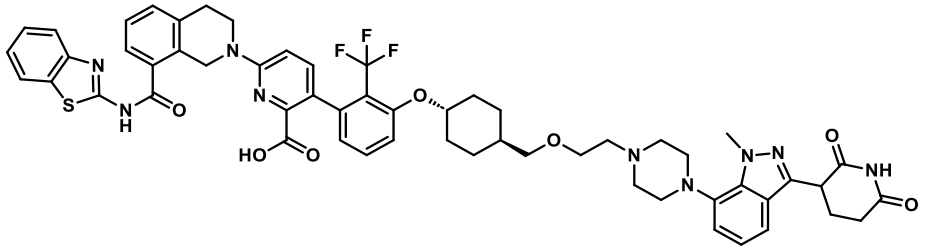
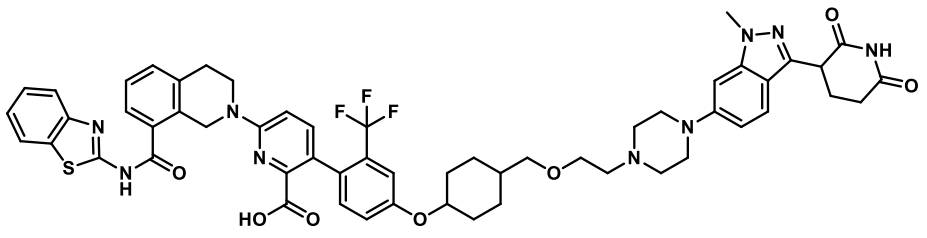
núm.	Estructura compuesta
223c	
223d	
224	
224a	
224b	
224c	
224d	

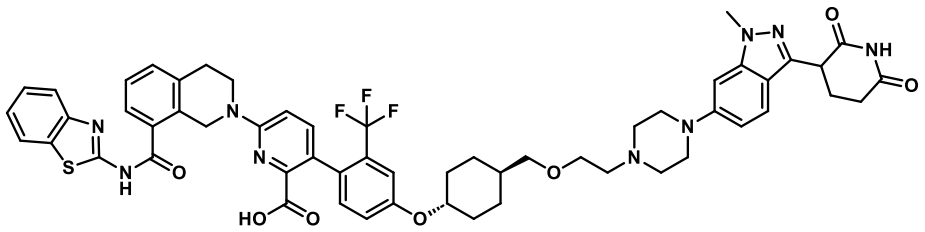
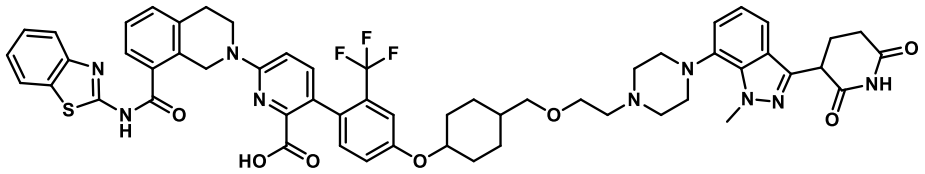
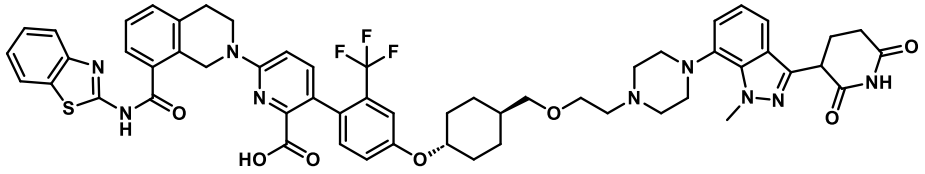
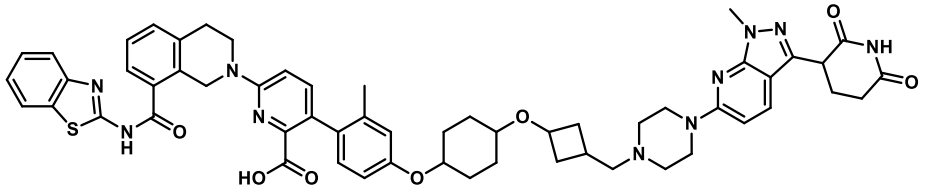
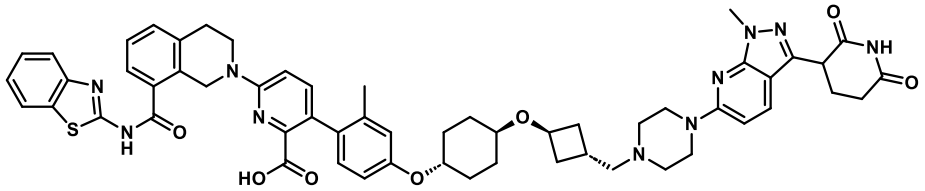
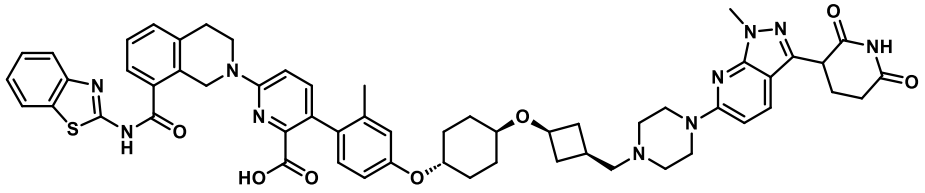
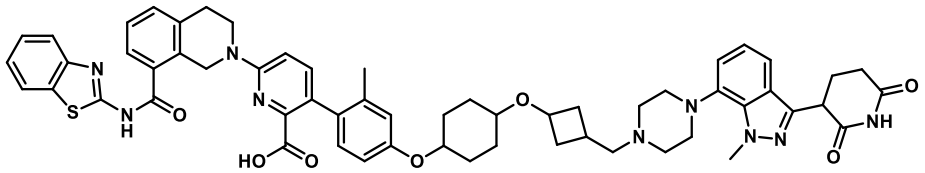
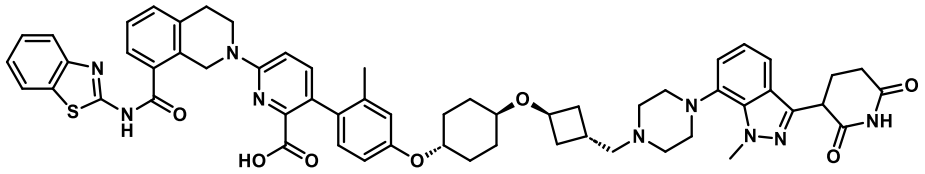
núm.	Estructura compuesta
225	
225a	
225b	
225c	
225d	
226	
227	

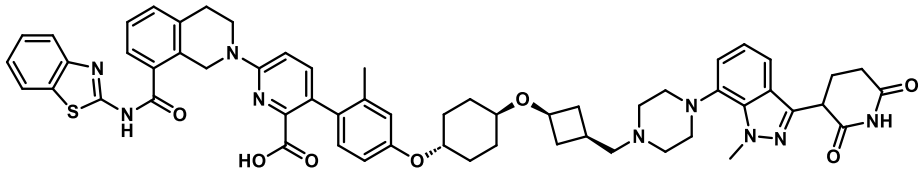
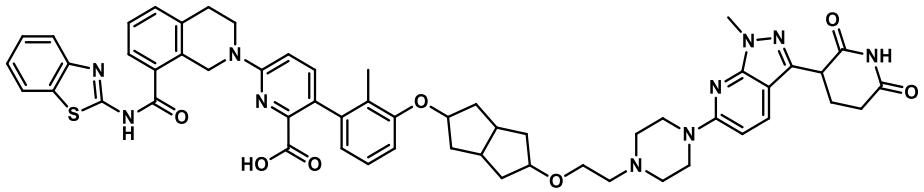
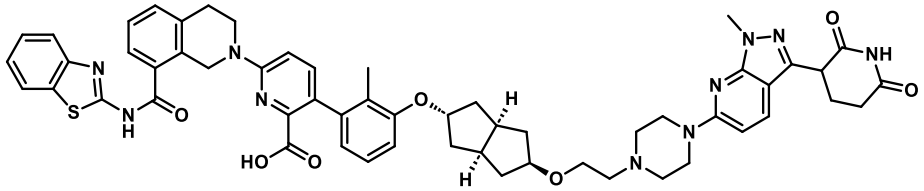
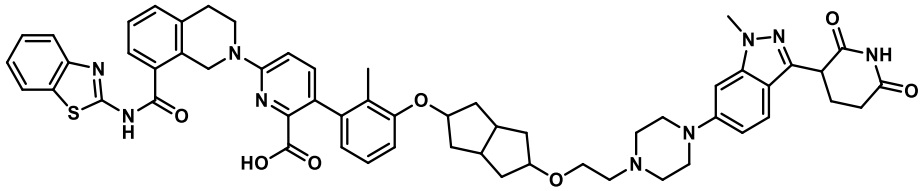
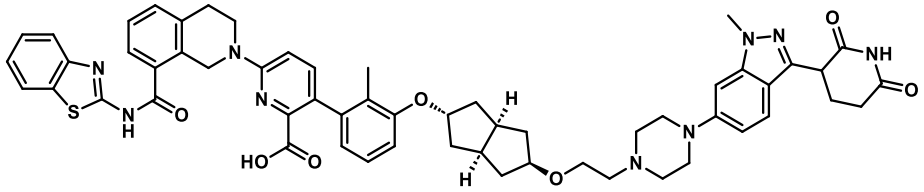
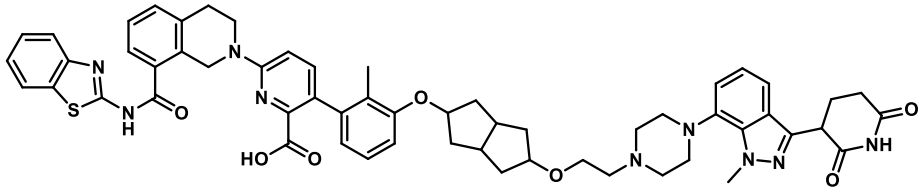
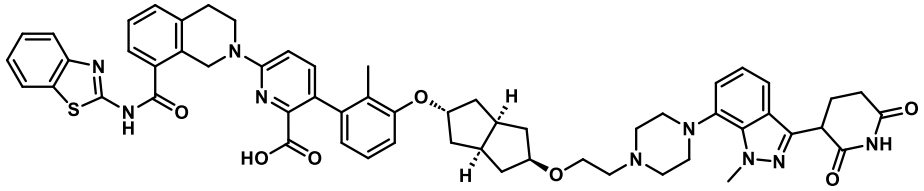
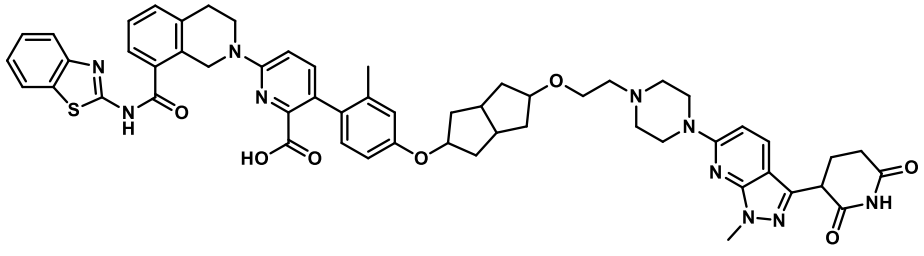
núm.	Estructura compuesta
228	
229	
230	
230a	
231	
231a	

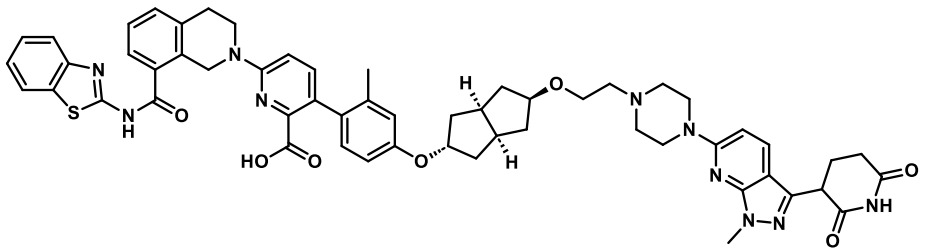
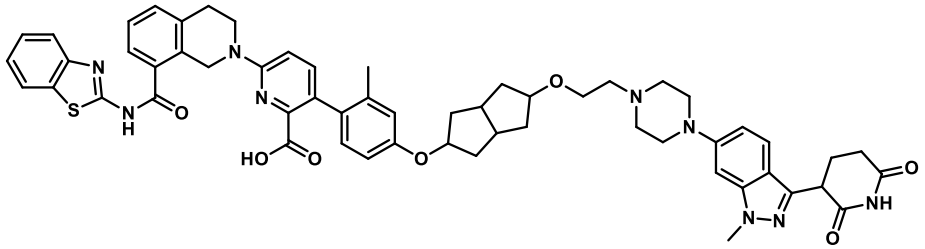
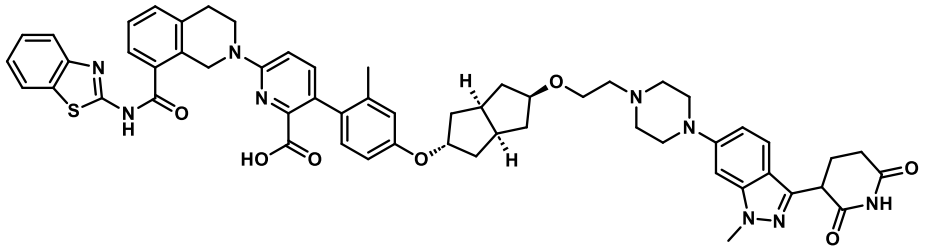
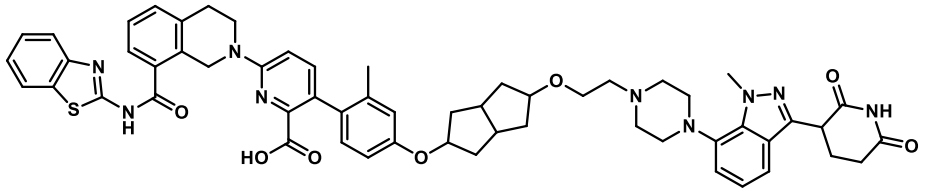
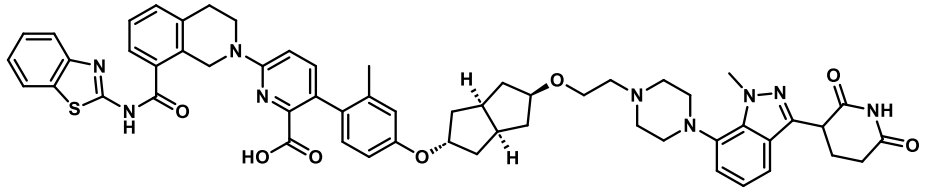
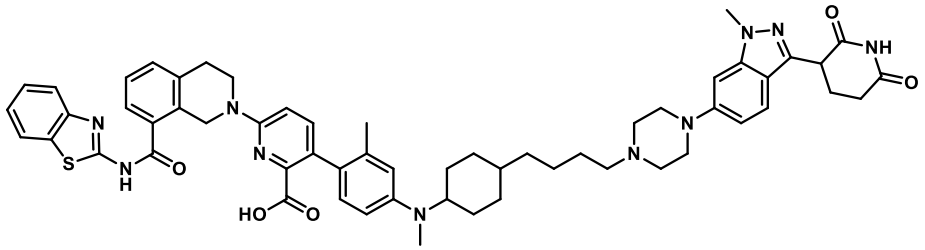
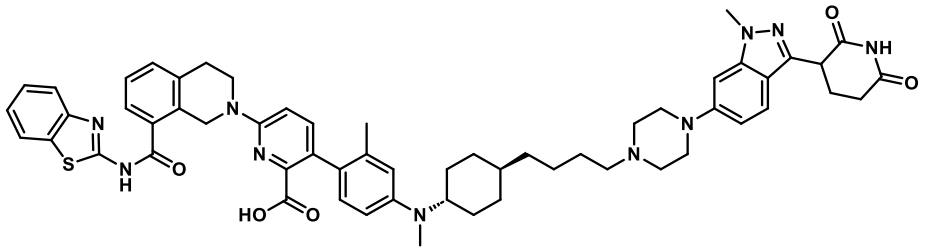
núm.	Estructura compuesta
231b	
232	
232a	
232b	
233	
233a	

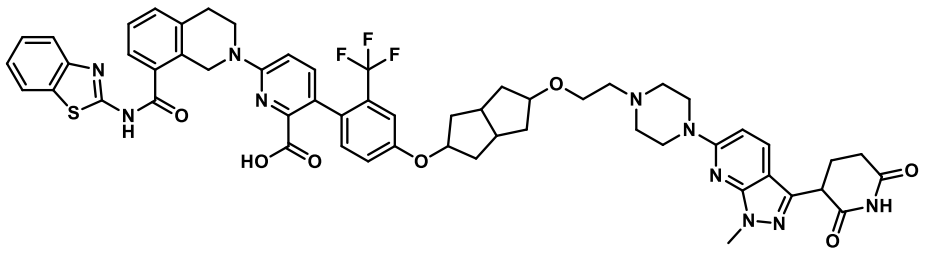
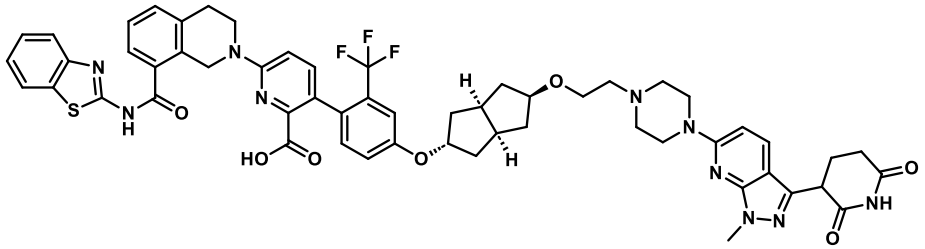
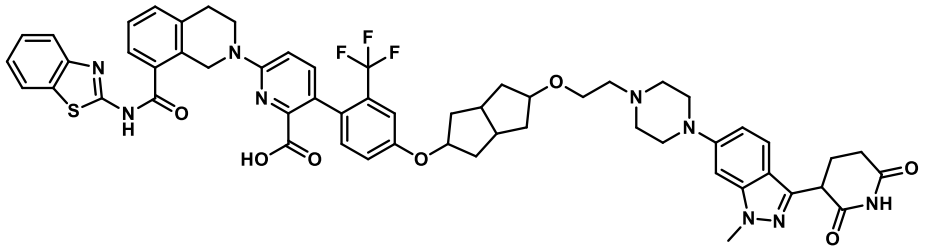
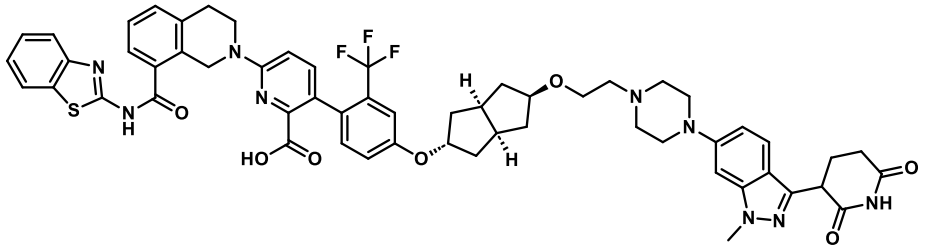
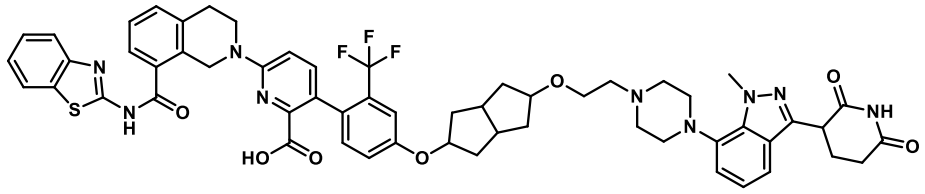
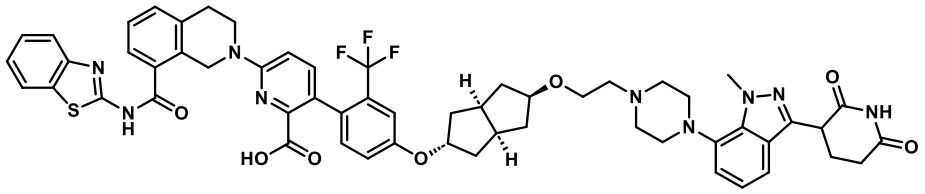
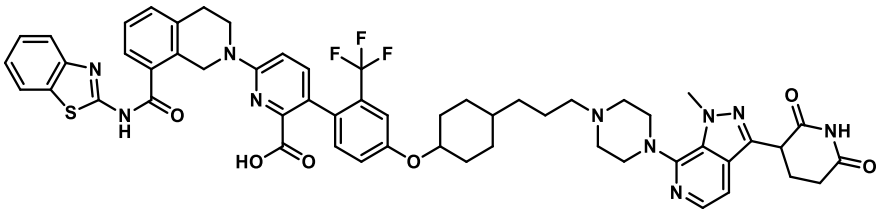
núm.	Estructura compuesta
234	
234a	
235	
235a	
236	
236a	

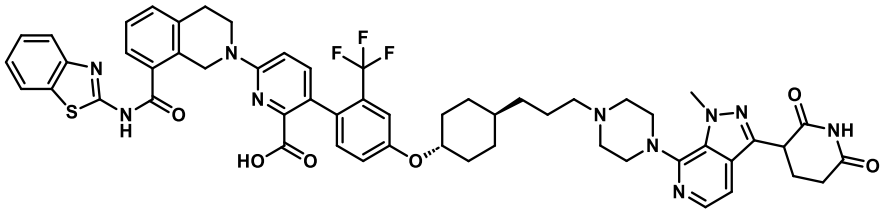
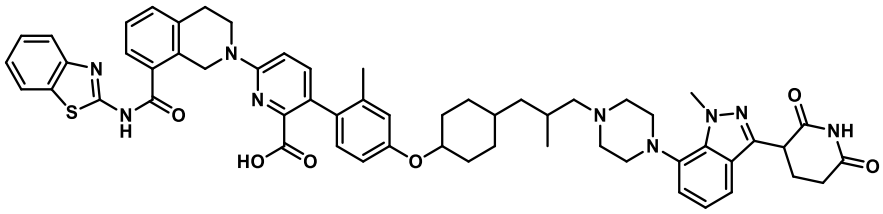
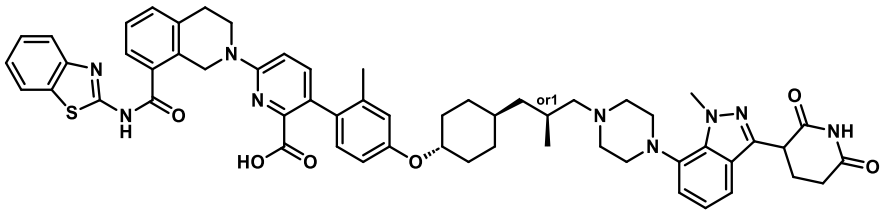
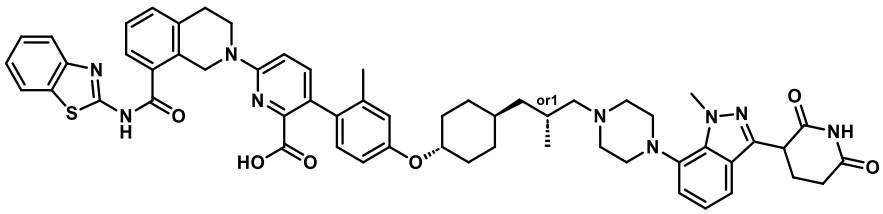
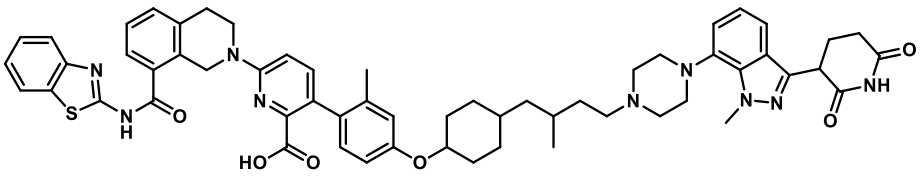
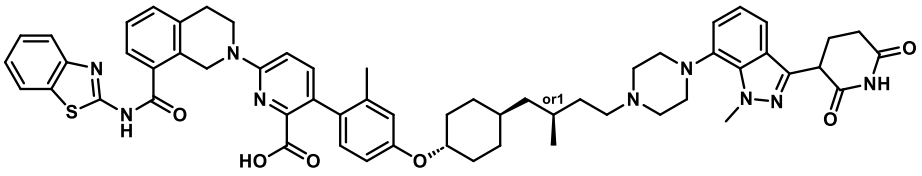
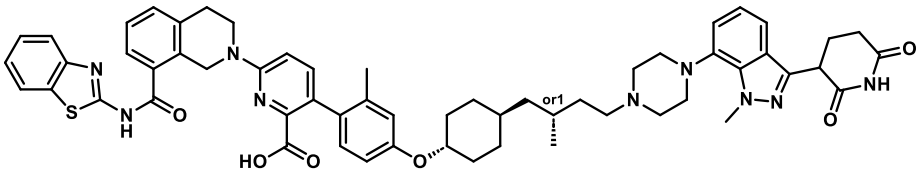
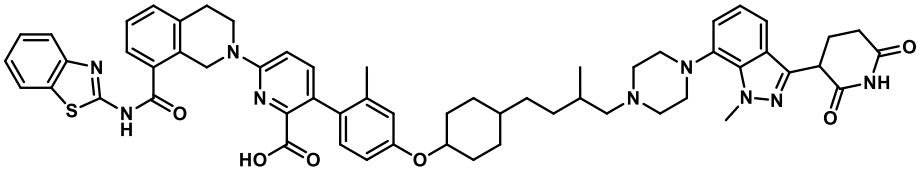
núm.	Estructura compuesta
237	
237a	
238	
238a	
239	
239a	
240	

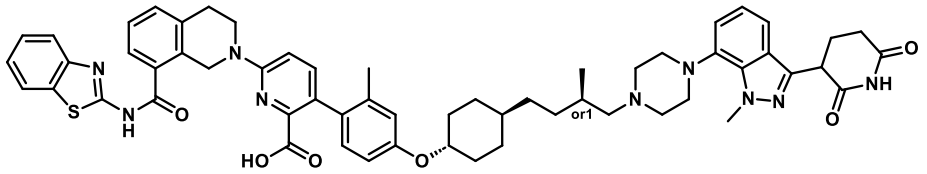
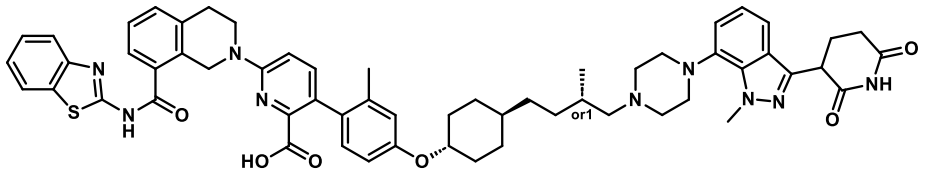
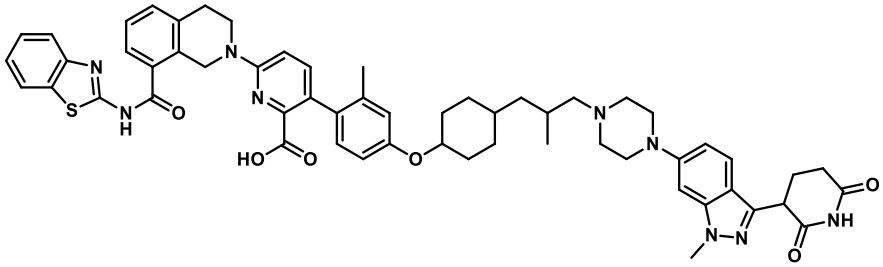
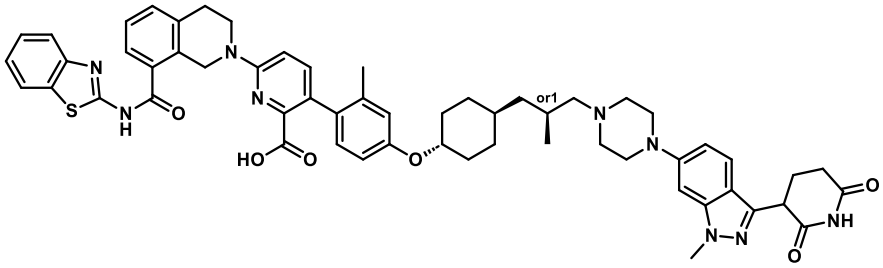
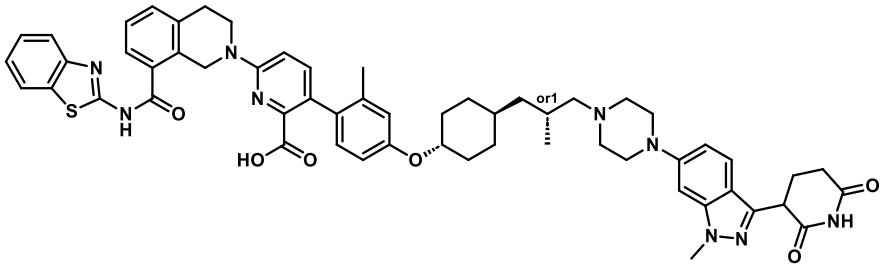
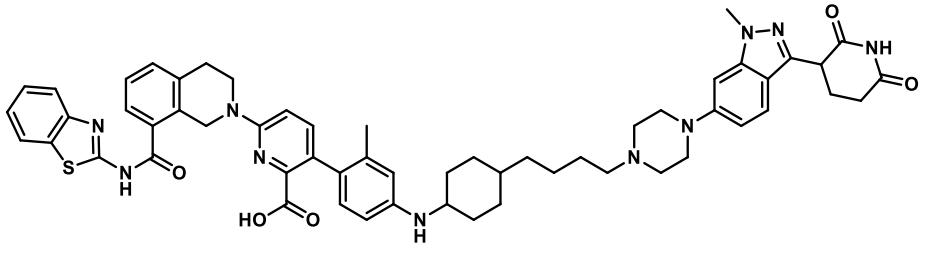
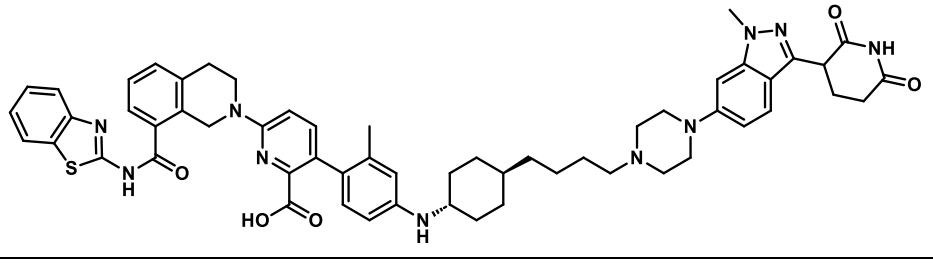
núm.	Estructura compuesta
240a	
241	
241a	
242	
242a	
242b	
243	
243a	

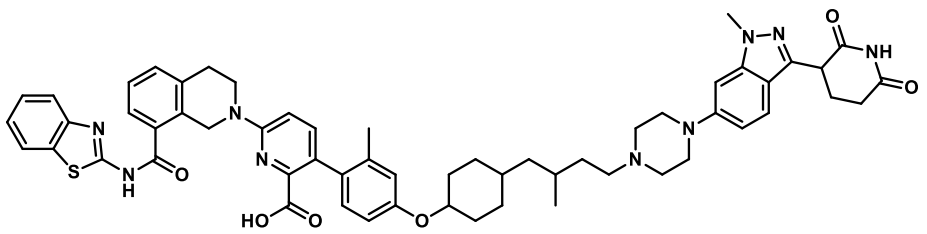
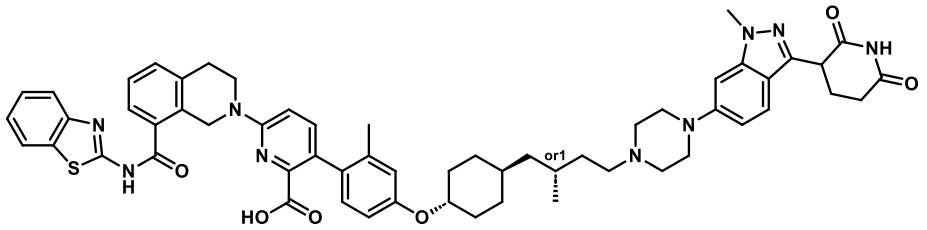
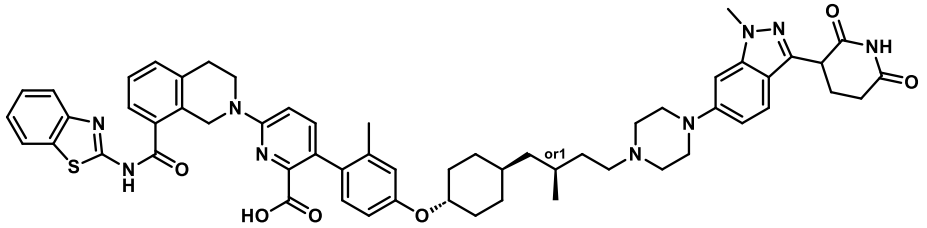
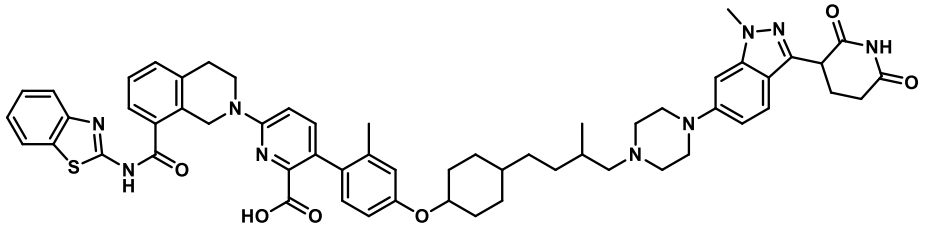
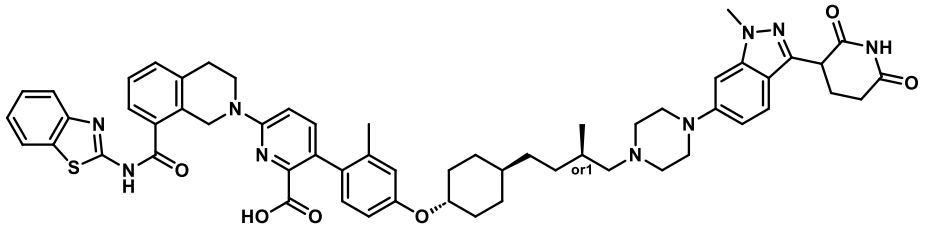
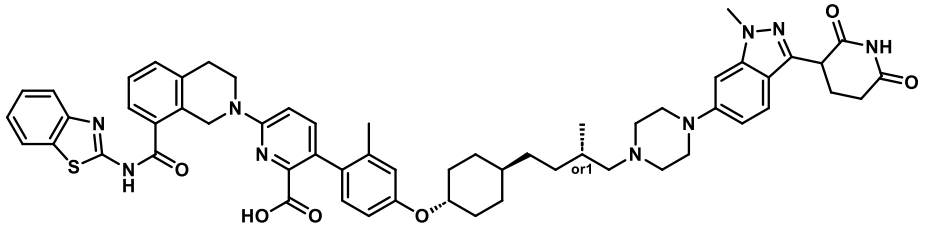
núm.	Estructura compuesta
243b	
244	
244a	
245	
245a	
246	
246a	
247	

núm.	Estructura compuesta
247a	
248	
248a	
249	
249a	
250	
250a	

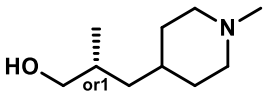
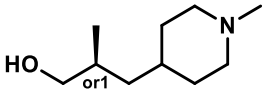
núm.	Estructura compuesta
251	
251a	
252	
252a	
253	
253a	
254	

núm.	Estructura compuesta
254a	
255	
255a	
255b	
256	
256a	
256b	
257	

núm.	Estructura compuesta
257a	
257b	
258	
258a	
258b	
259	
259a	

núm.	Estructura compuesta
260	
260a	
260b	
261	
261a	
261b	

Nota: para los compuestos en la **Tabla C1**, cuando un centro estereogénico se denota con "*or1*" en una fórmula estructural, se ha resuelto el centro estereogénico pero no se ha determinado la configuración en el centro

estereogénico. Por ejemplo, la estructura  representa (*R*)-2-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il) propan-1-ol o (S)-2-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il) propan-1-ol. Por ejemplo, la estructura  representa (*R*)-2-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il) propan-1-ol o (S)-2-metil-3-(1-metilpiperidin-4-il) propan-1-ol.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) se seleccionan del grupo que consiste en:

102a	Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico
104a	Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico
107a	ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico
121a	Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico
122a	ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*R*,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico.
129a	ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico;
129b	ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico
147a	Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico
148a	Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((3*R*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-

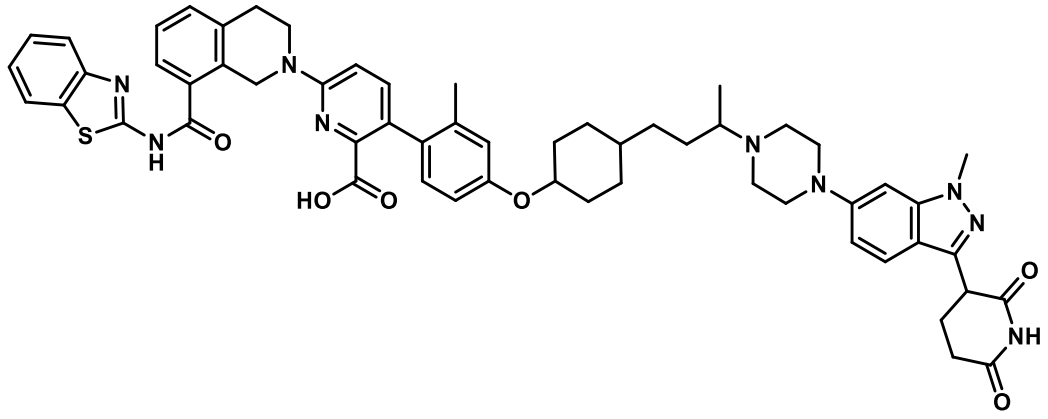
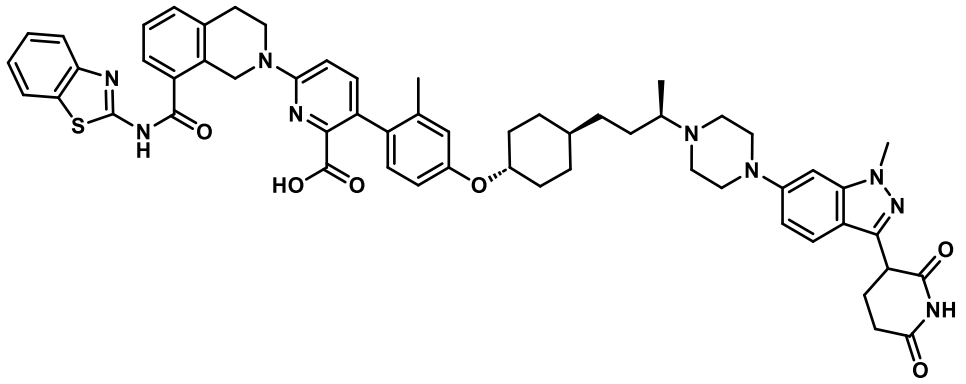
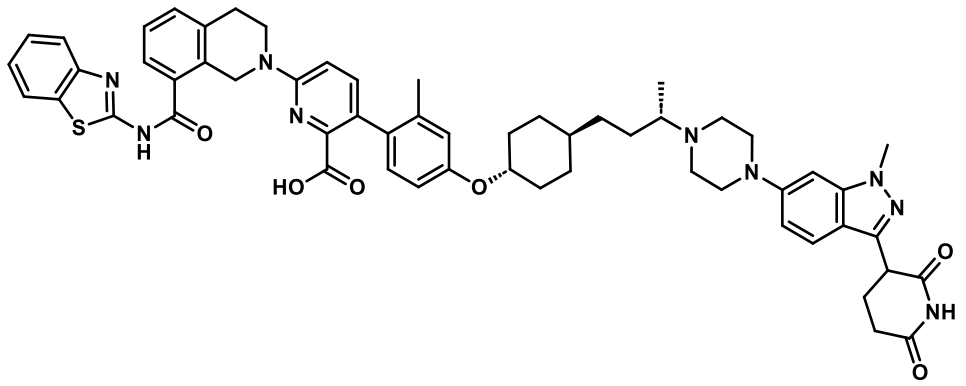
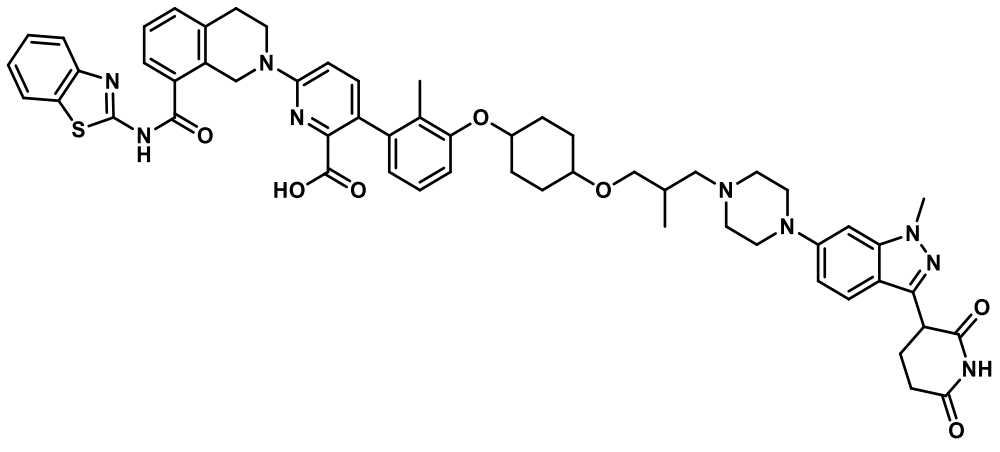
	1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico
148b	Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico
166a	Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico
181a	Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-7-fluoro-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico
191a	Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((2s,3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propil)octahidropentalen-2-il)oxi)-2-metilfenil)picolínico
198a	Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)perazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico
199a	Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico
201a	Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 204a)

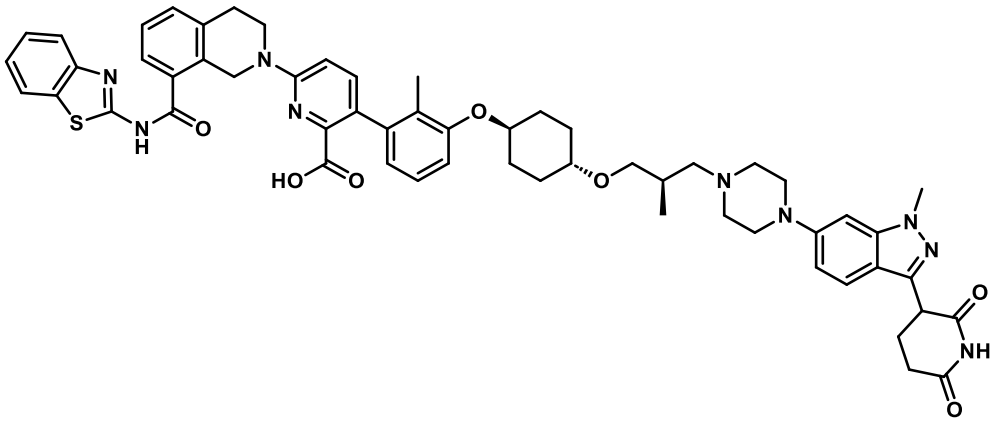
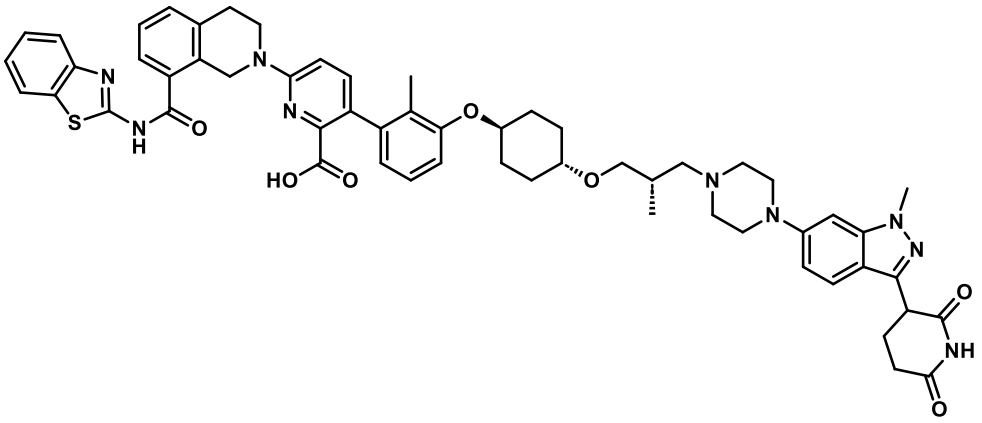
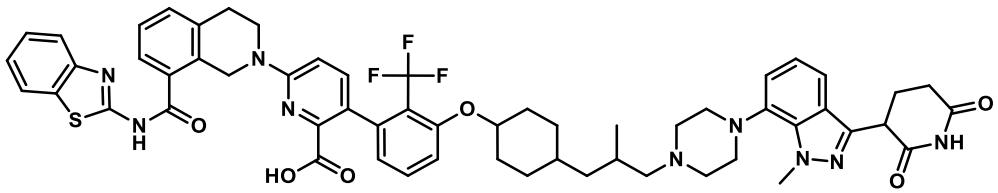
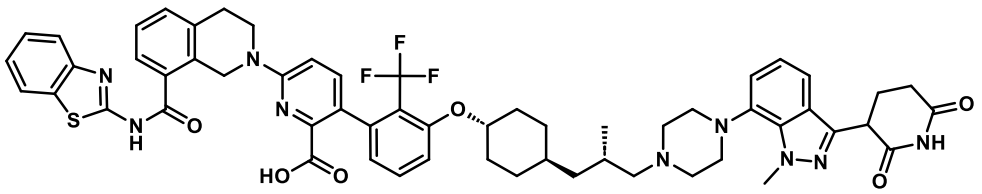
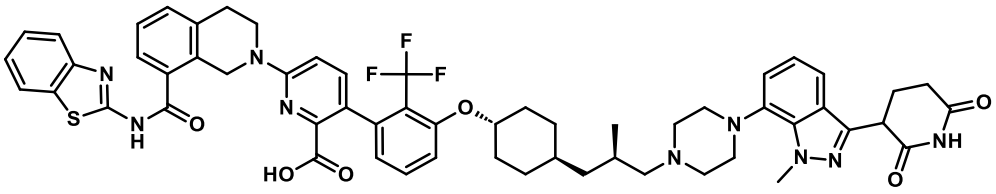
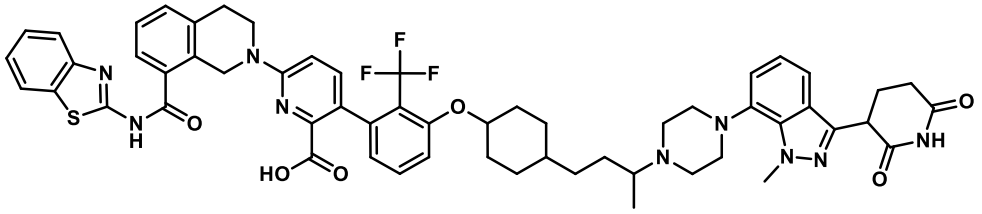
o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

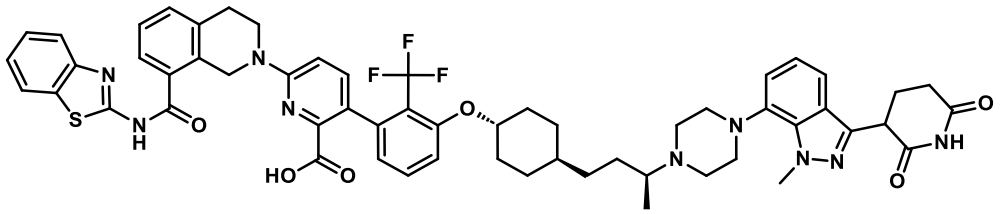
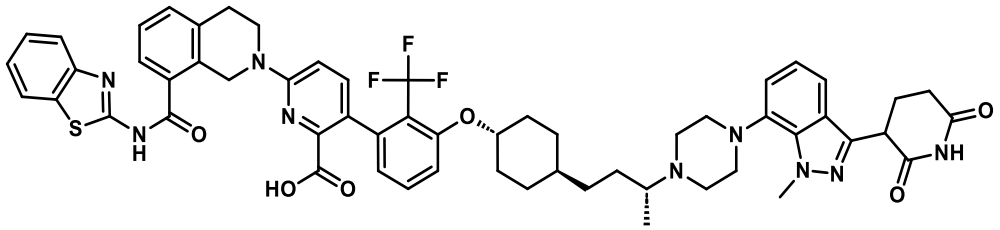
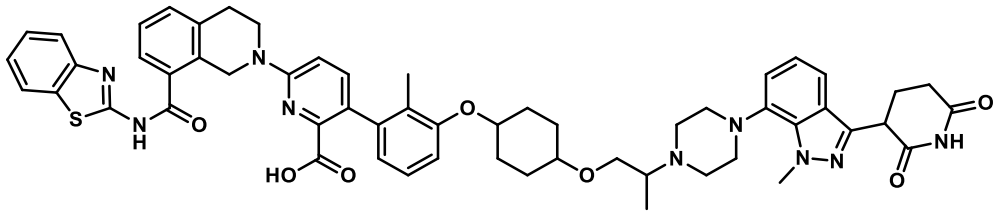
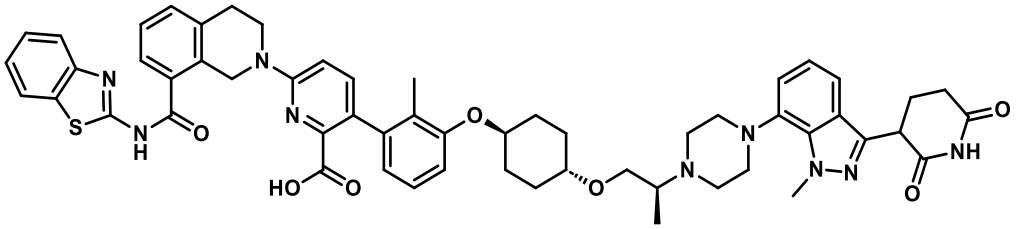
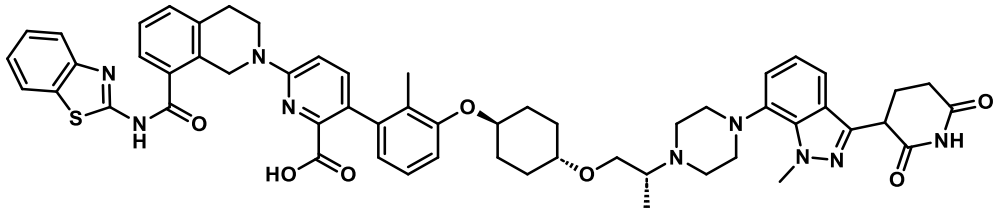
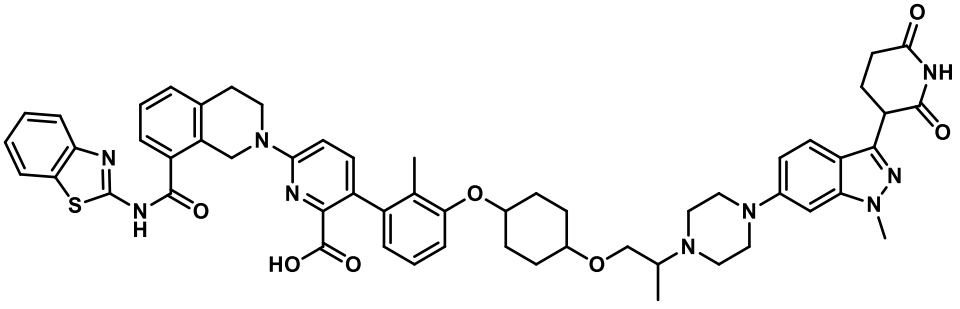
Ciertos ejemplos de la Fórmula (**I**) se sintetizaron usando métodos que implican la resolución de mezcla(s) estereoisomérica(s) (p. ej., separación SFC de estereoisómeros). En la **Tabla C1**, los centros estereogénicos resueltos en estos compuestos se etiquetan con las notaciones estereoquímicas potenciadas "*or1*" o "*or2*". En algunos casos, las resoluciones estereoisoméricas se realizaron durante la última etapa de la síntesis, proporcionando de esta manera los estereoisómeros individuales de los compuestos de la Fórmula (**I**). Alternativamente, en algunos otros casos, las resoluciones

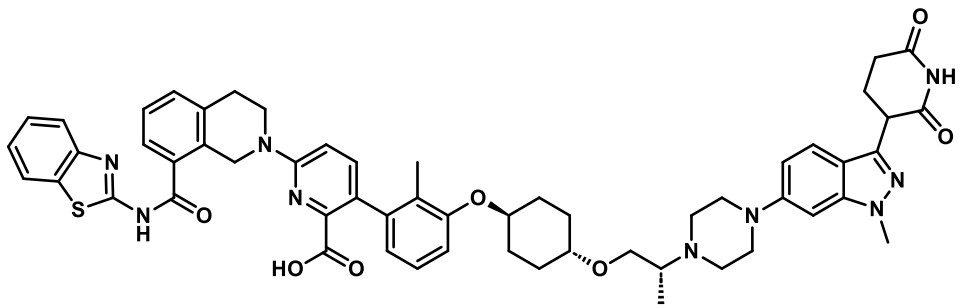
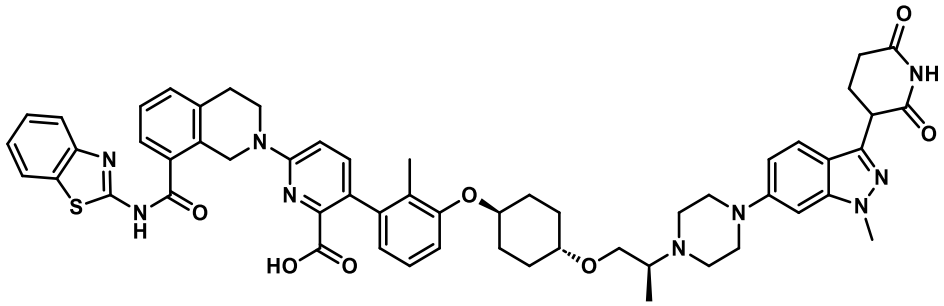
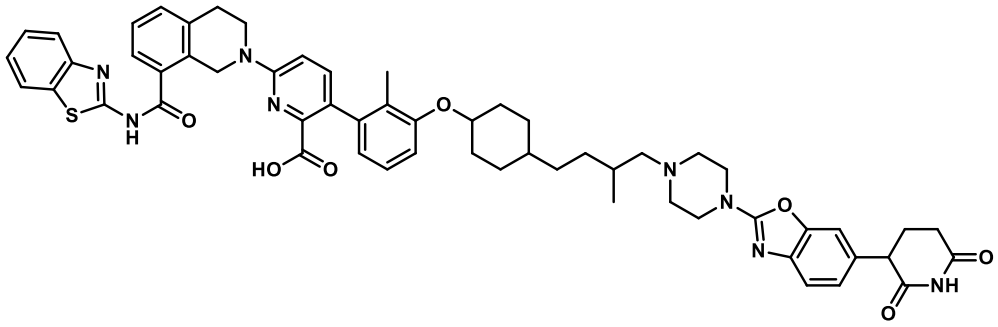
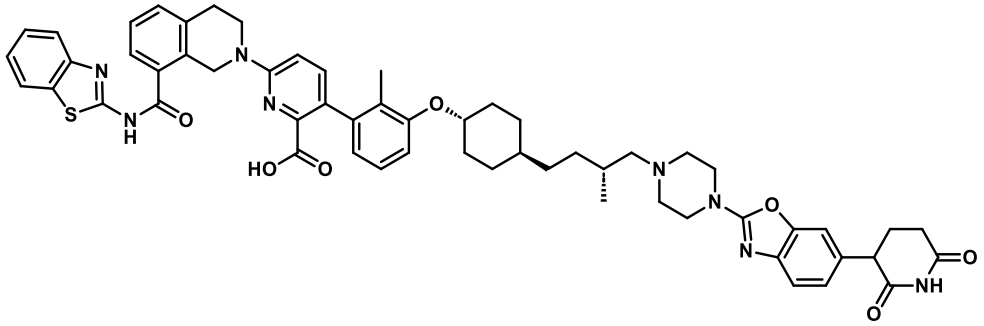
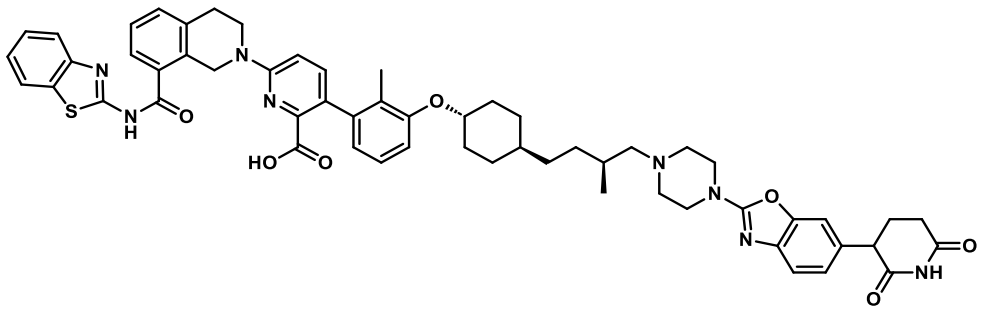
se realizaron sobre un material intermedio o de partida, en donde cada uno de los estereoisómeros constituyentes del intermedio o material de partida podría someterse por separado a las etapas posteriores de la síntesis para proporcionar los compuestos respectivos de la Fórmula (**I**) como estereoisómeros separados. Los métodos de resolución y correlación entre intermedios resueltos y compuestos de la Fórmula (**I**) se describen en los ejemplos de la presente descripción. Un experto en la técnica entendería que, bajo cualquier enfoque para la resolución estereoisomérica, se proporcionan estereoisómeros que tienen ambas configuraciones (*R*) - y (*S*) en un centro estereogénico resuelto. Ver la **Tabla C2,** en donde los compuestos de la **Tabla C1** cuyos estereoisómeros contienen las notaciones *or1* se proporcionan en forma no estereogénica, seguidos por los respectivos estereoisómeros que tienen las configuraciones *(R)-* y *(S)-*.

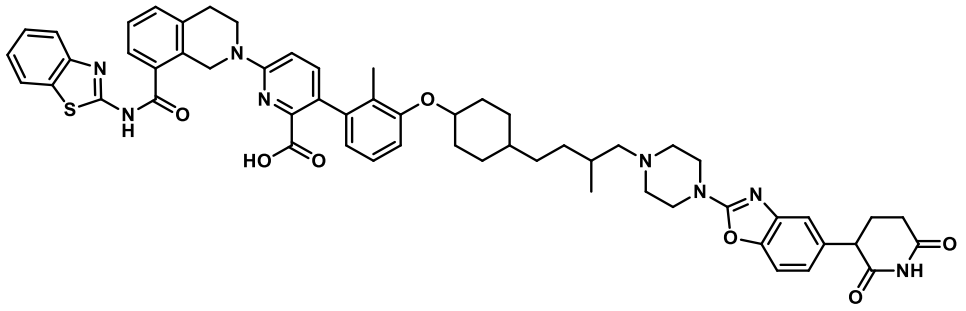
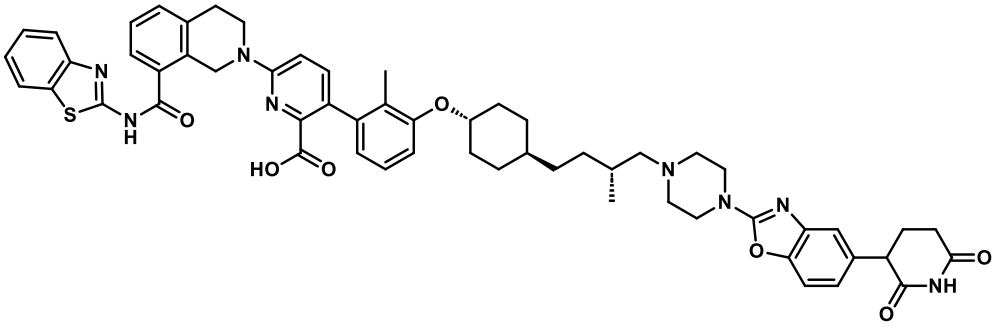
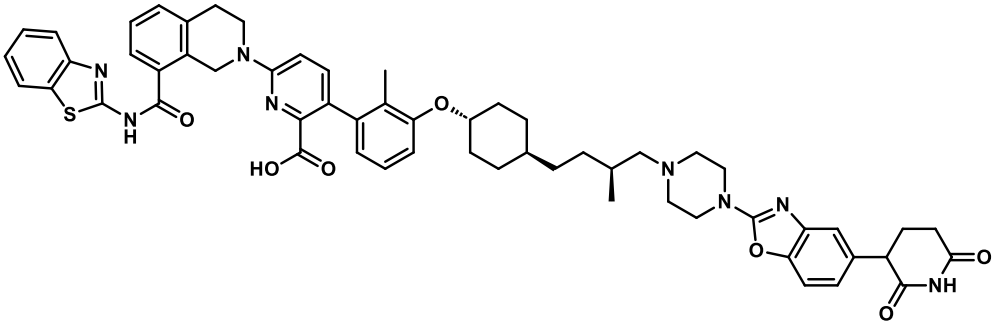
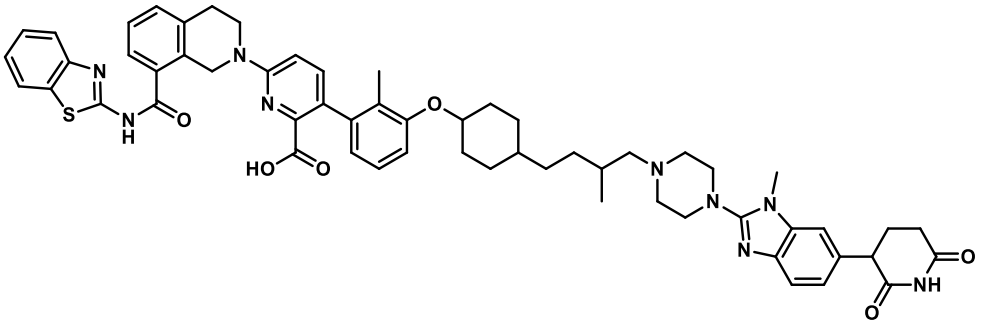
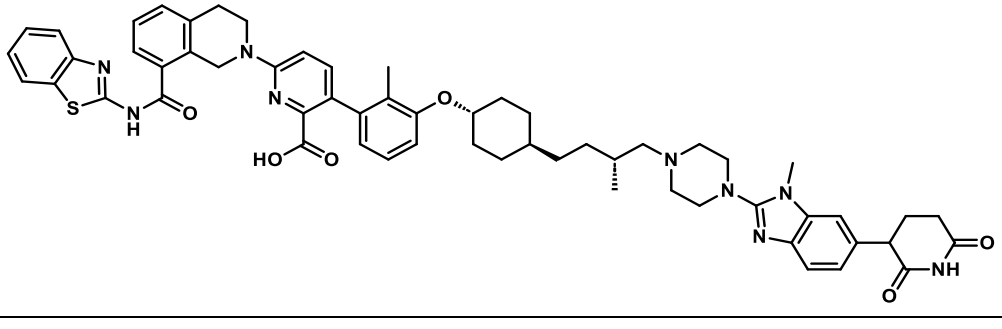
Tabla C2

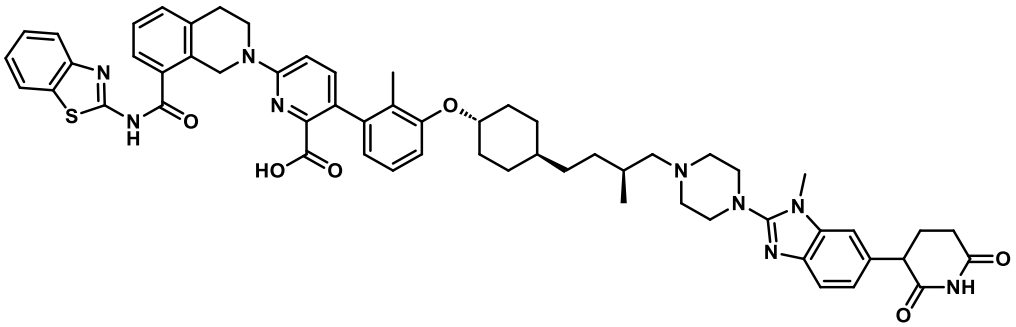
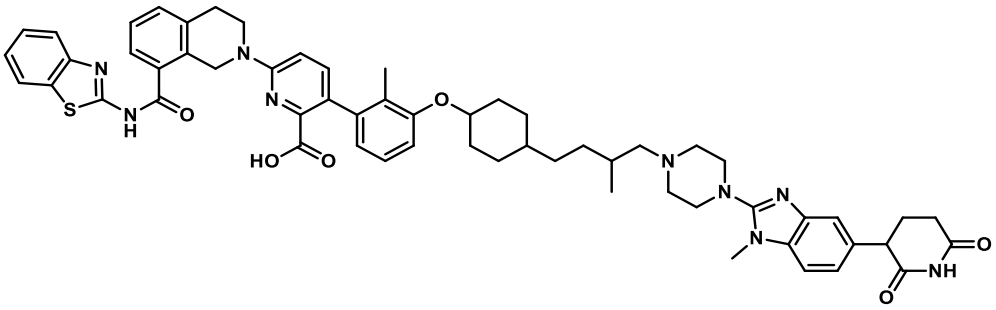
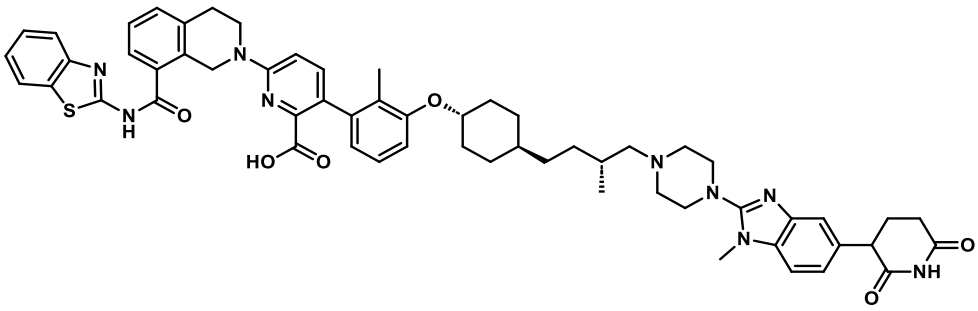
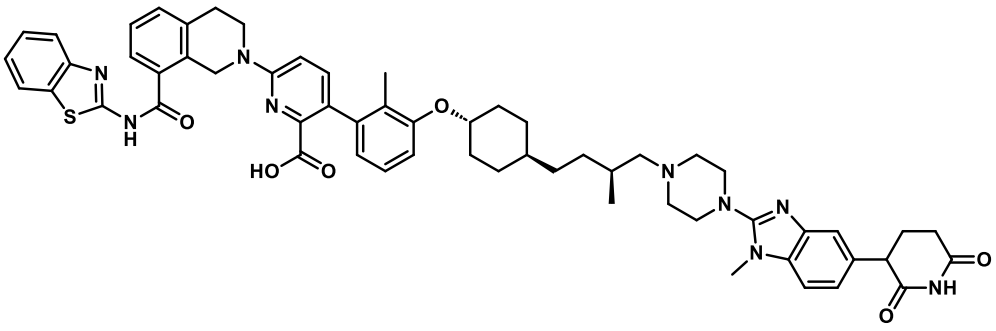
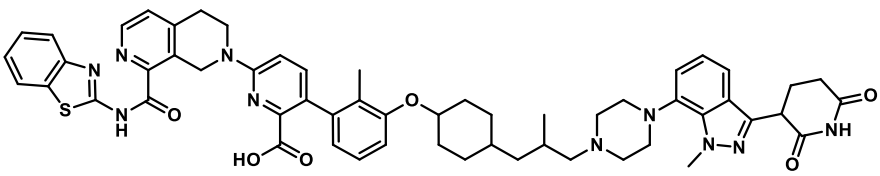
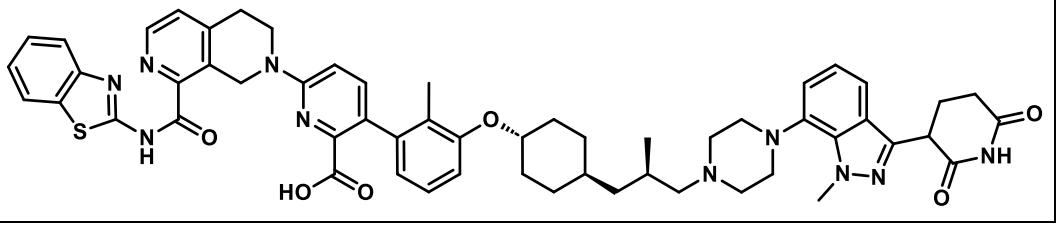
núm.	Estructura compuesta
125	
	
	
126	

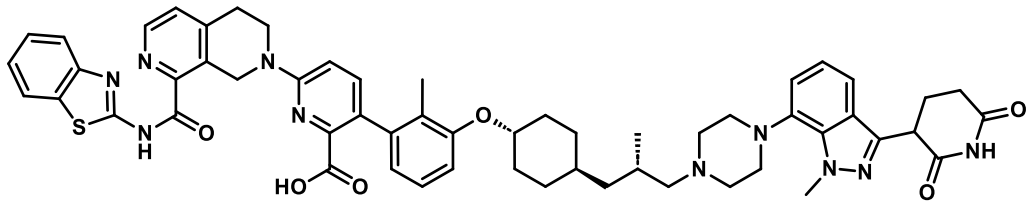
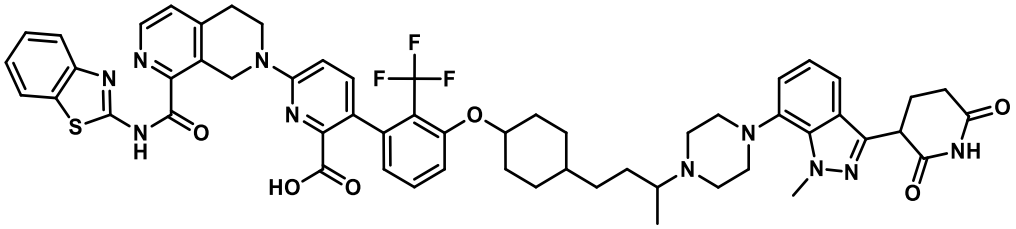
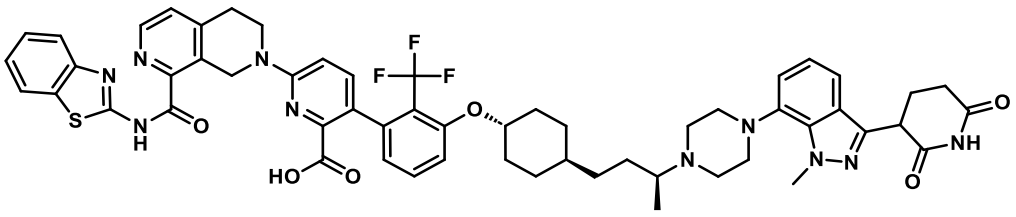
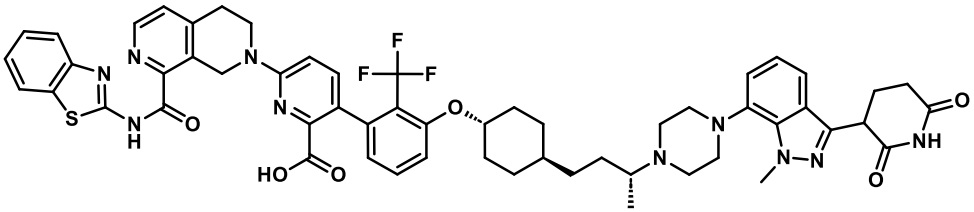
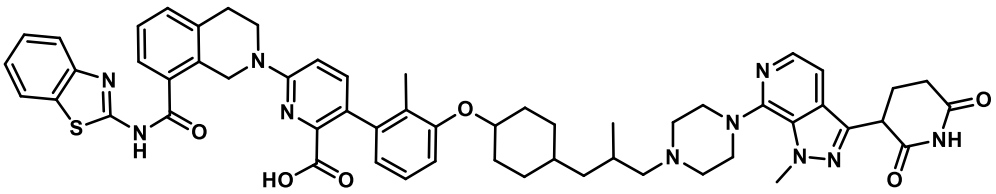
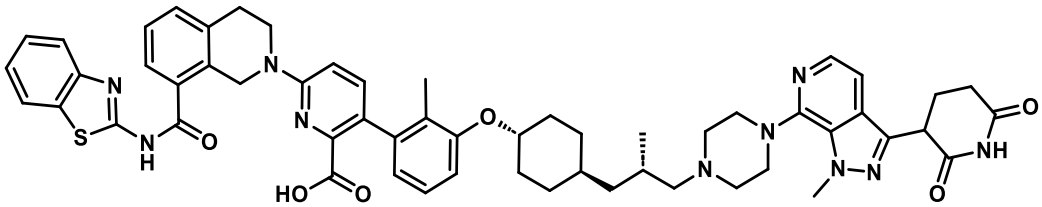
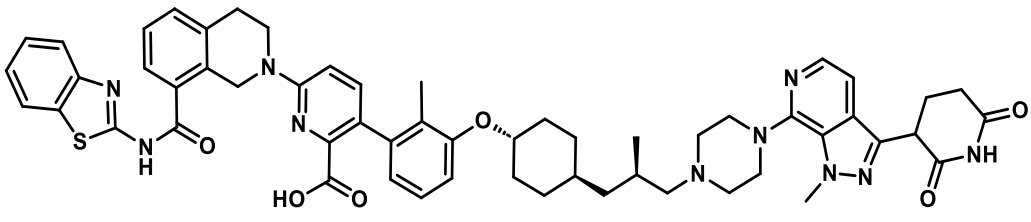
núm.	Estructura compuesta
	
	
128	
	
	
129	

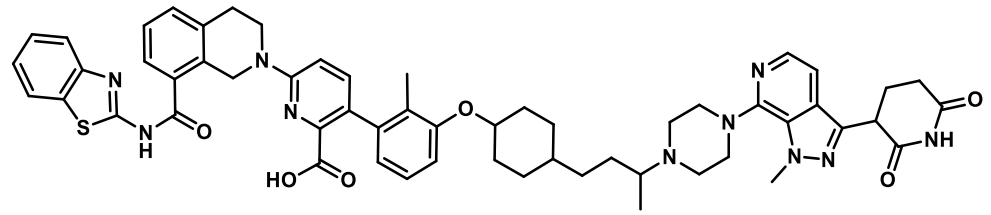
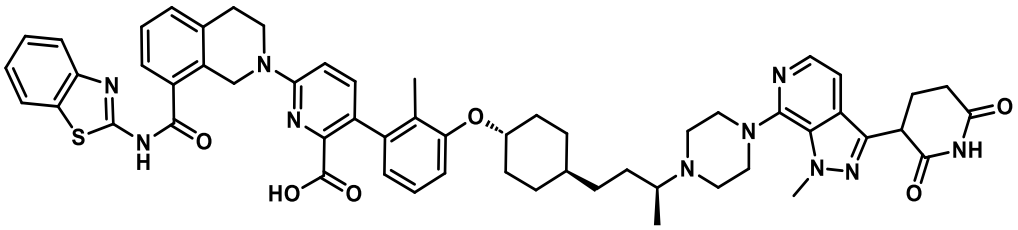
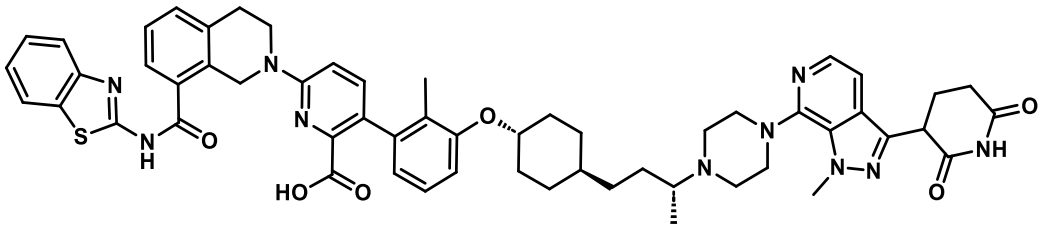
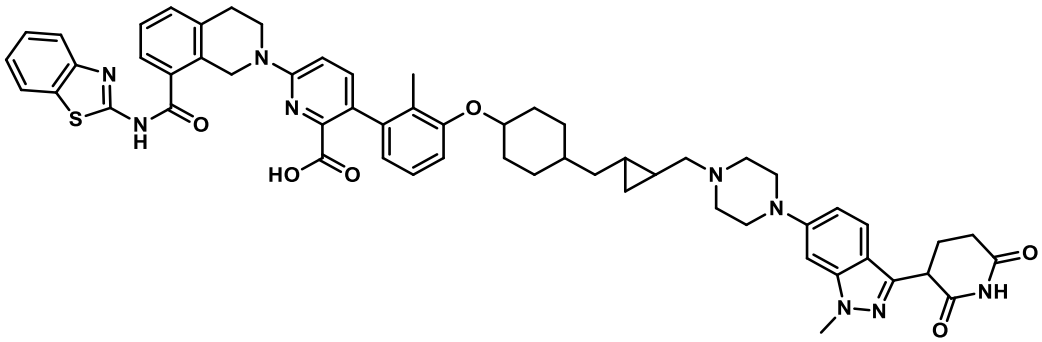
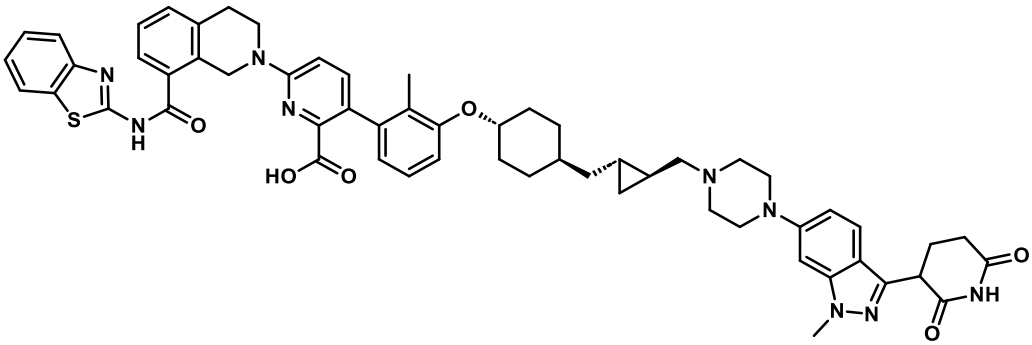
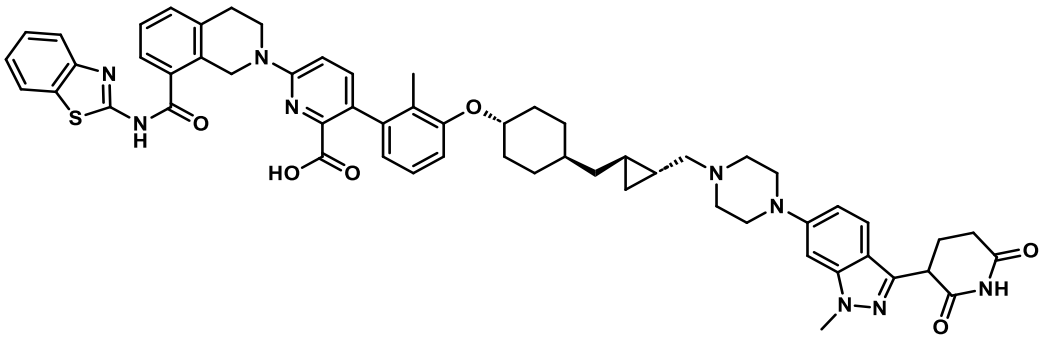
núm.	Estructura compuesta
	
	
130	
	
	
131	

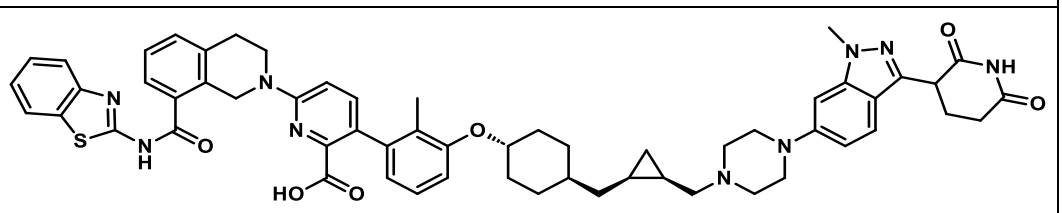
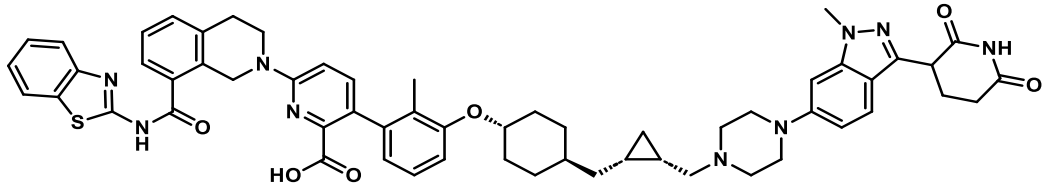
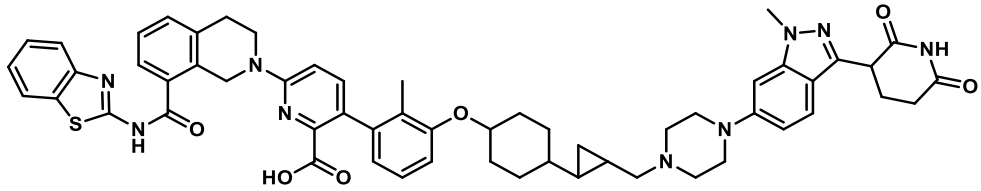
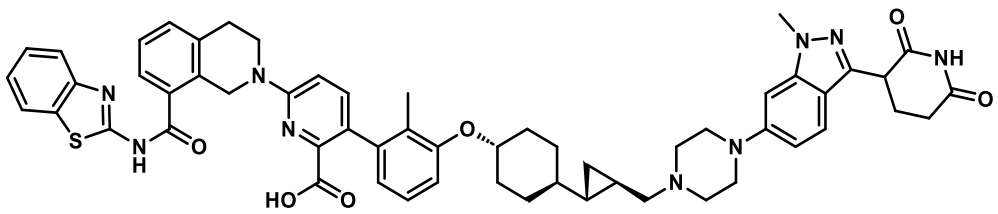
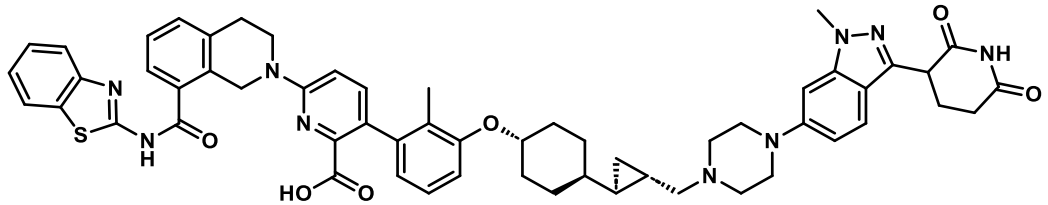
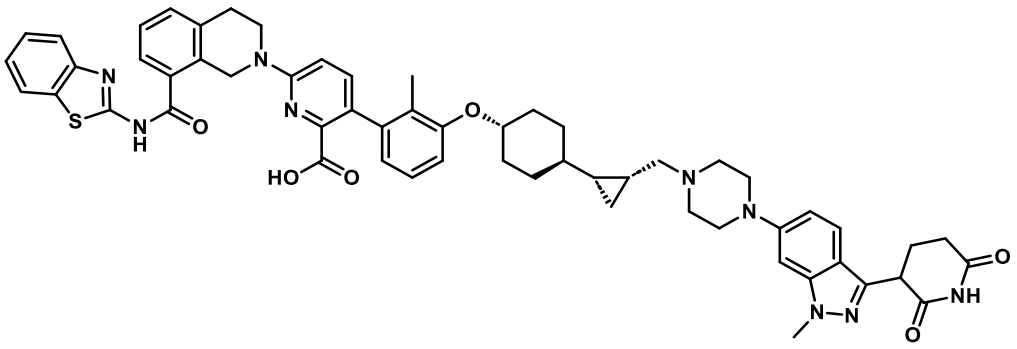
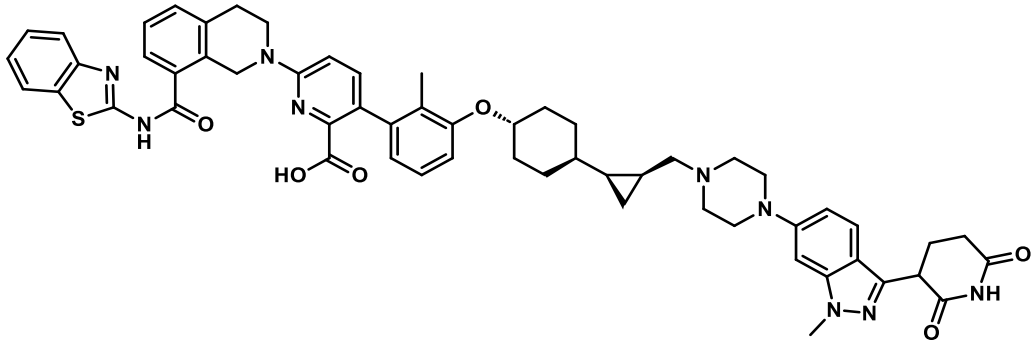
núm.	Estructura compuesta
	
	
143	
	
	

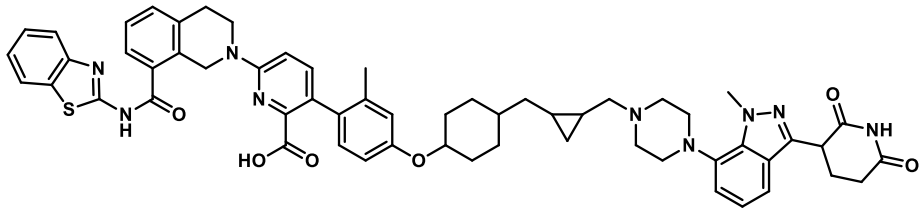
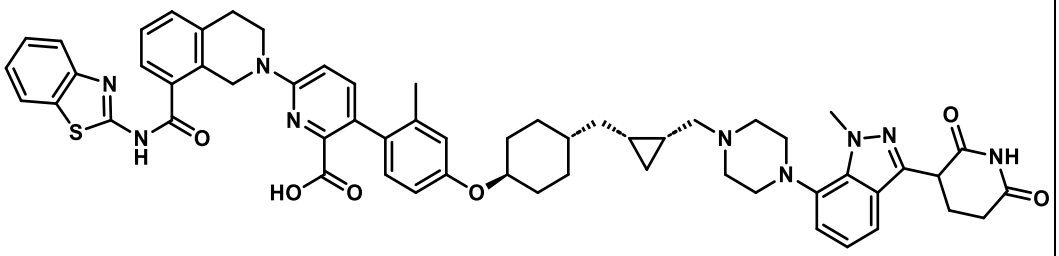
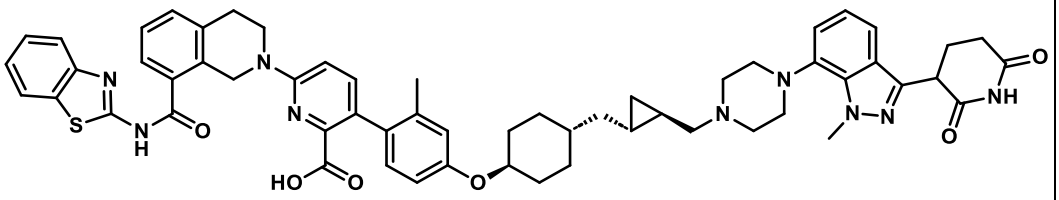
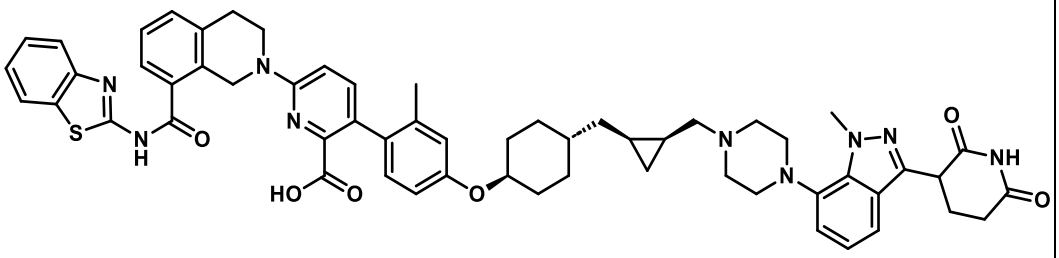
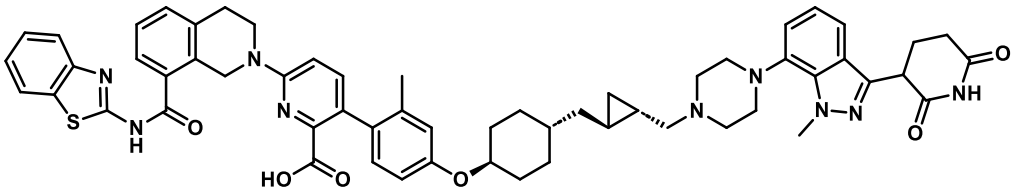
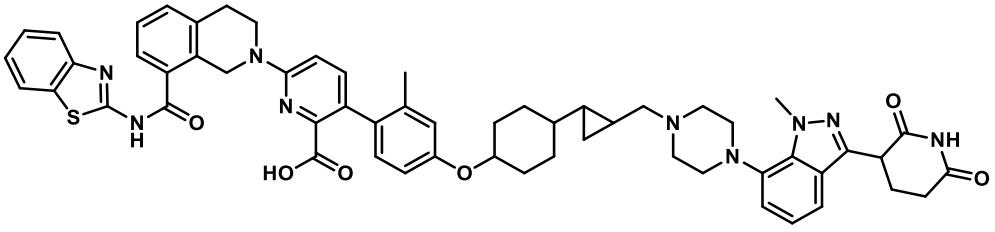
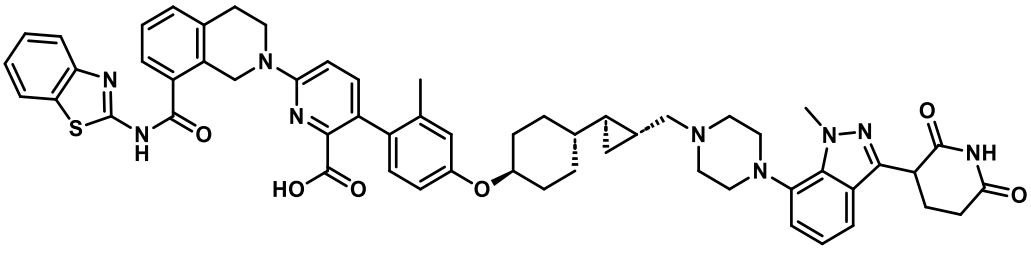
núm.	Estructura compuesta
144	
	
	
148	
	

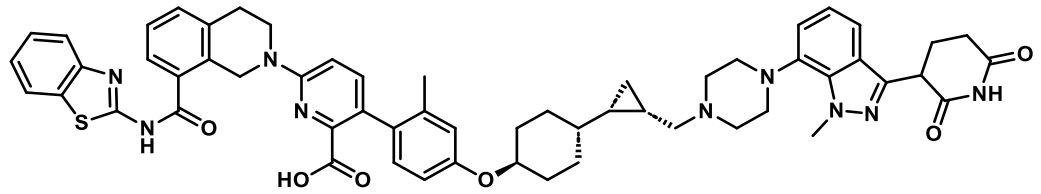
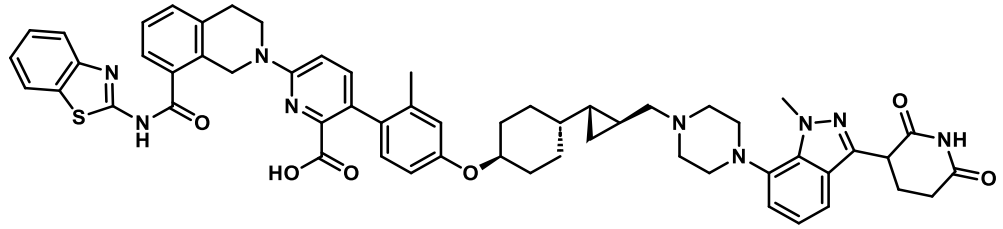
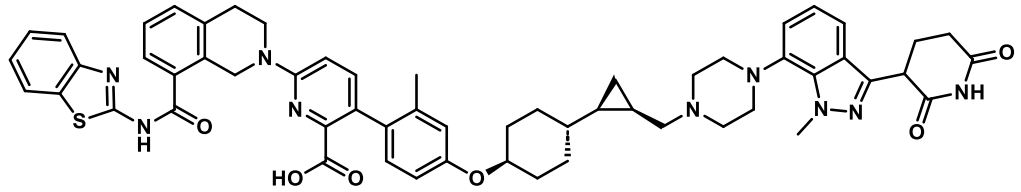
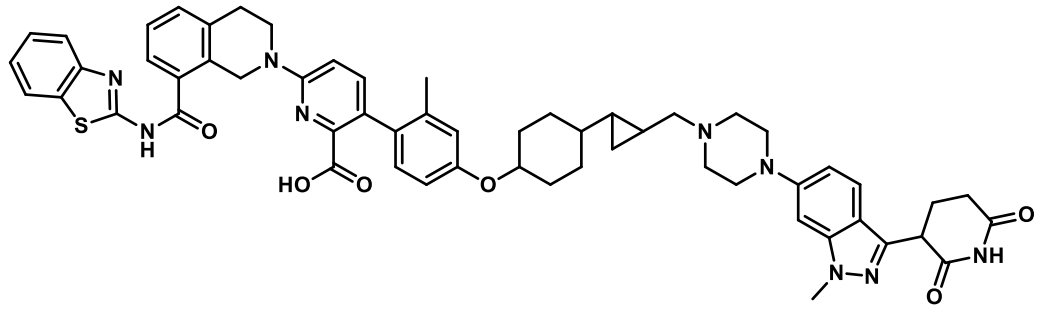
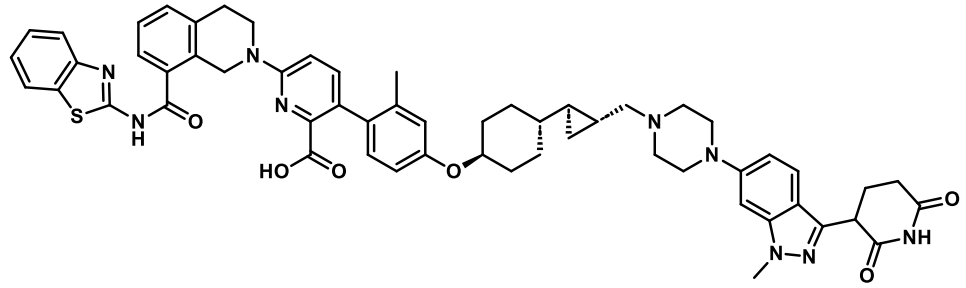
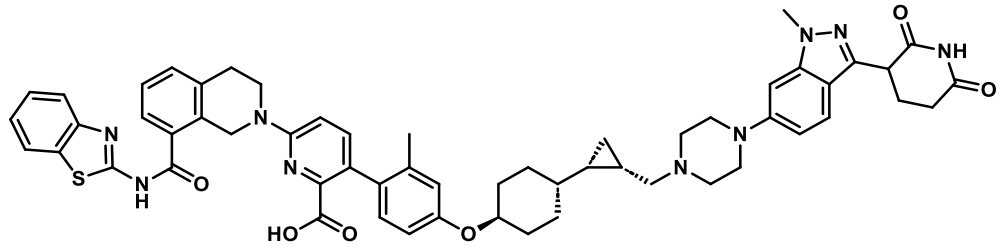
núm.	Estructura compuesta
	
149	
	
	
195	
	

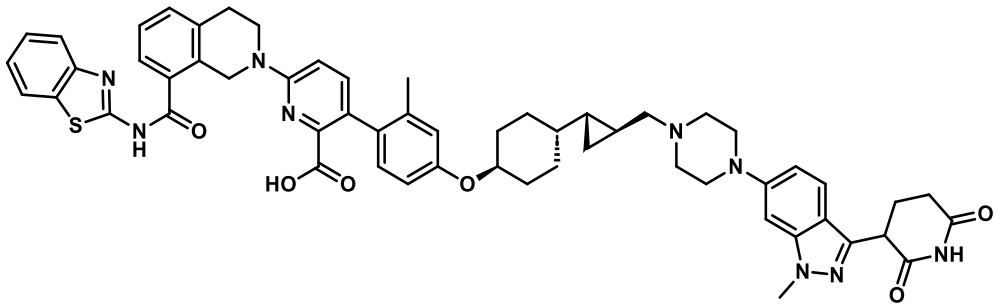
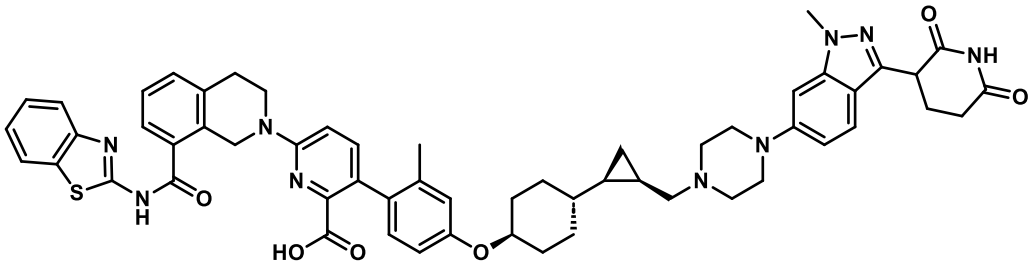
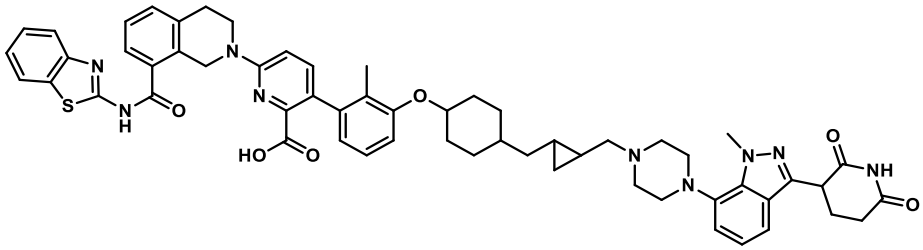
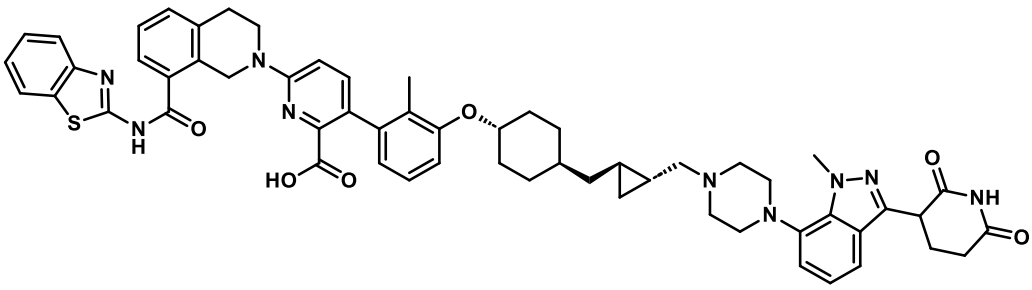
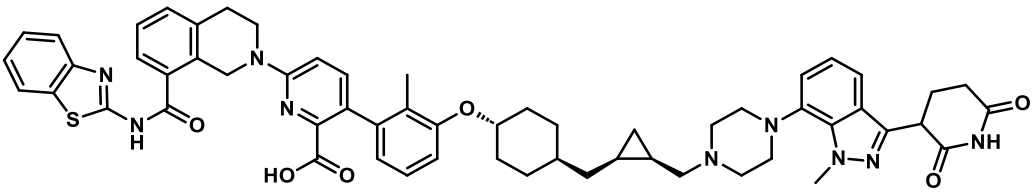
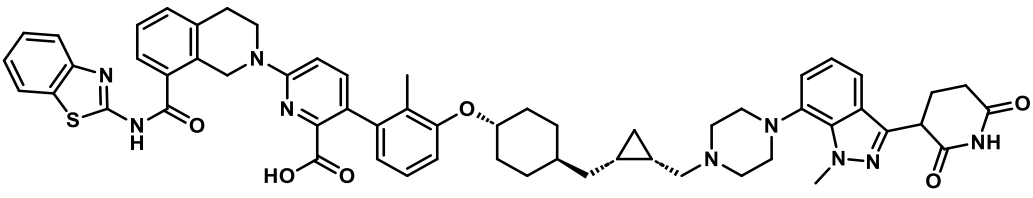
núm.	Estructura compuesta
	
197	
	
	
211	
	
	

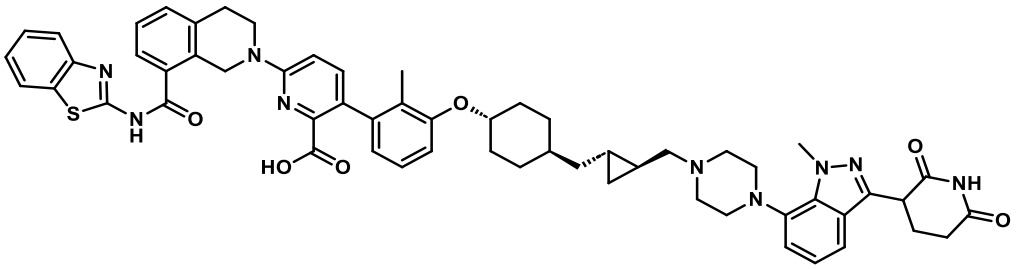
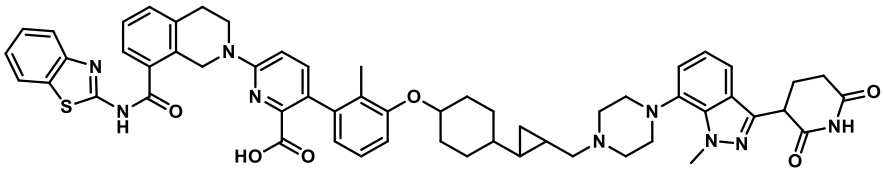
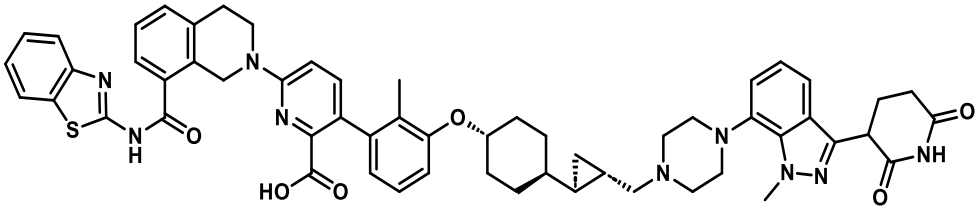
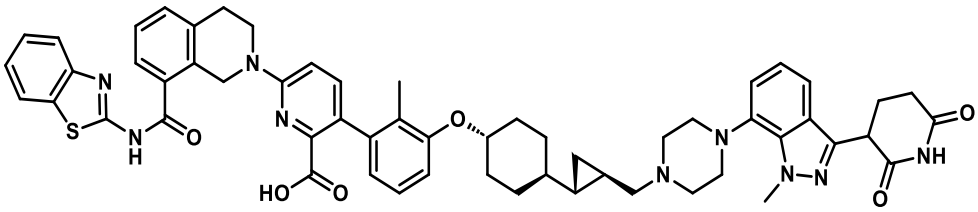
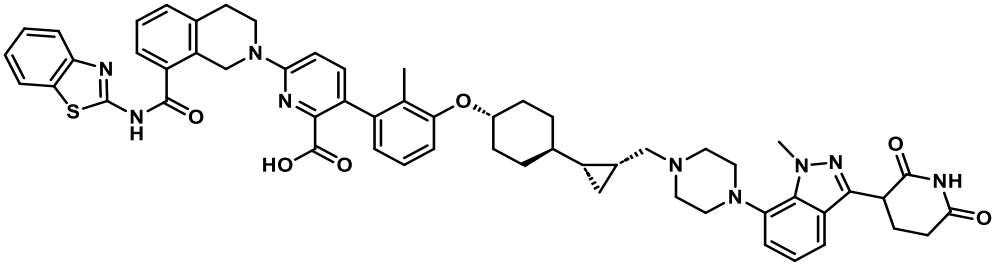
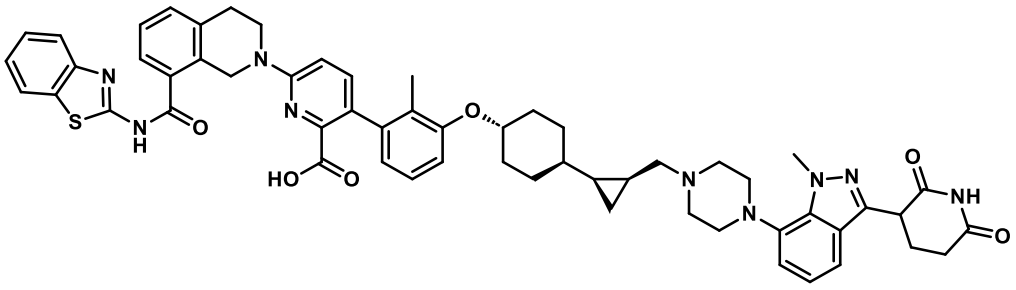
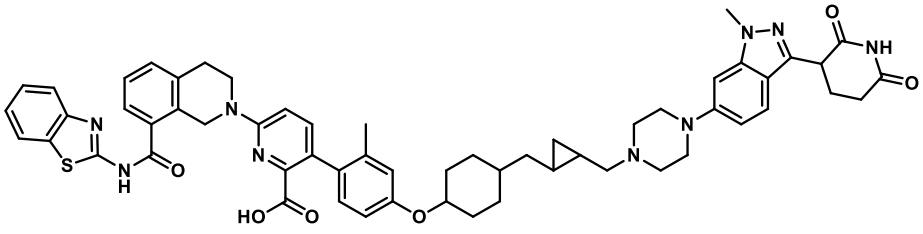
núm.	Estructura compuesta
212	
	
	
218	
	
	

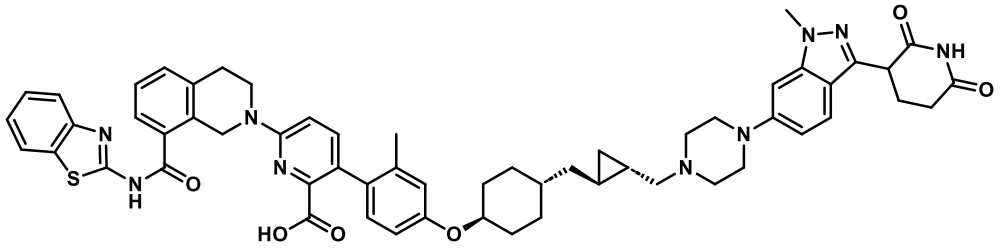
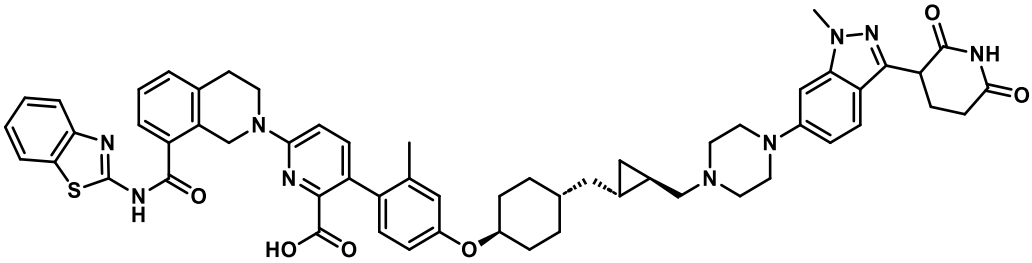
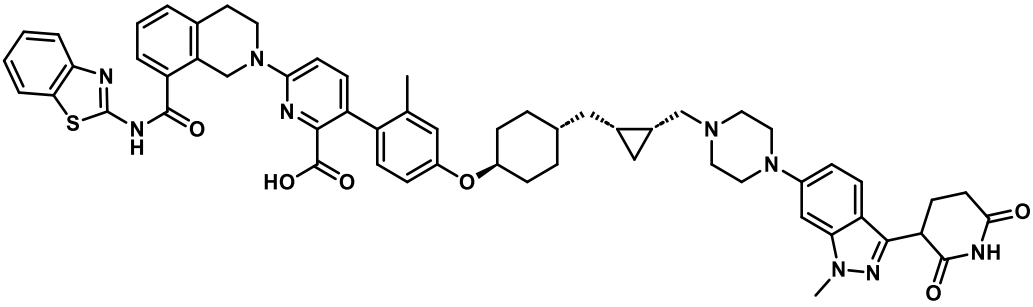
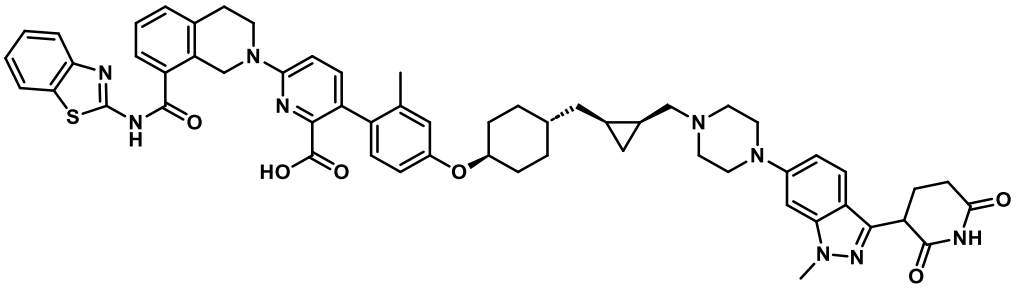
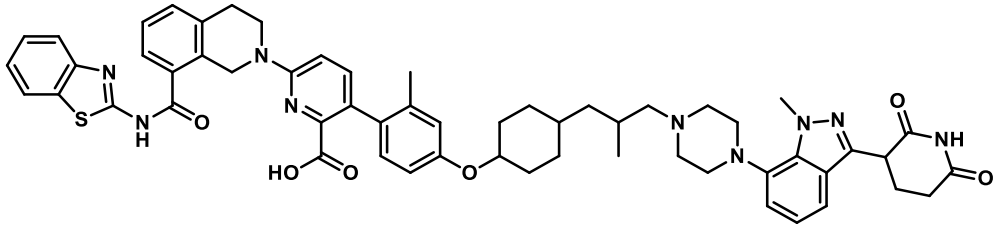
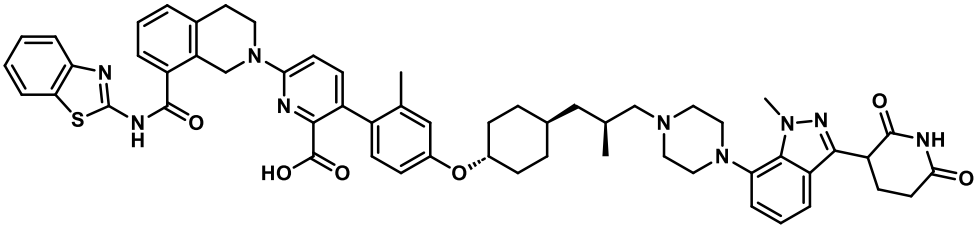
núm.	Estructura compuesta
	
	
219	
	
	
	
	

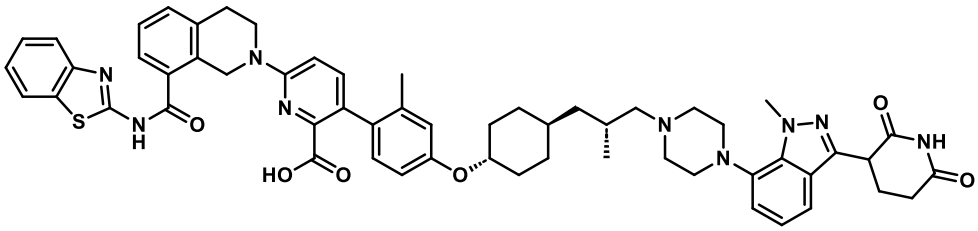
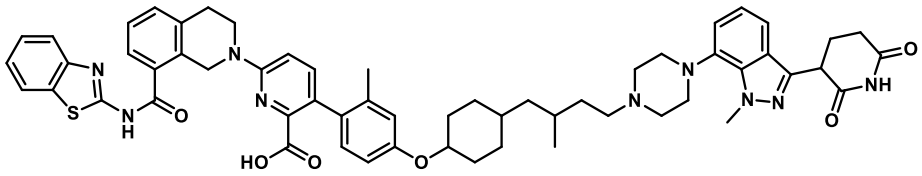
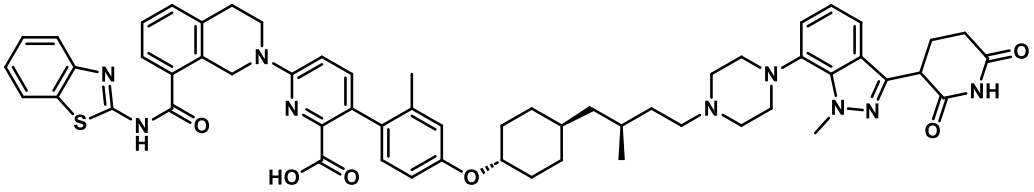
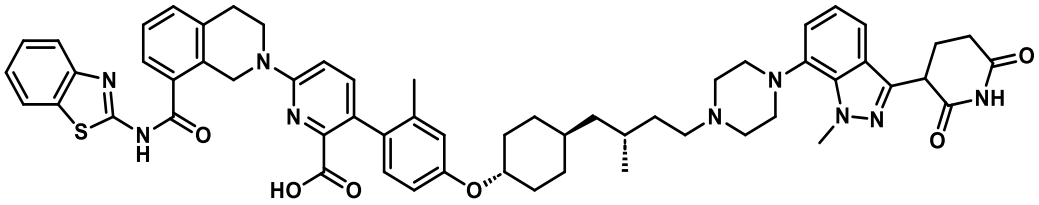
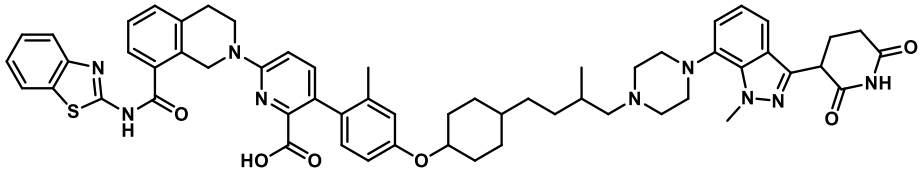
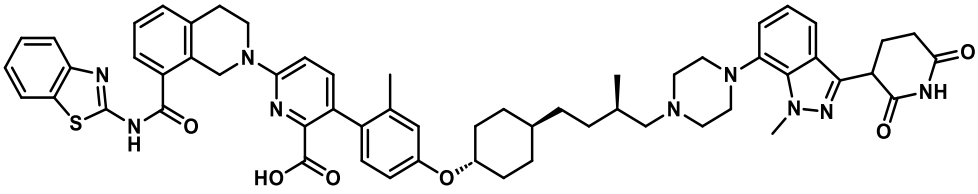
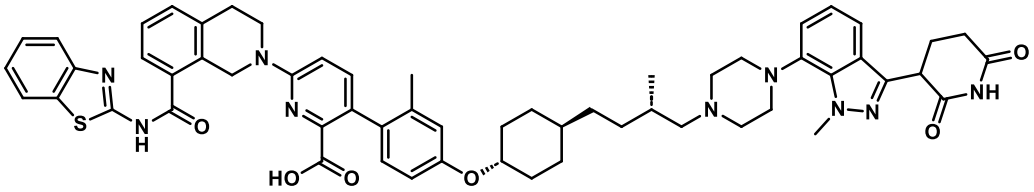
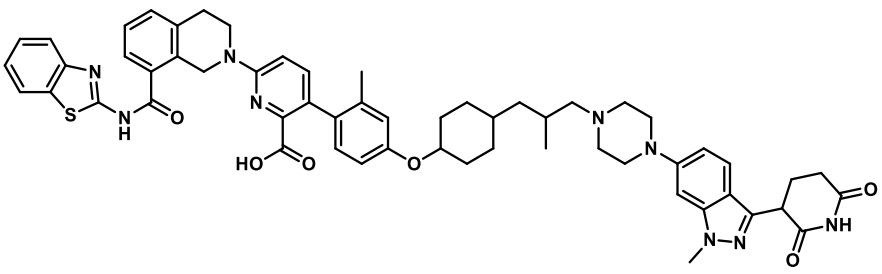
núm.	Estructura compuesta
220	
	
	
	
	
221	
	

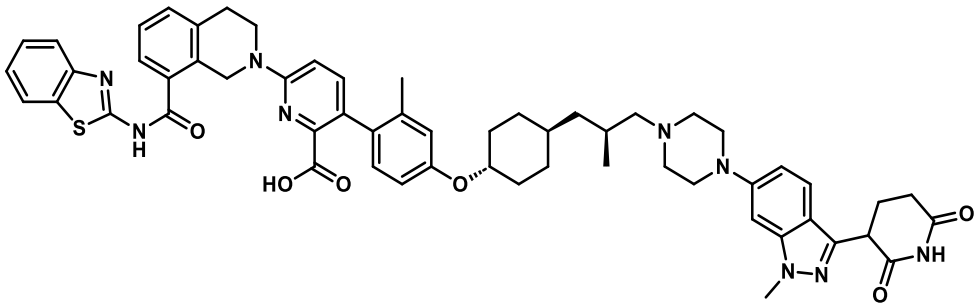
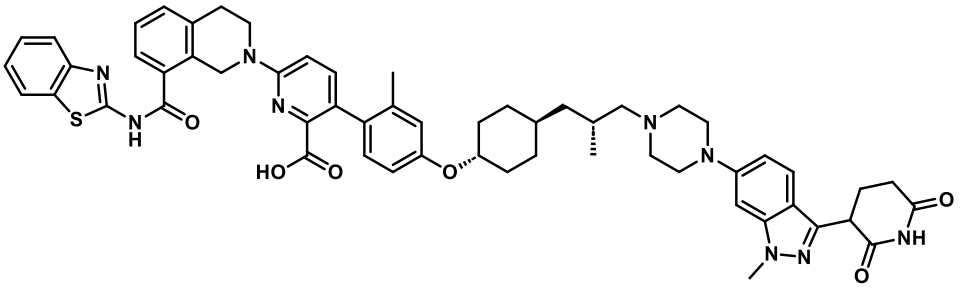
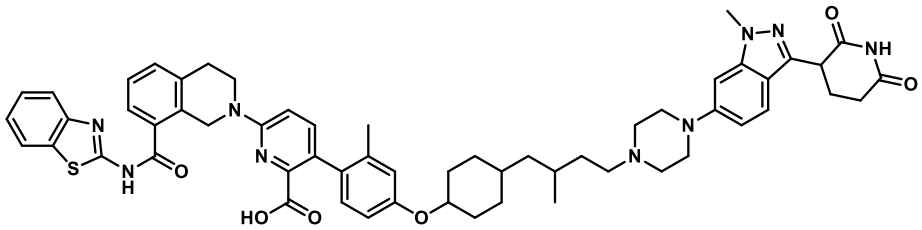
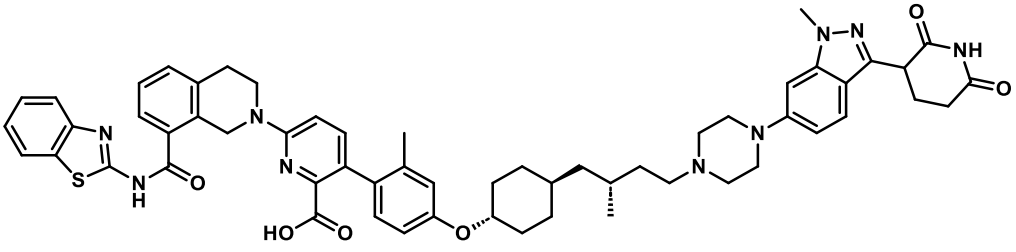
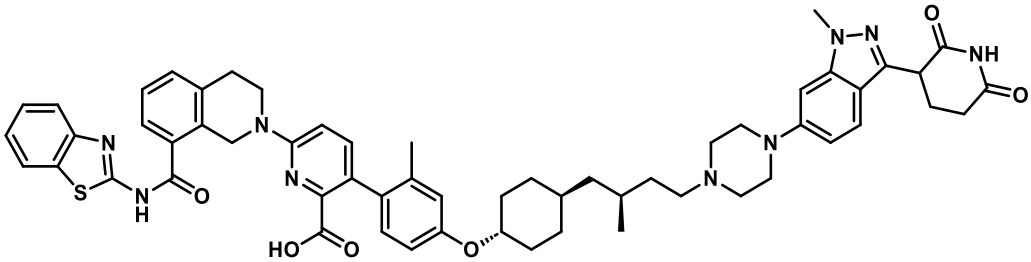
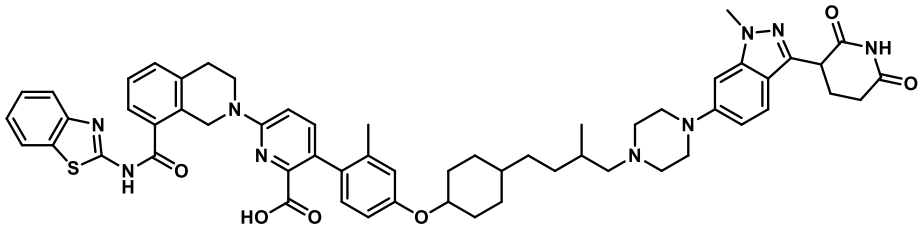
núm.	Estructura compuesta
	
	
	
222	
	
	

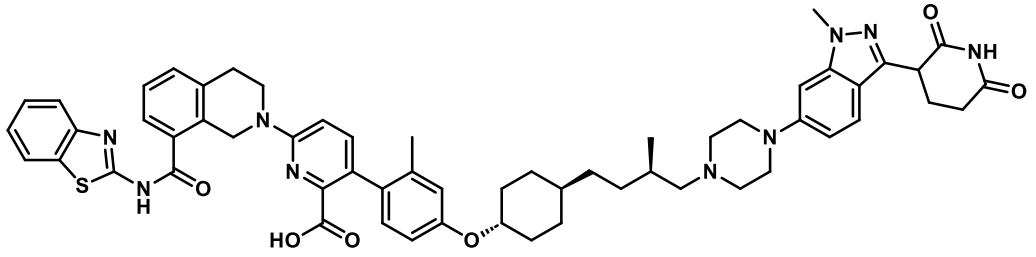
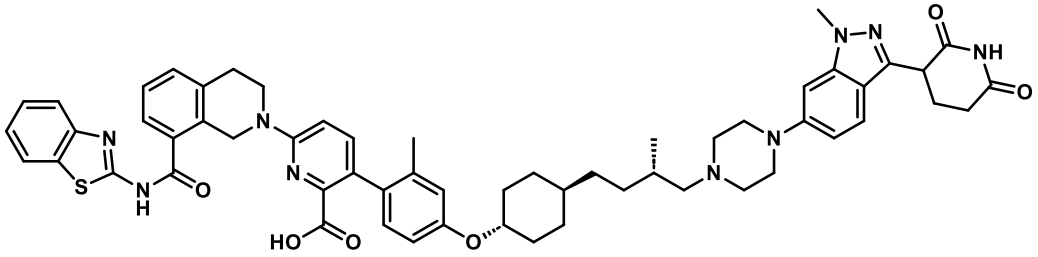
núm.	Estructura compuesta
	
	
223	
	
	
	

núm.	Estructura compuesta
	
224	
	
	
	
	
225	

núm.	Estructura compuesta
	
	
	
	
255	
	

núm.	Estructura compuesta
	
256	
	
	
257	
	
	
258	

núm.	Estructura compuesta
	
	
260	
	
	
261	

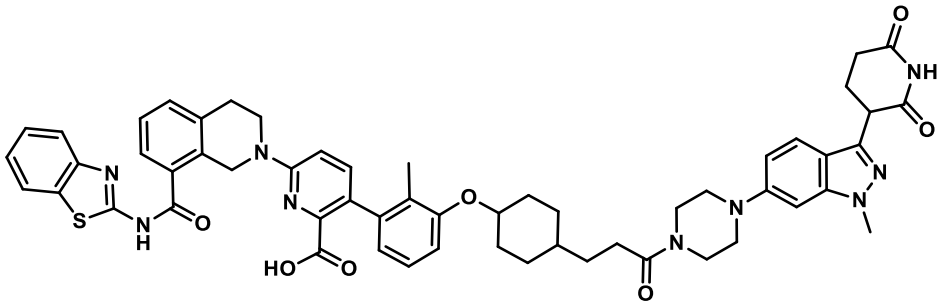
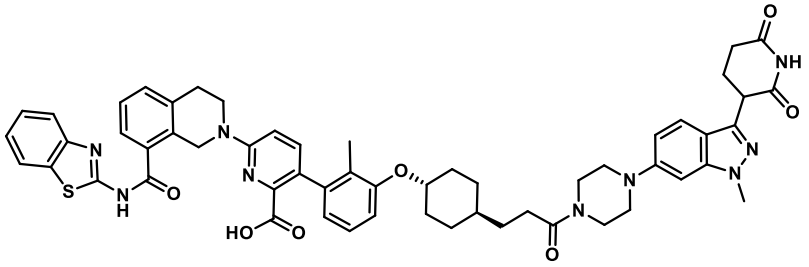
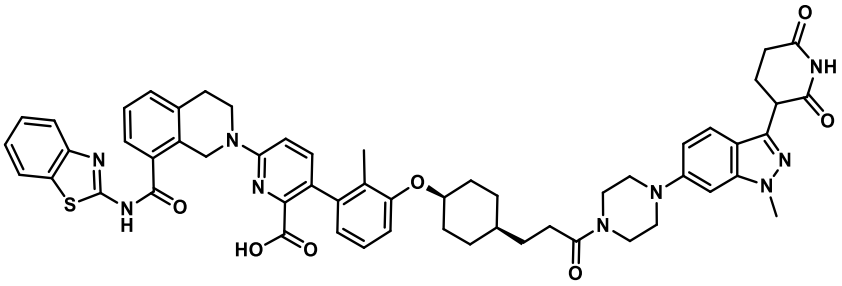
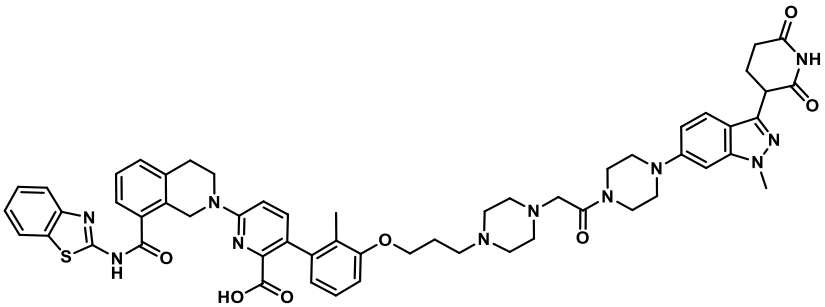
núm.	Estructura compuesta
	
	

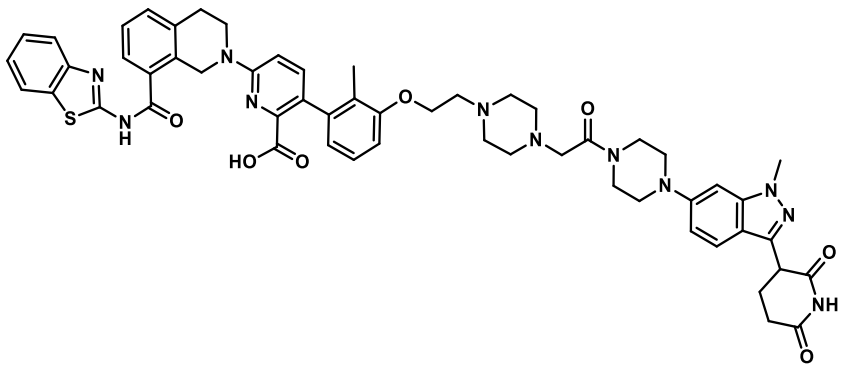
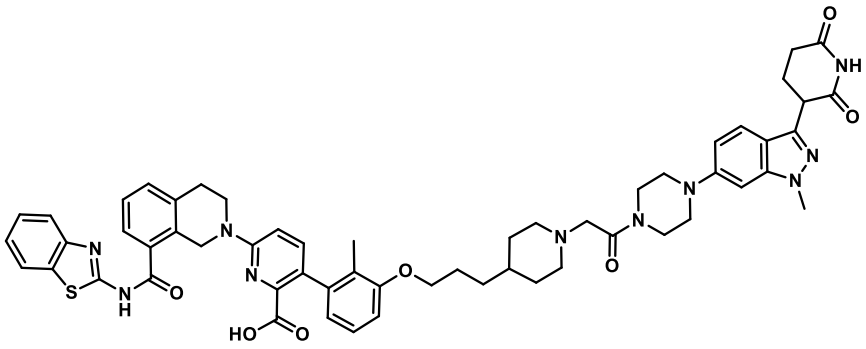
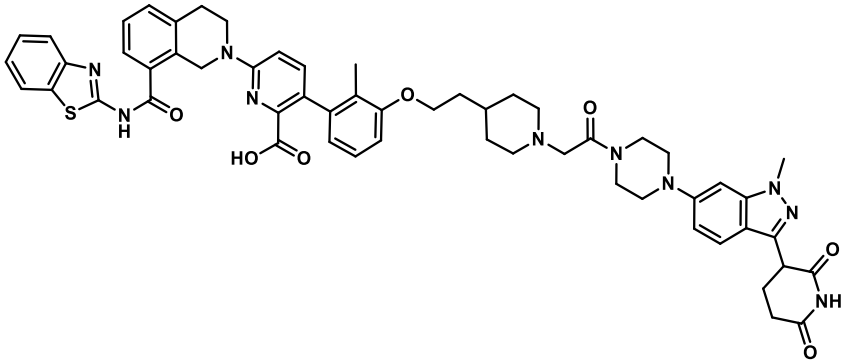
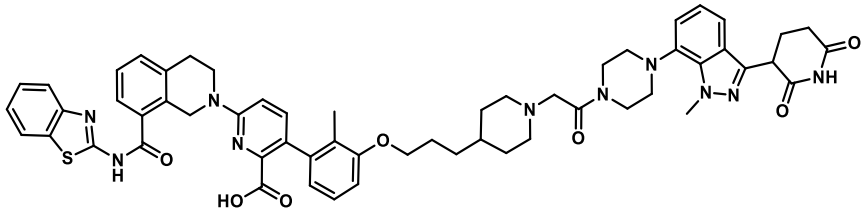
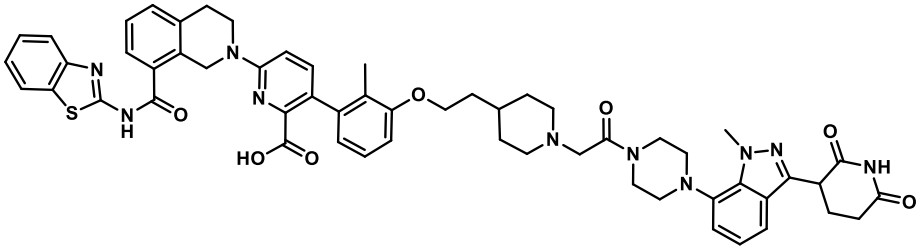
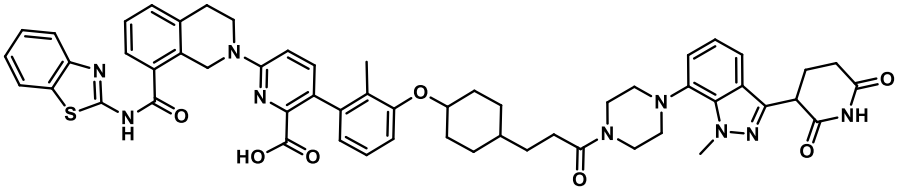
En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) se seleccionan del grupo que consiste en compuestos representados en la **Tabla C1** de la solicitud provisional de los EE. UU. núm. de serie 63/547.654, presentada el 7 de noviembre de 2023; **Tabla C1** de la solicitud provisional de los EE. UU. número de serie 63/641.293, presentada el 1 de mayo de 2024; y la **Tabla C1** de la solicitud provisional de los EE. UU. núm. de serie 63/704.371, presentada el 7 de octubre de 2024; cada una de la **Tabla C1s** se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

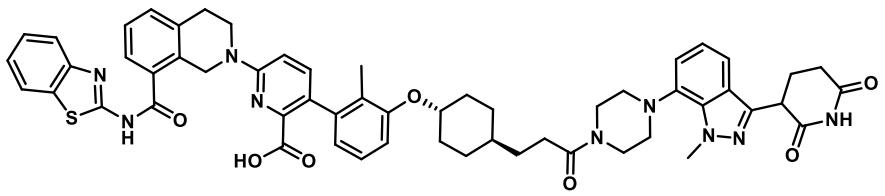
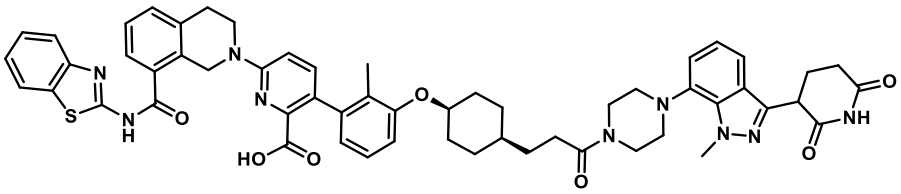
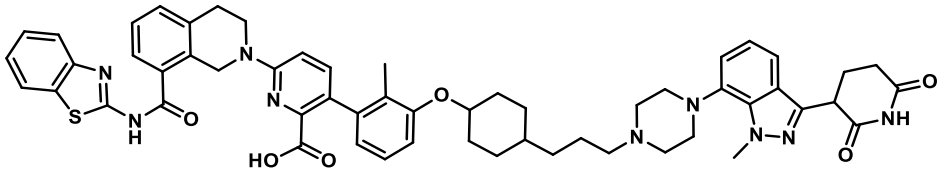
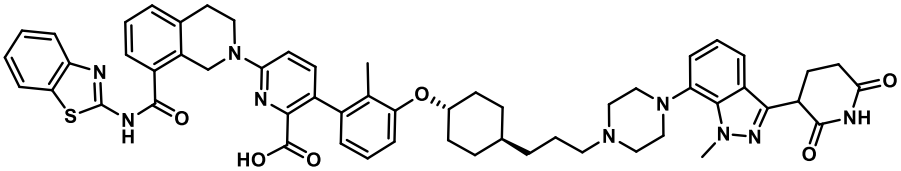
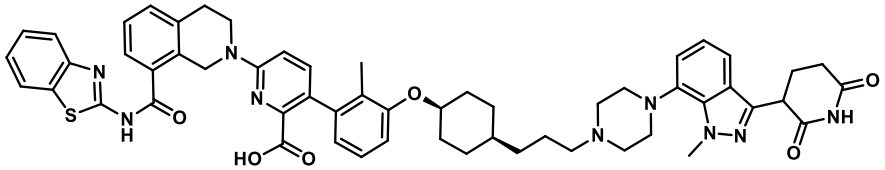
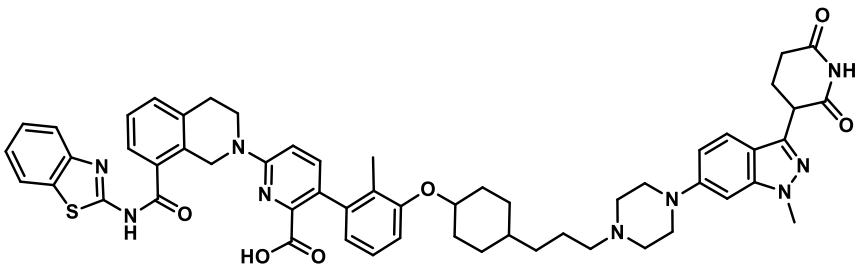
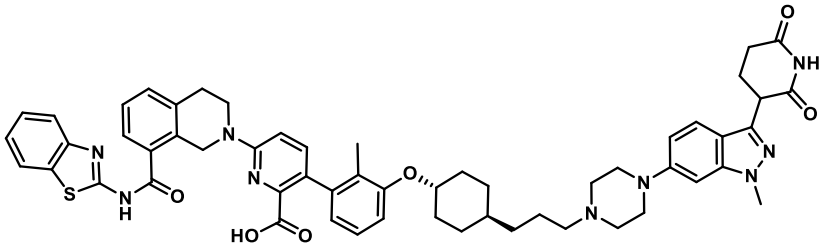
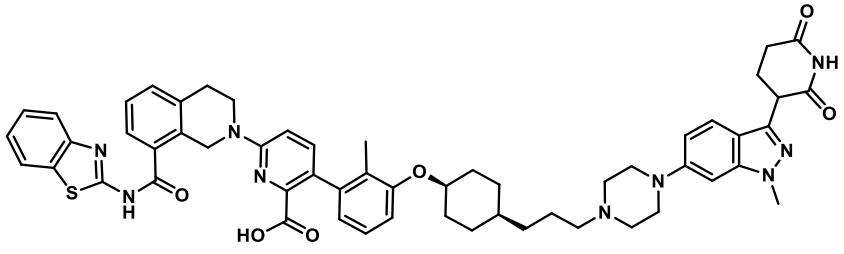
En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) son distintos de los compuestos representados en las **Tablas C1, C2,** y/o **C3** de la Solicitud de Patente Internacional núm. PCT/US2023/021010, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

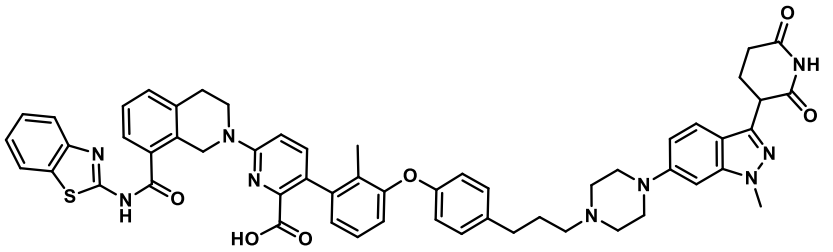
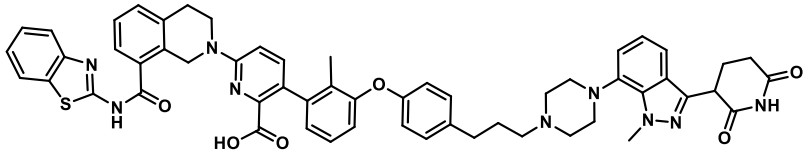
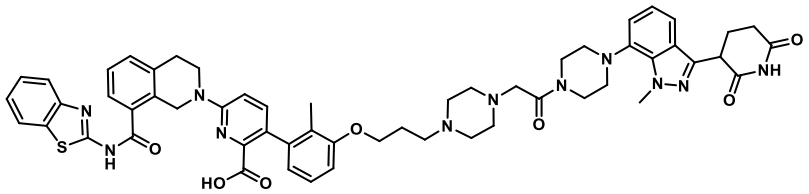
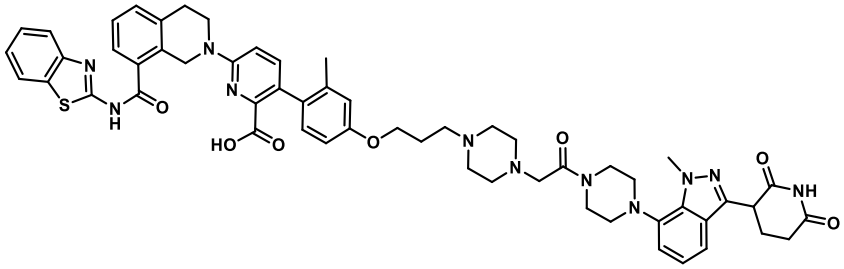
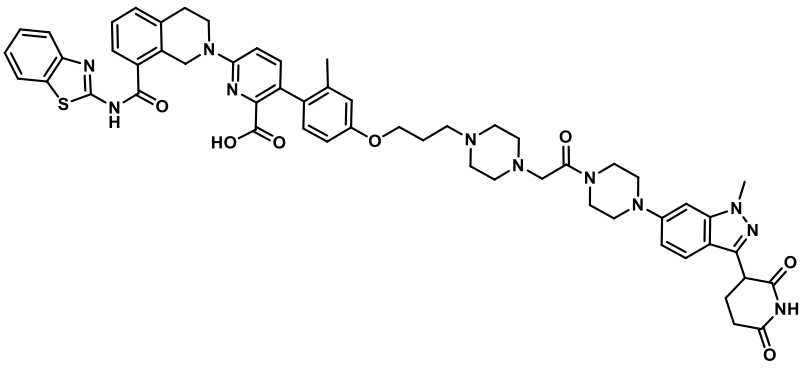
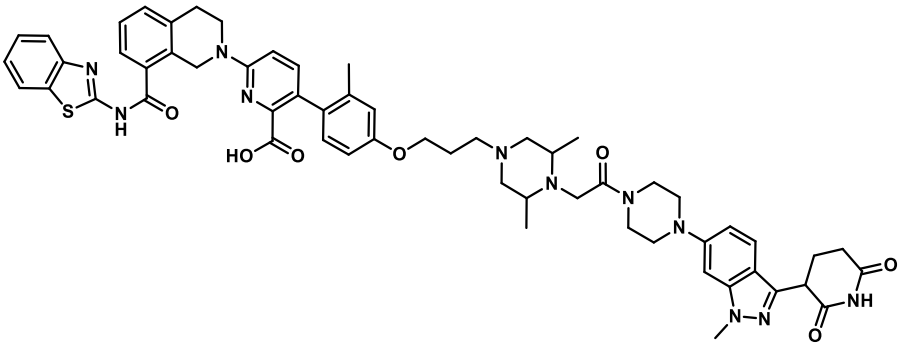
En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) son distintos de los compuestos representados en la **Tabla R1**, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

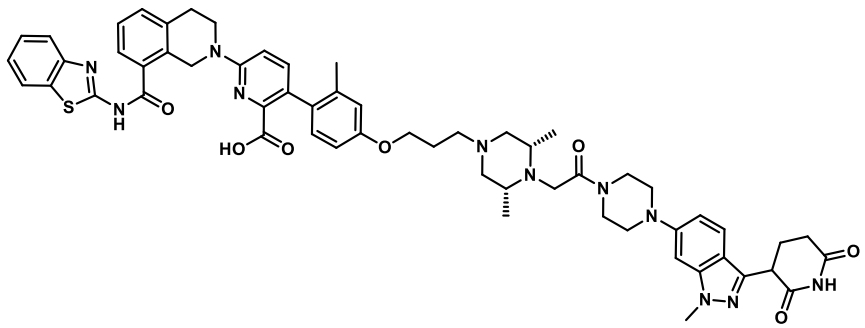
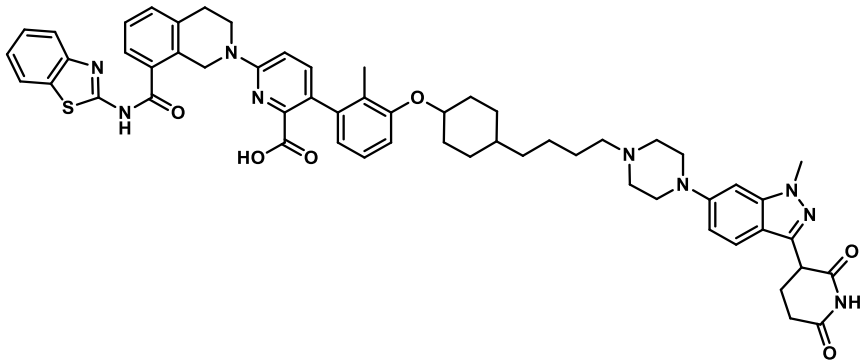
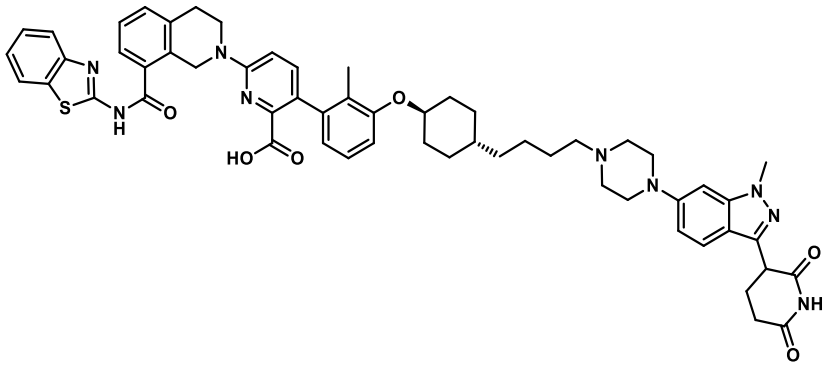
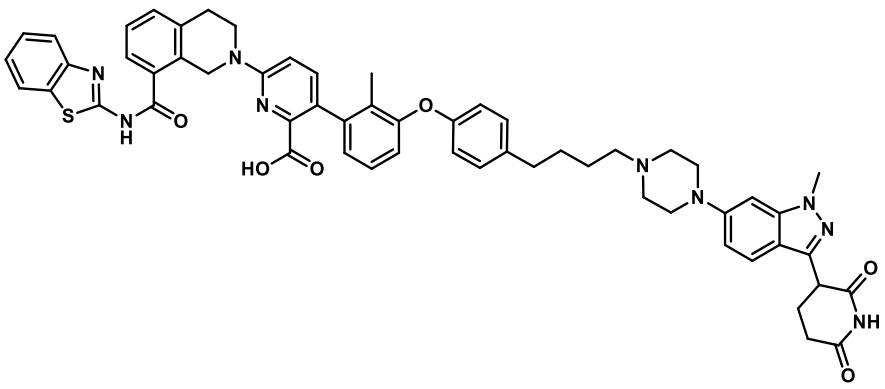
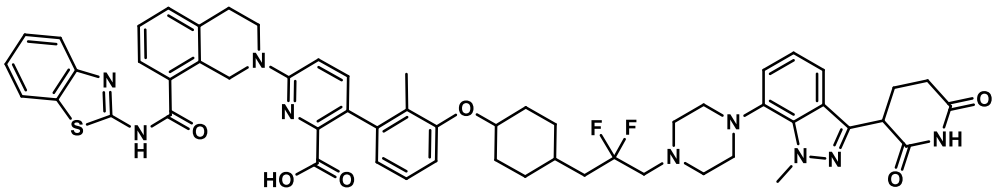
Tabla R1

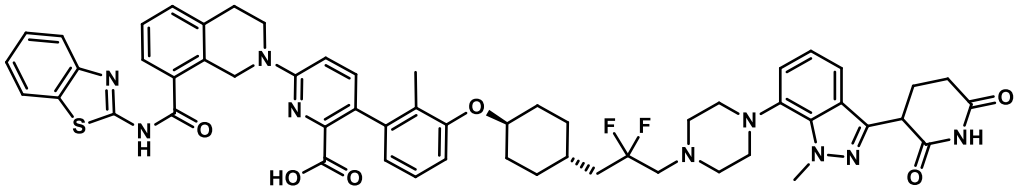
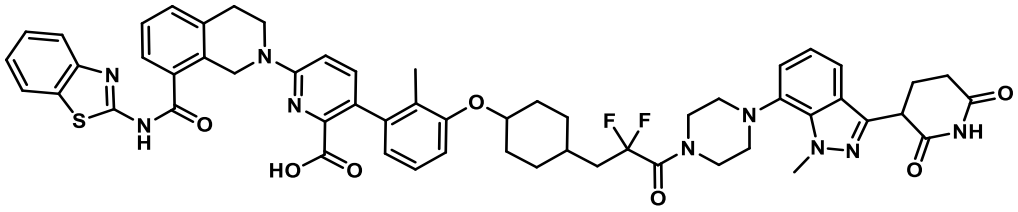
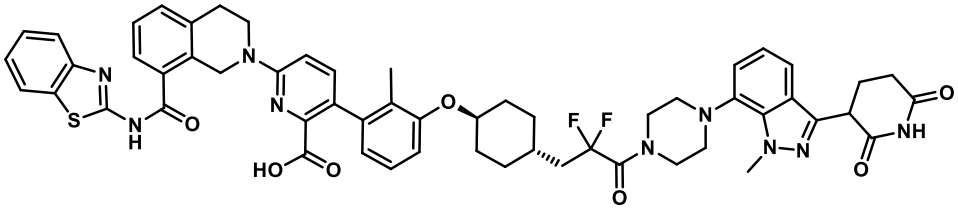
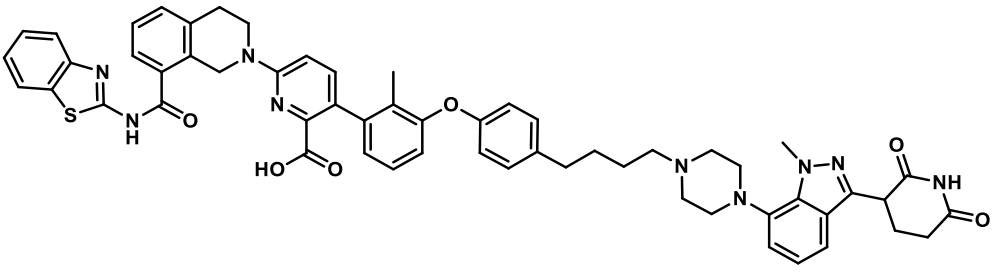
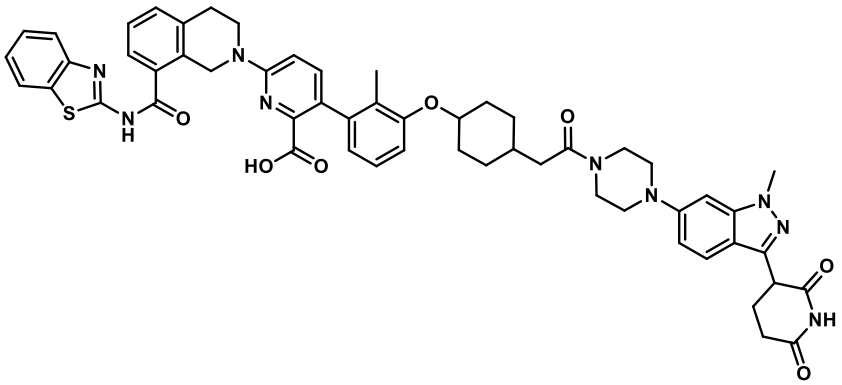
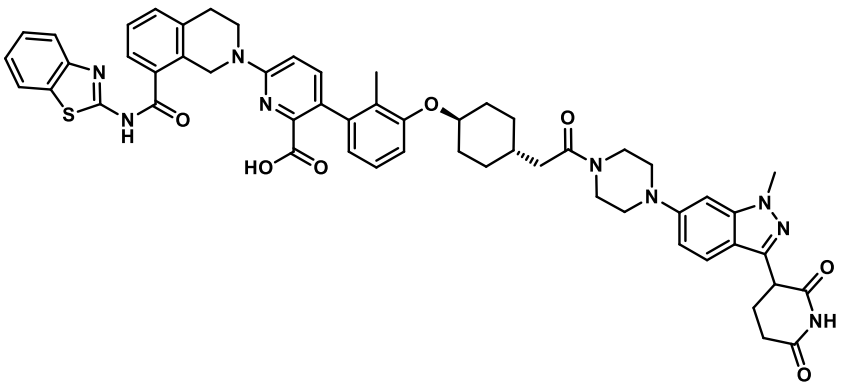
núm.	**Estructura compuesta**
R138	
R138a	
R138b	
R140	

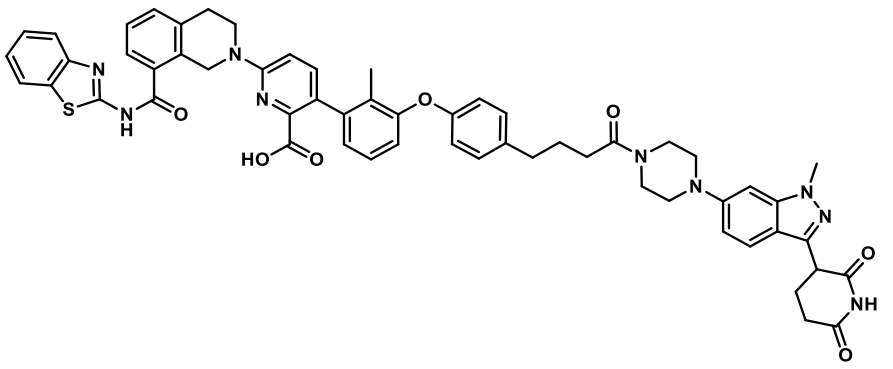
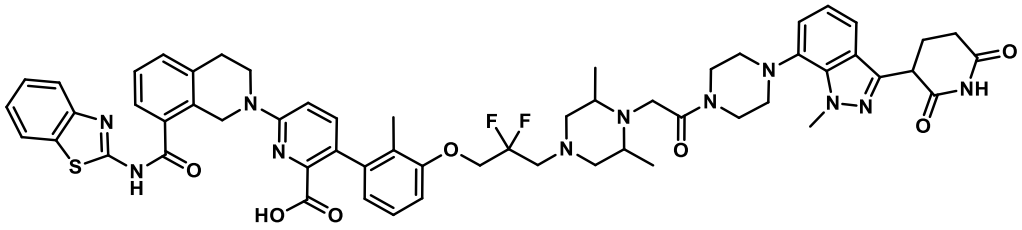
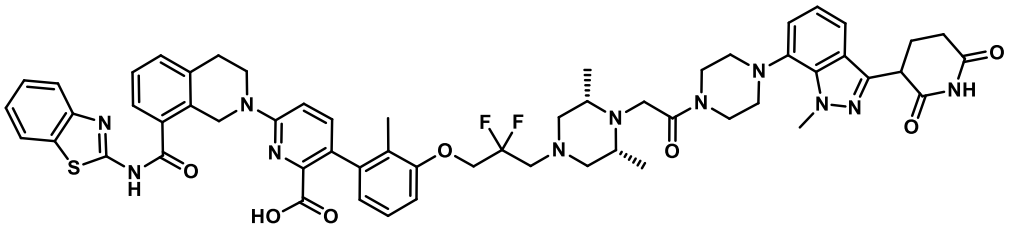
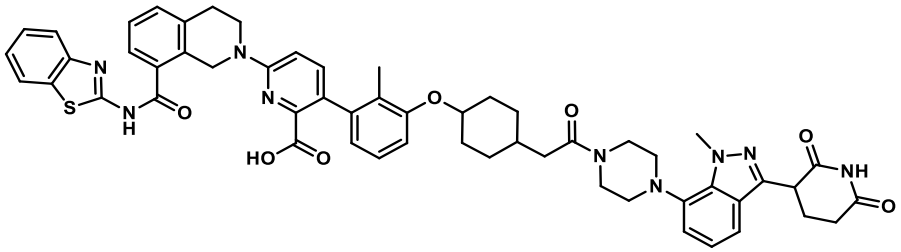
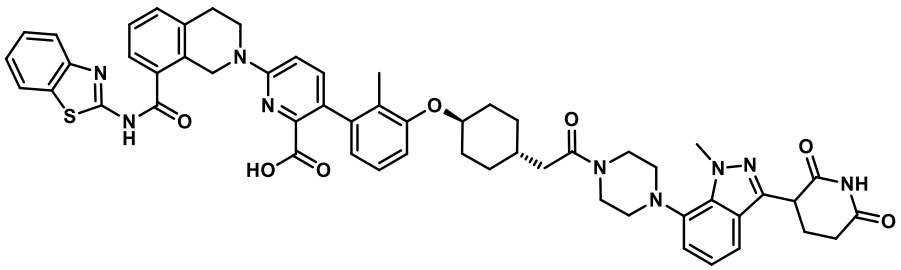
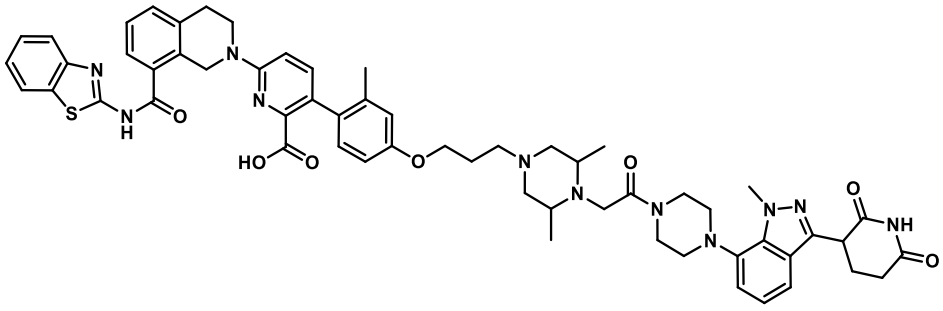
R141	
R142	
R143	
R144	
R145	
R146	

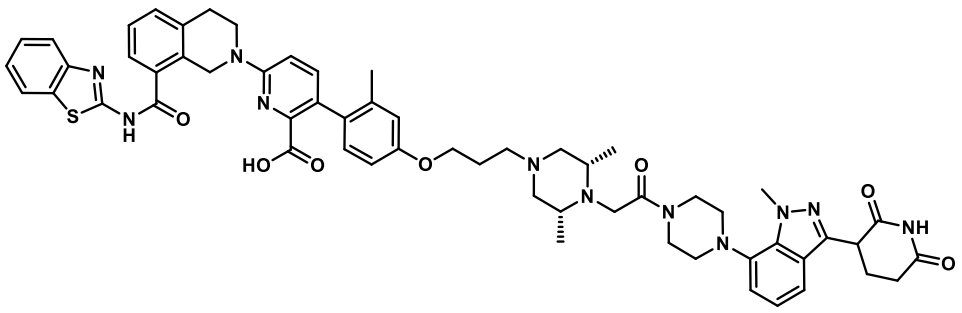
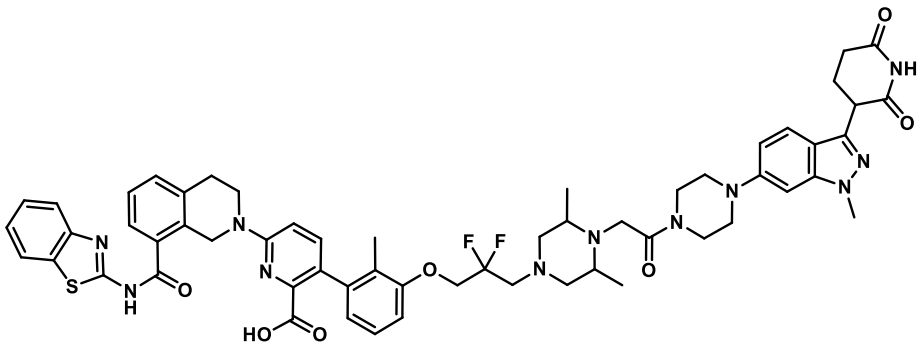
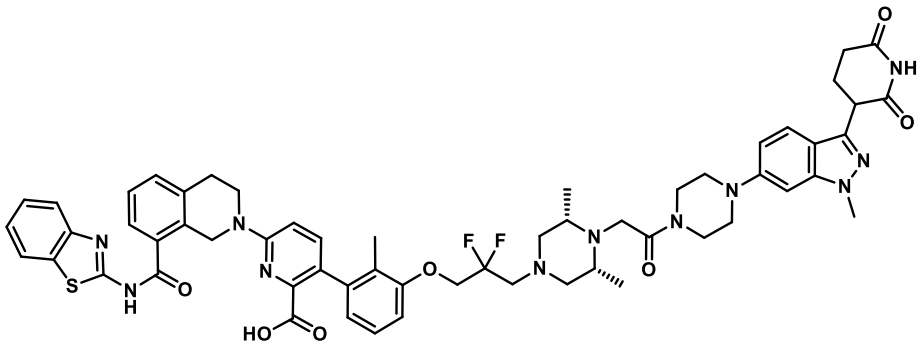
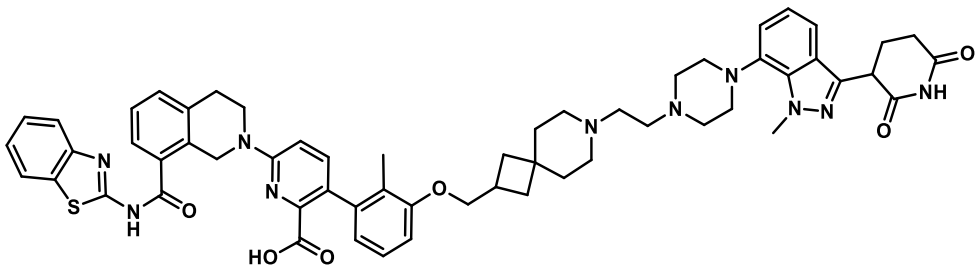
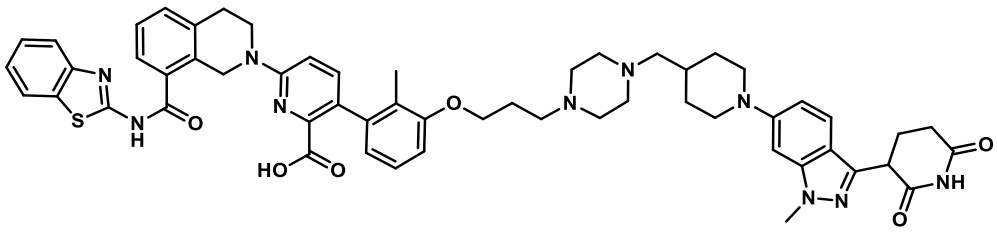
R146a	
R146b	
R147	
R147a	
R147b	
R148	
R148a	
R148b	

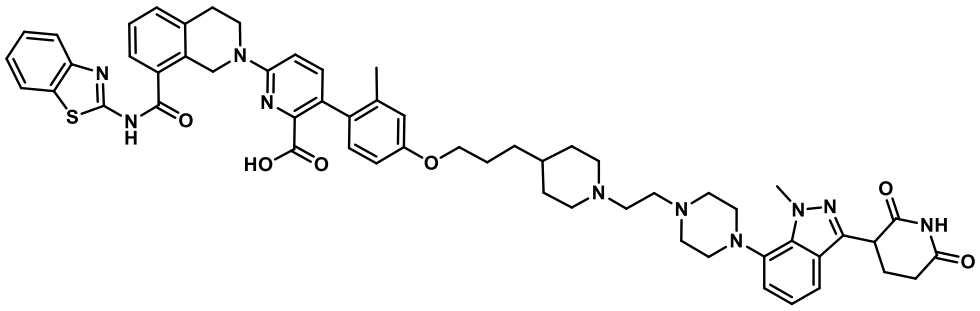
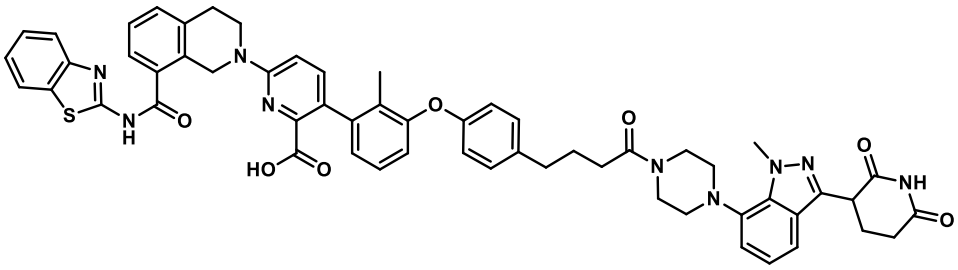
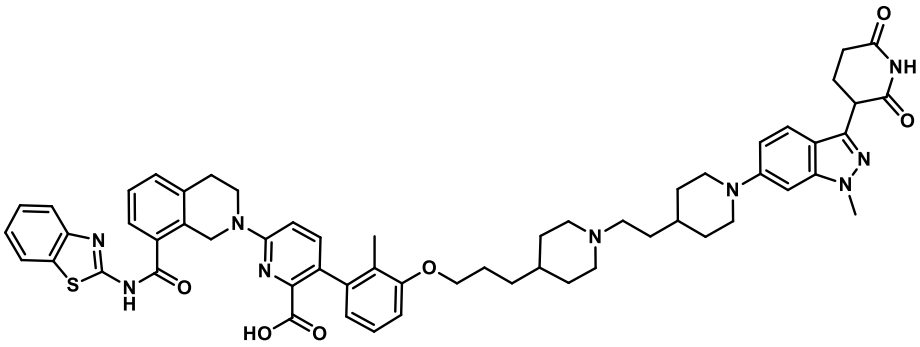
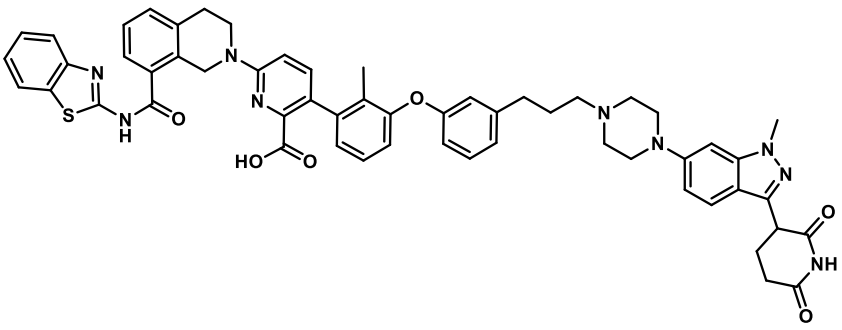
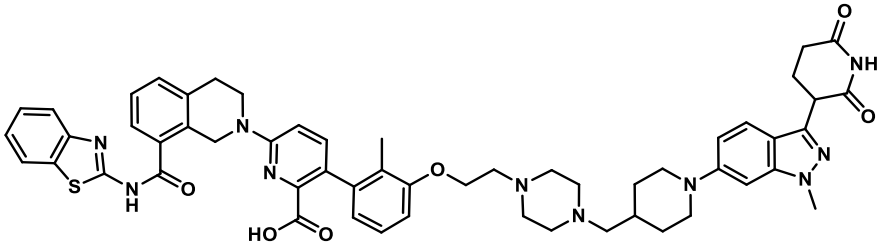
R149	
R150	
R151	
R152	
R153	
R154	

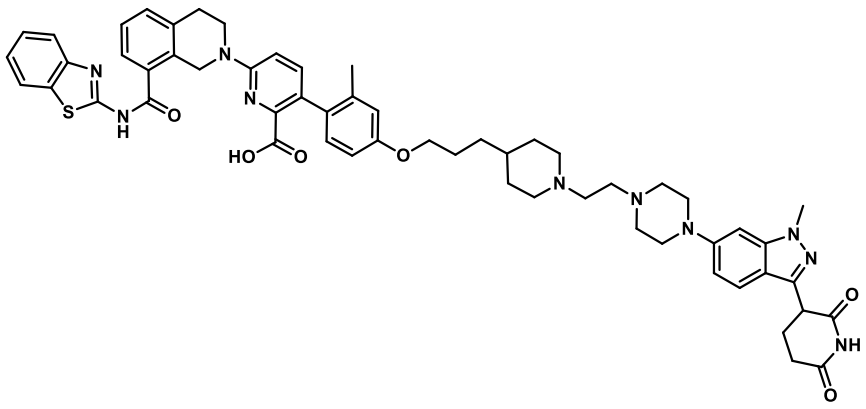
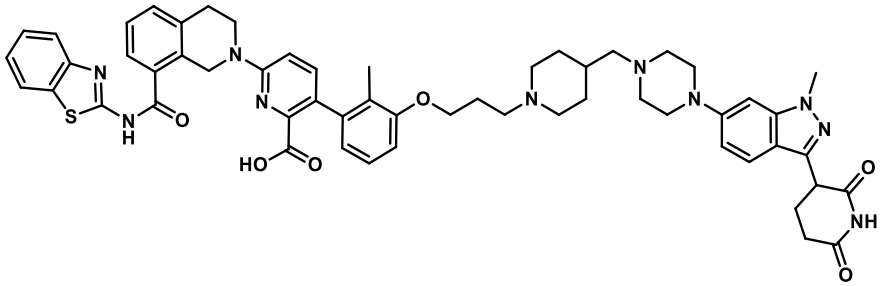
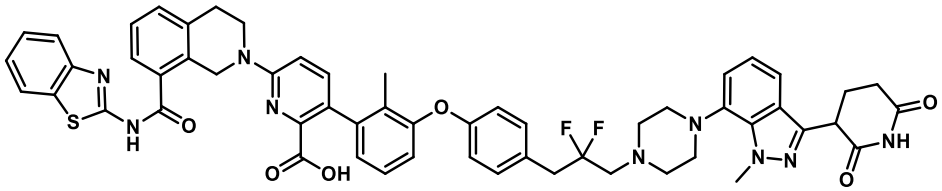
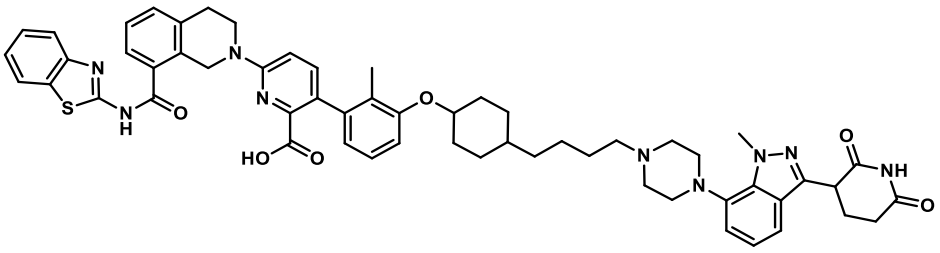
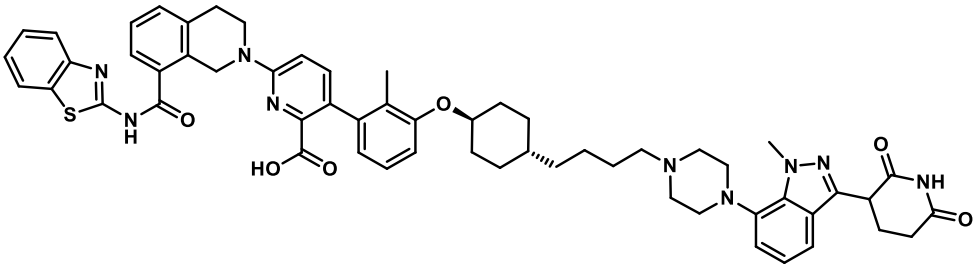
R154a	
R161	
R161a	
R163	
R168	

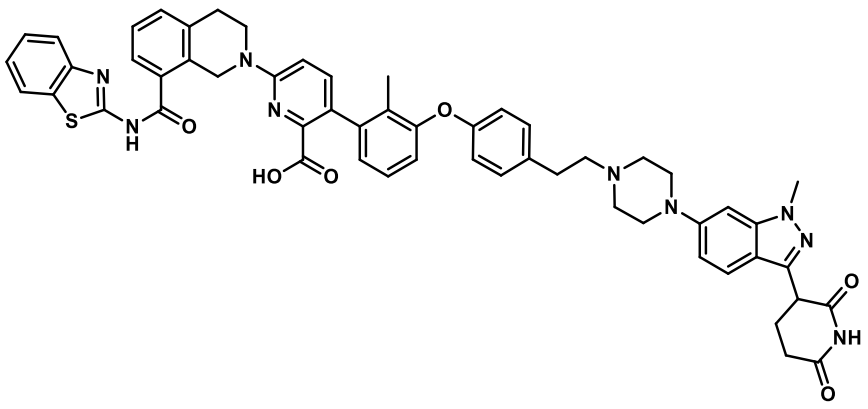
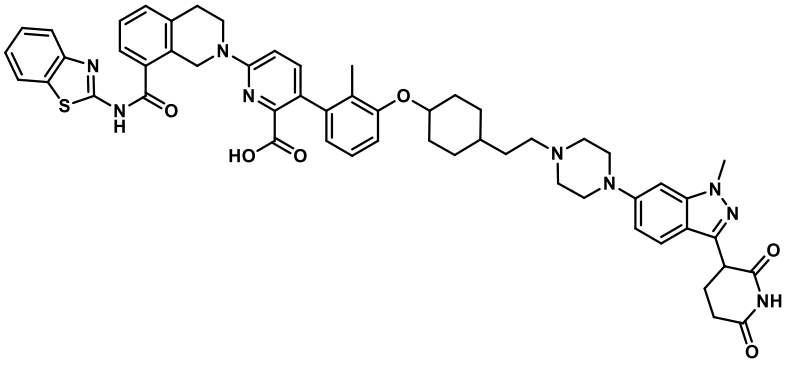
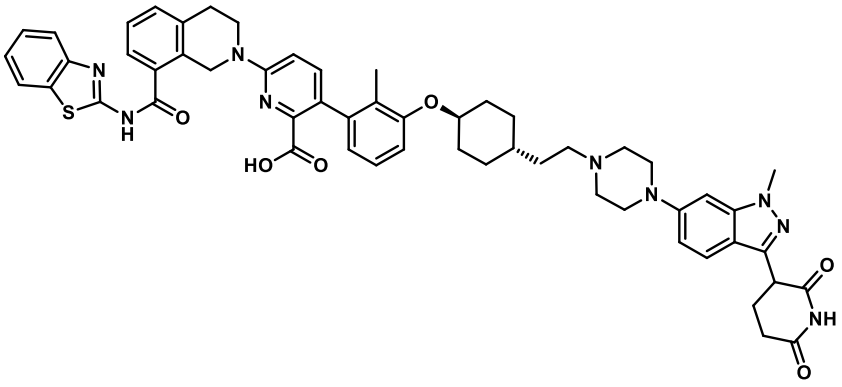
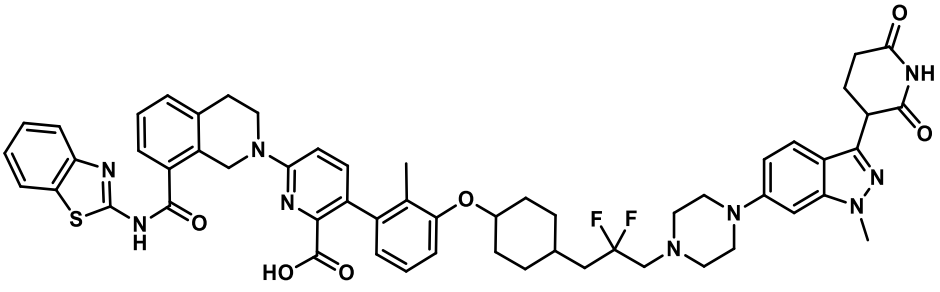
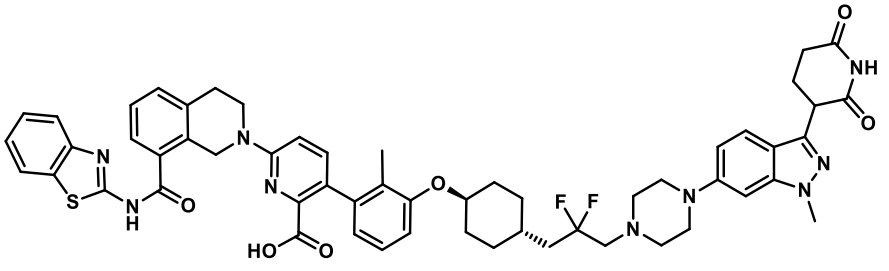
R168a	
R171	
R171a	
R175	
R176	
R176a	

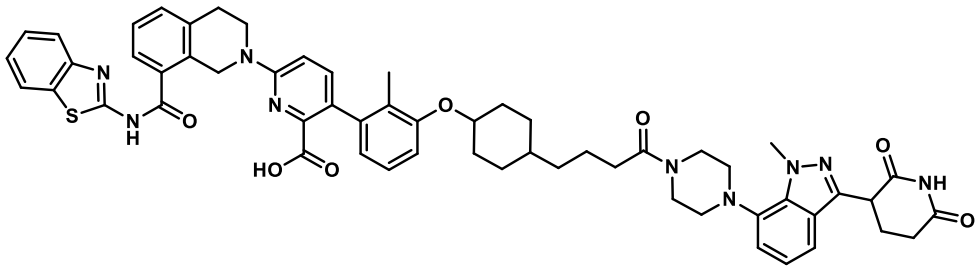
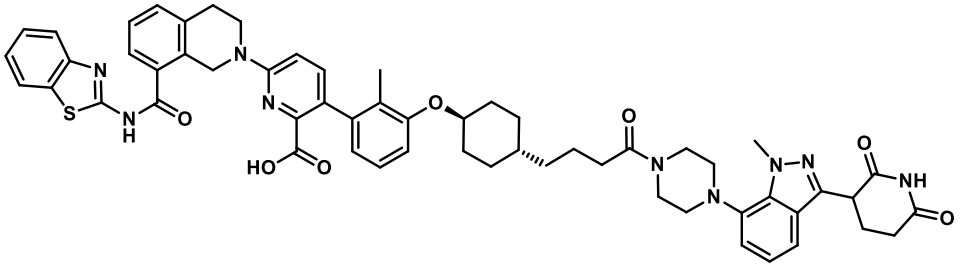
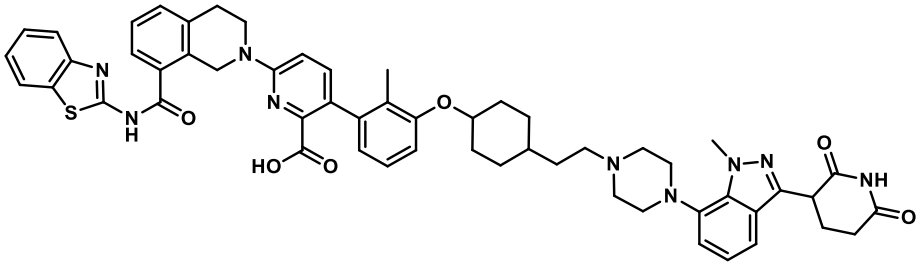
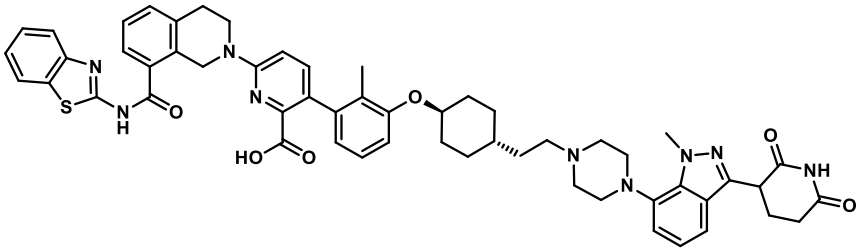
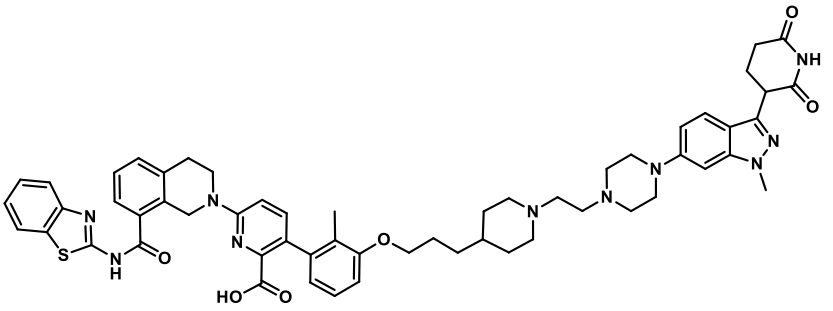
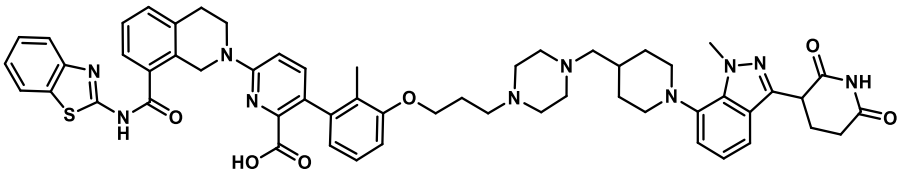
R178	
R179	
R179a	
R182	
R182a	
R183	

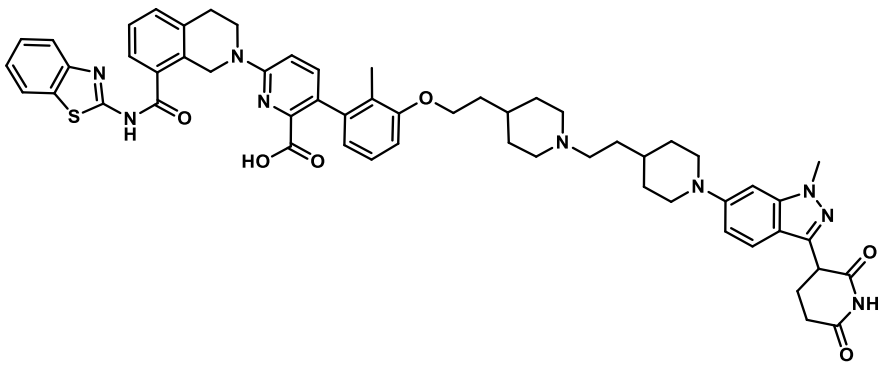
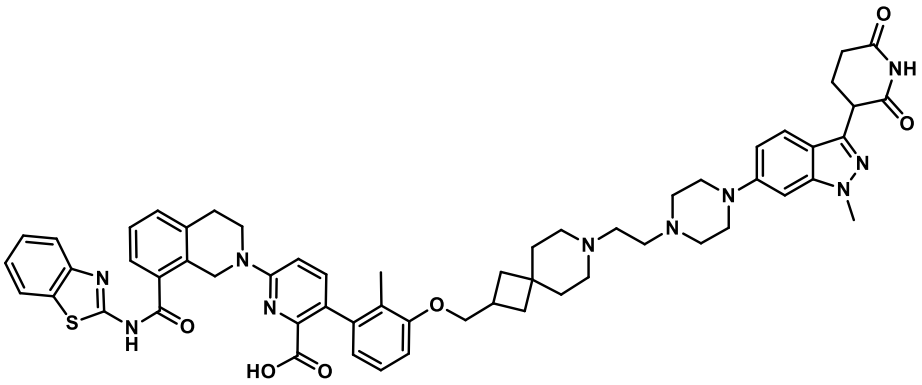
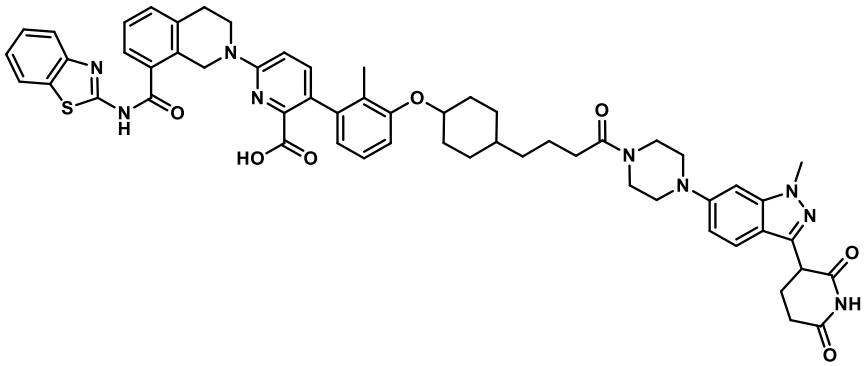
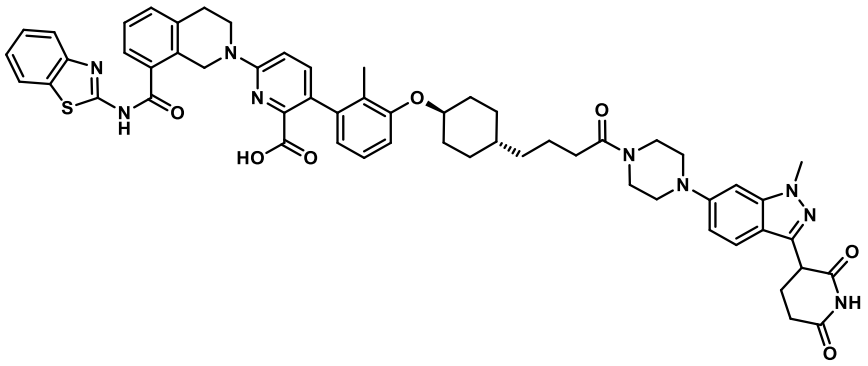
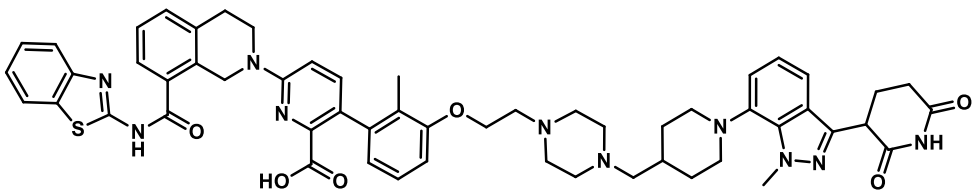
R183a	
R185	
R185a	
R188	
R189	

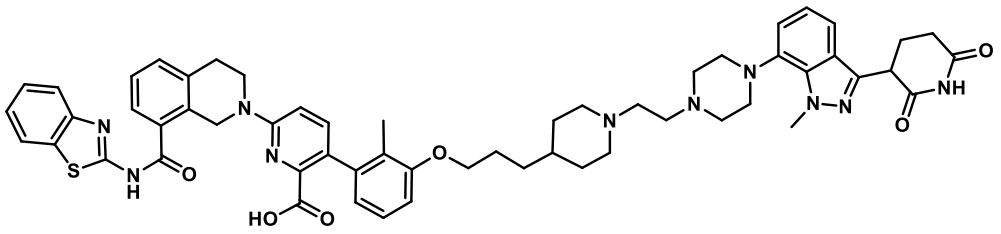
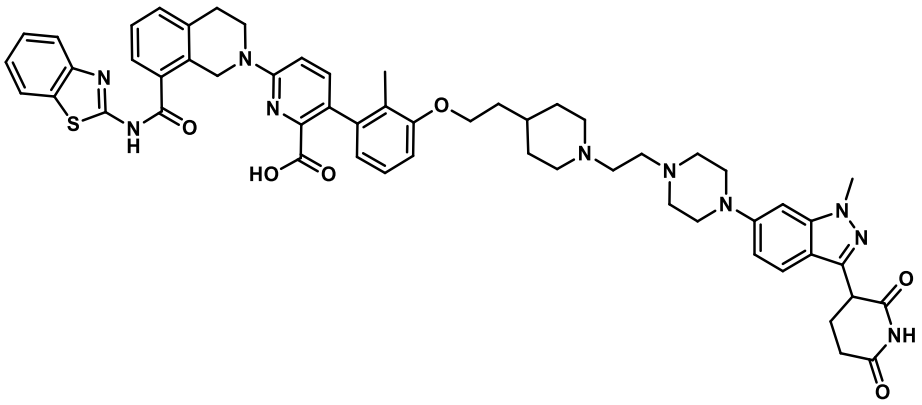
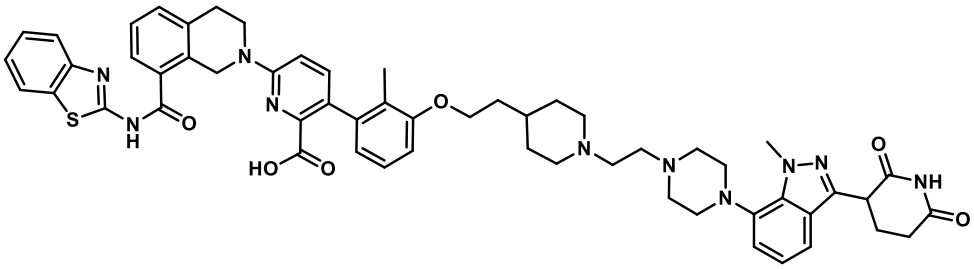
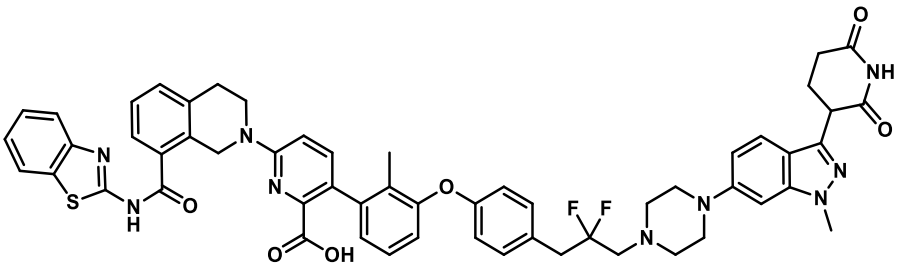
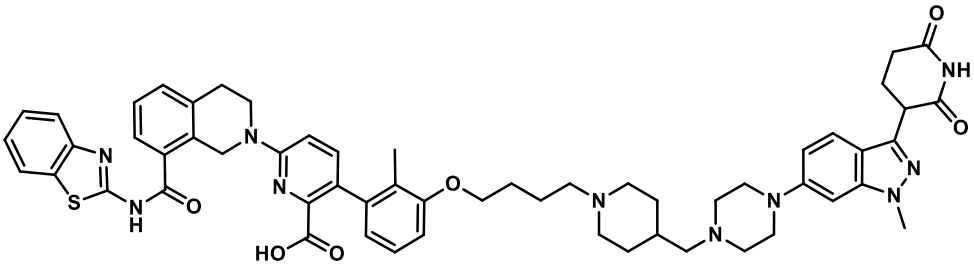
R190	
R191	
R192	
R195	
R198	

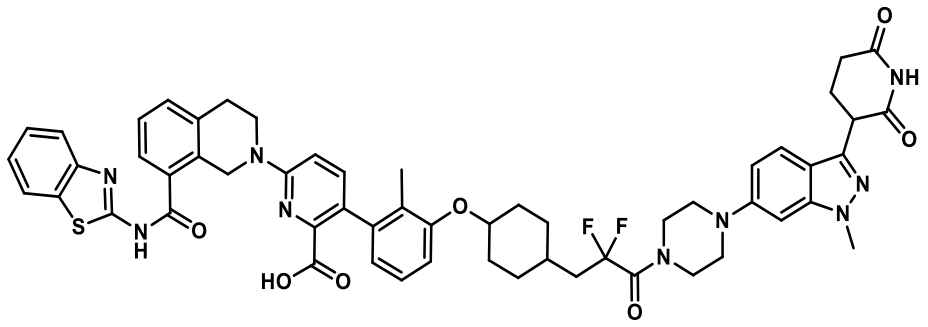
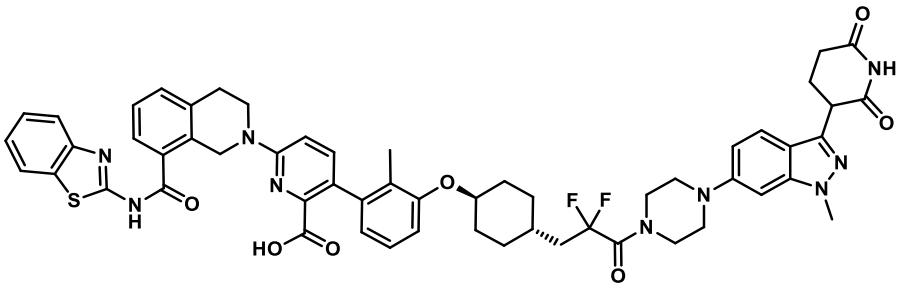
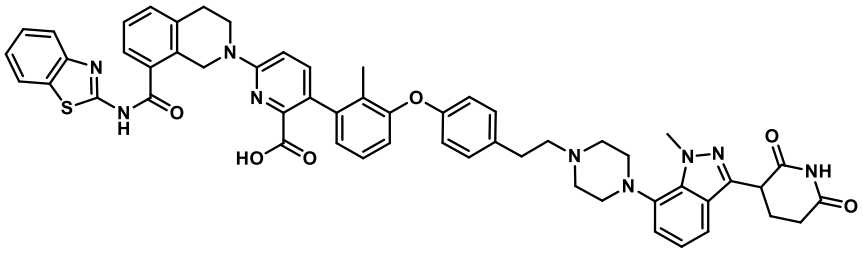
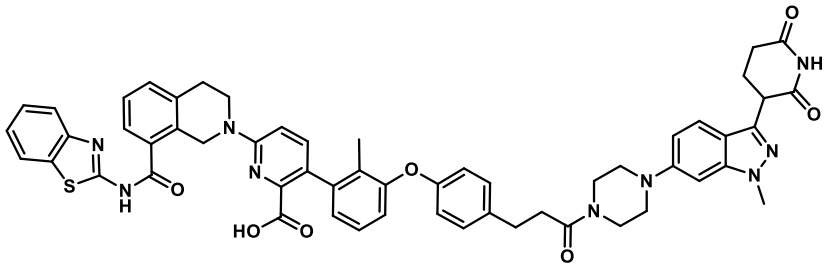
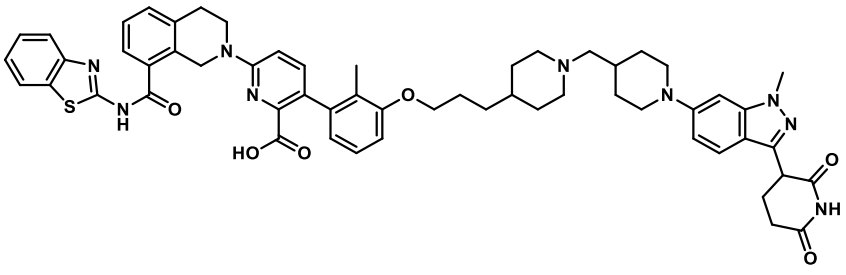
R199	
R200	
R201	
R204	
R204a	

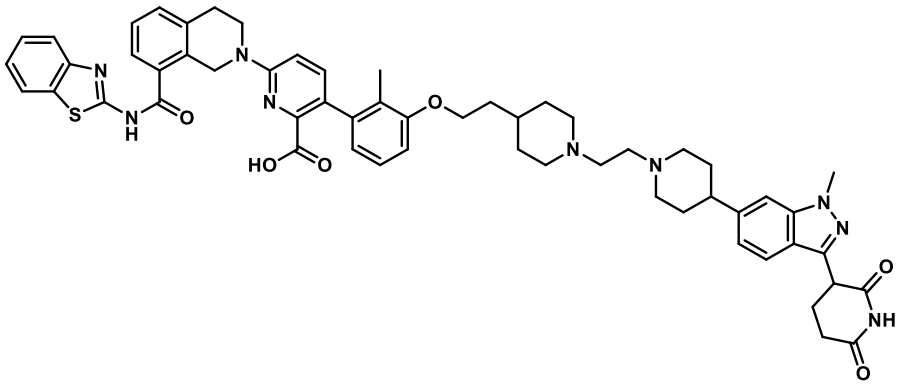
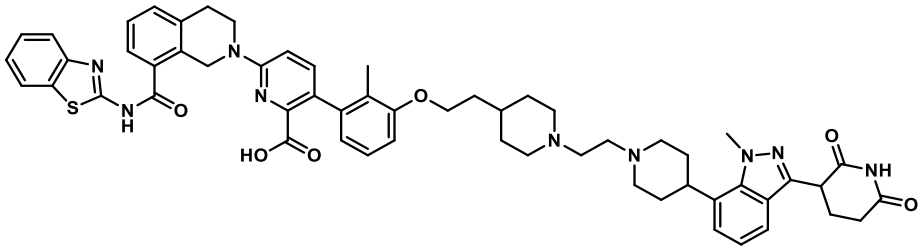
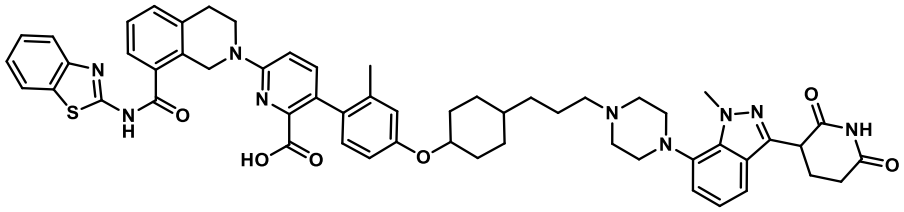
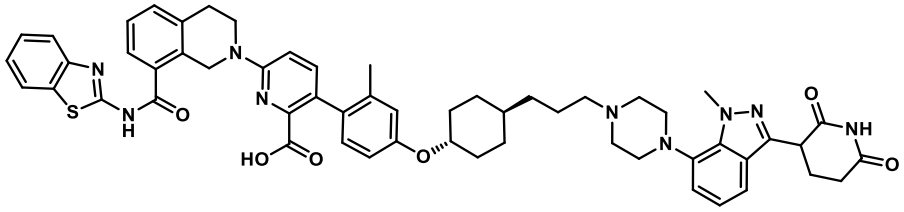
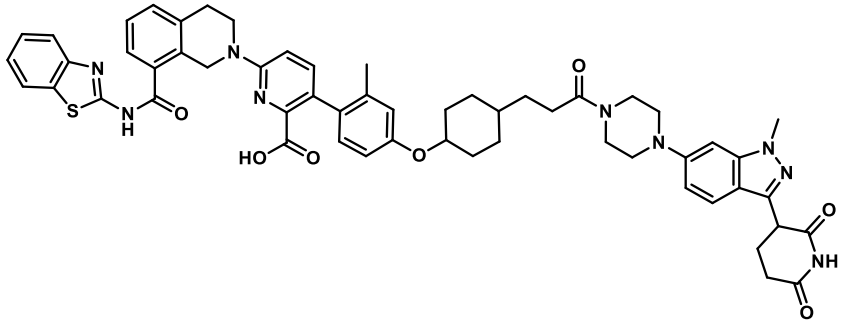
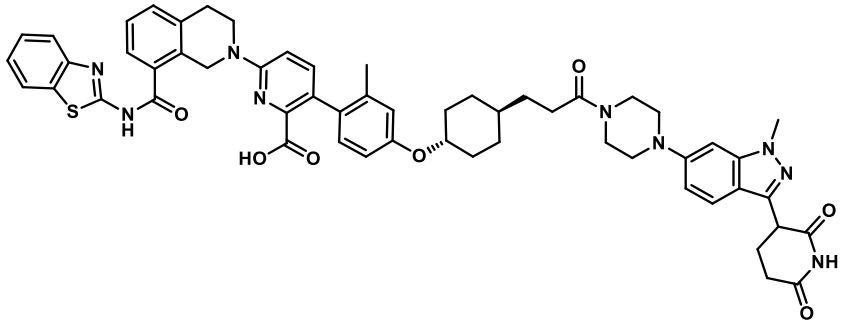
R208	
R211	
R211a	
R212	
R212a	

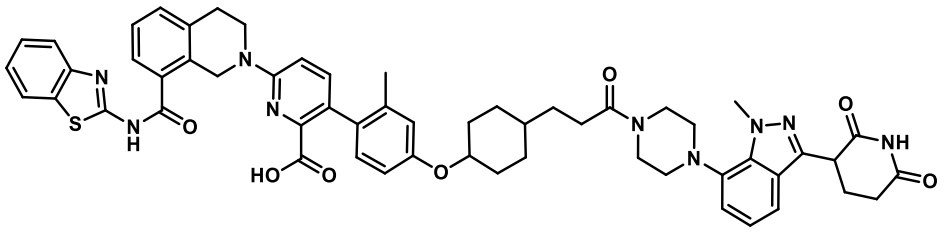
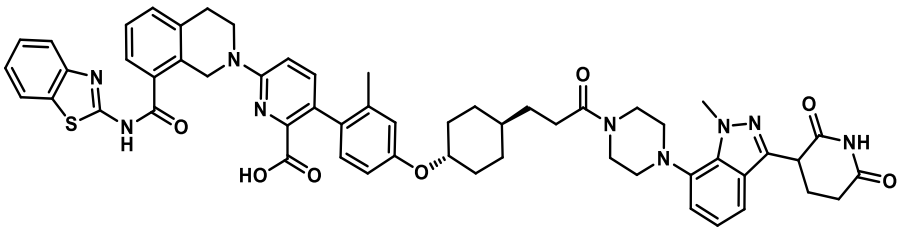
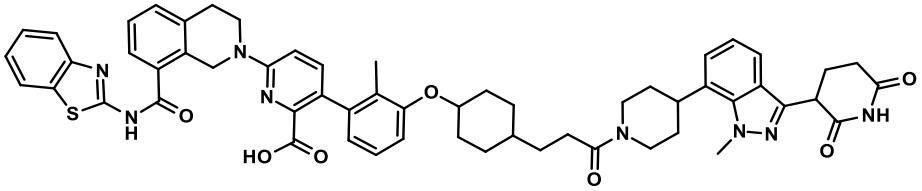
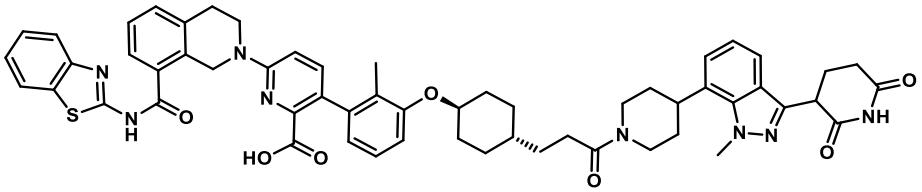
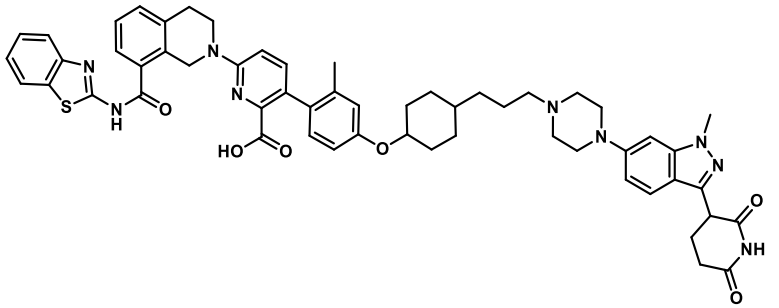
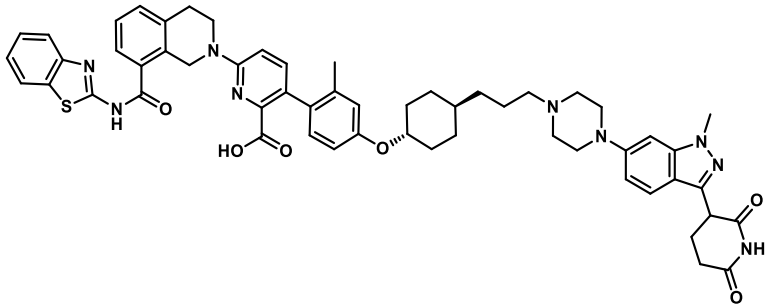
R214	
R214a	
R215	
R215a	
R220	
R221	

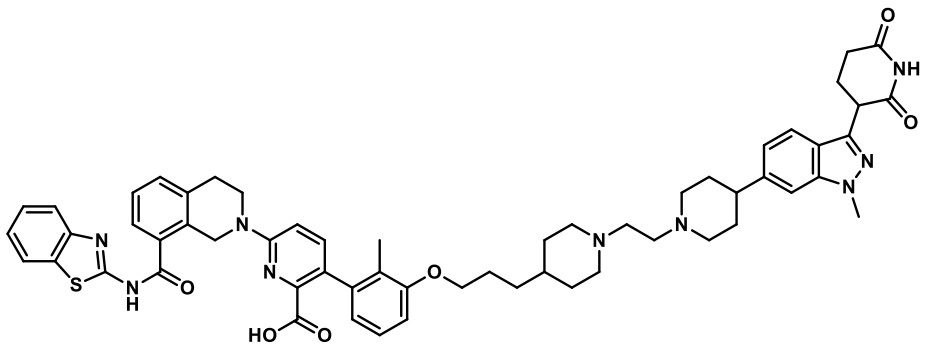
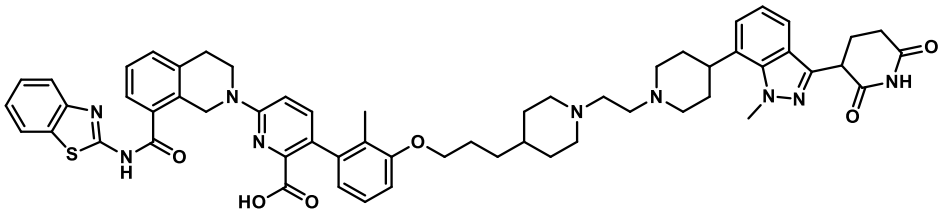
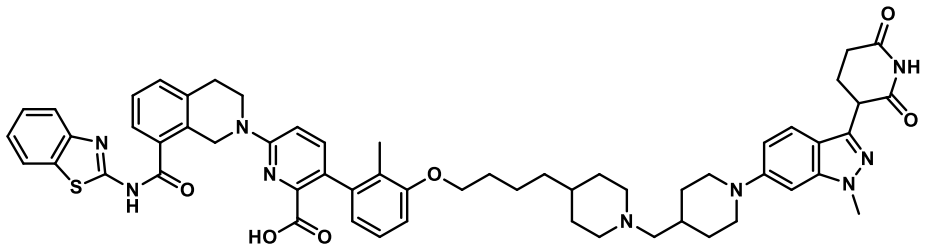
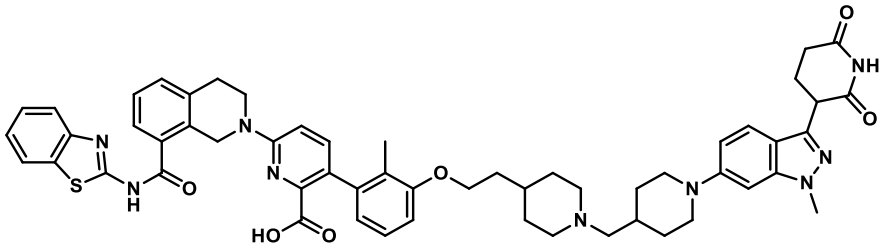
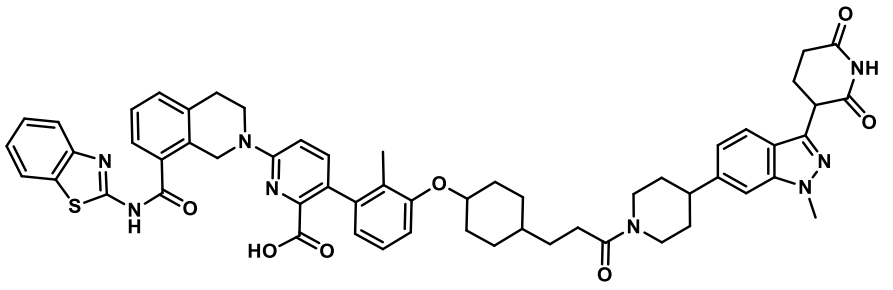
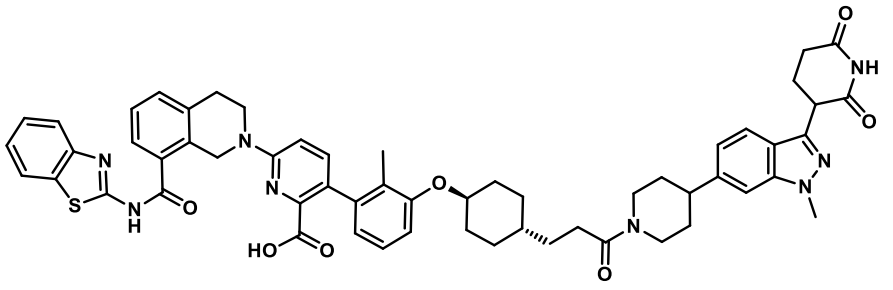
R223	
R225	
R227	
R227a	
R228	

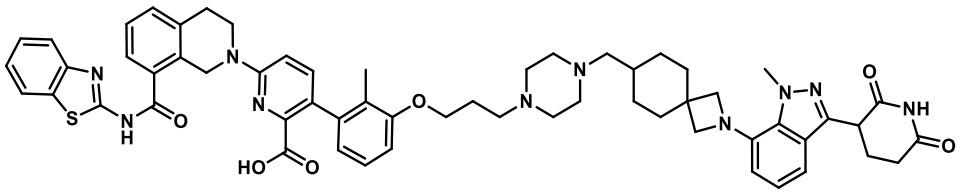
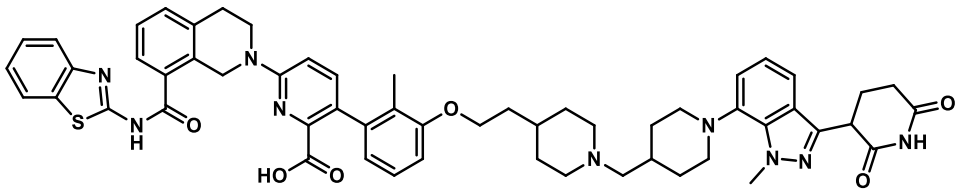
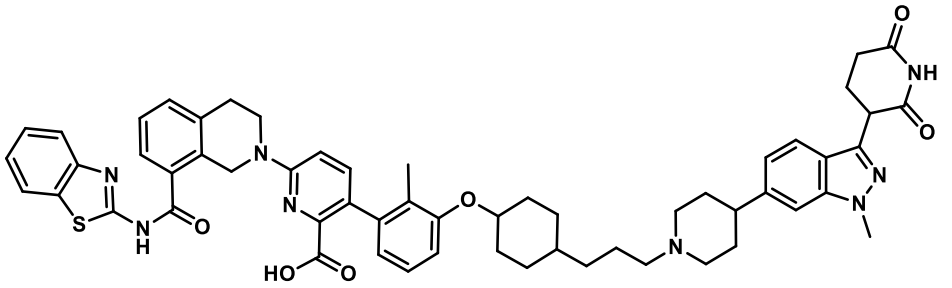
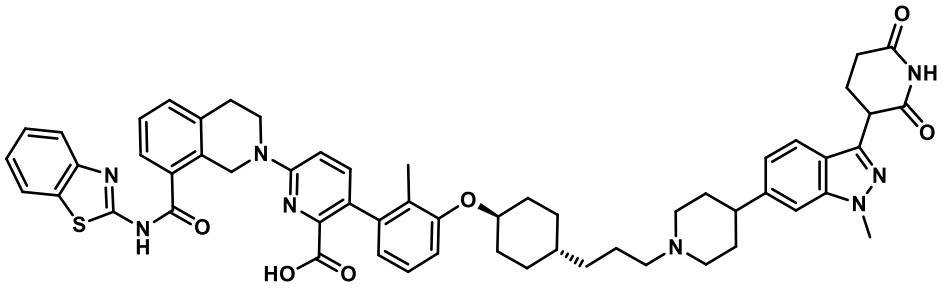
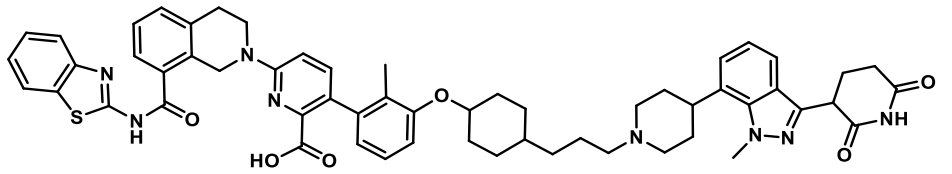
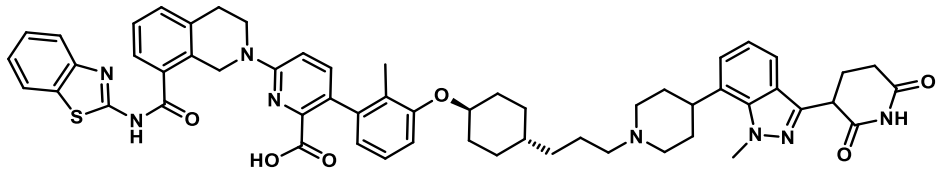
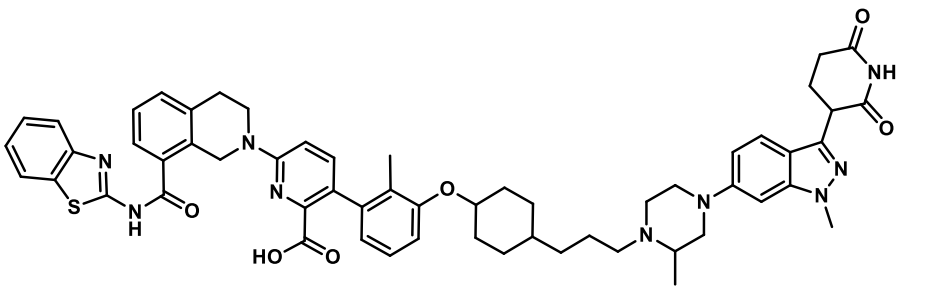
R230	
R232	
R233	
R234	
R235	

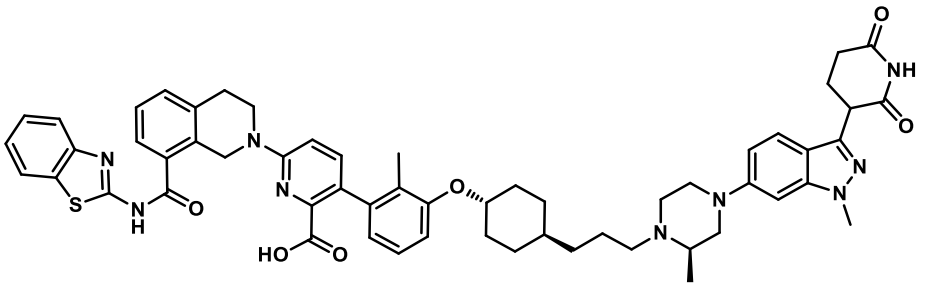
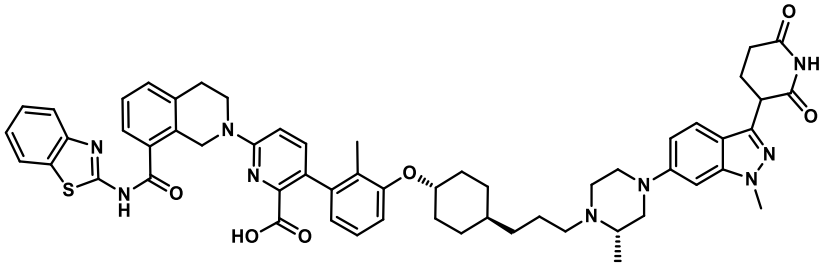
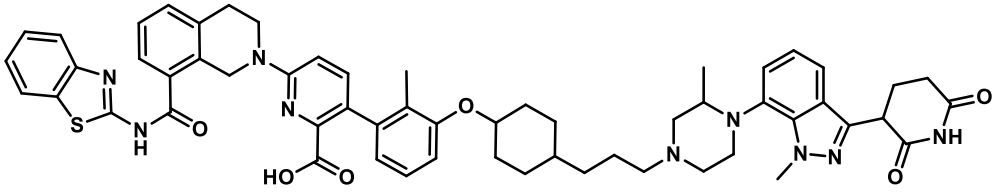
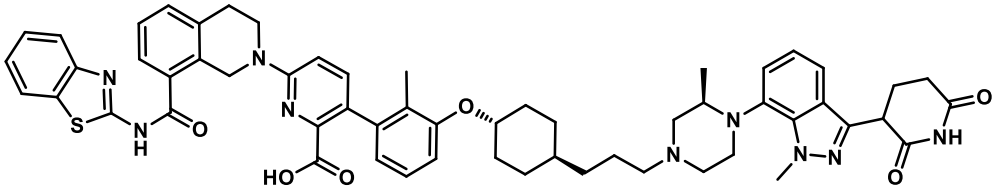
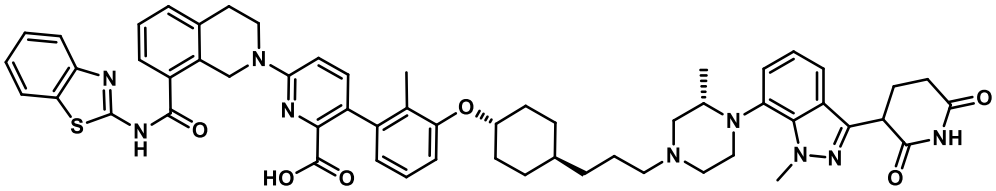
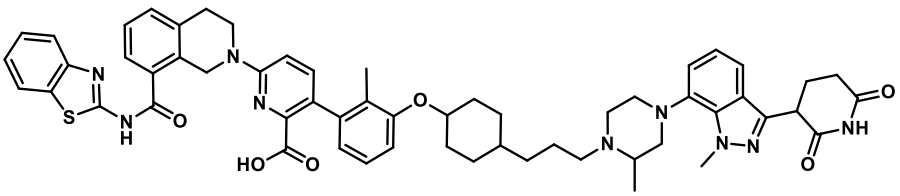
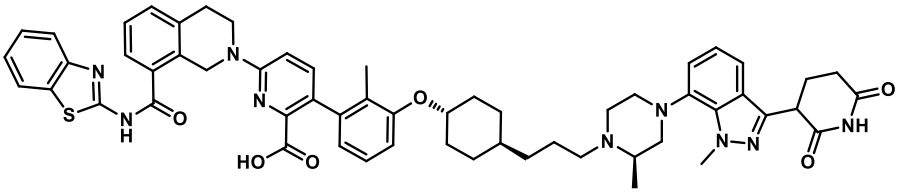
R239	
R239a	
R241	
R244	
R247	

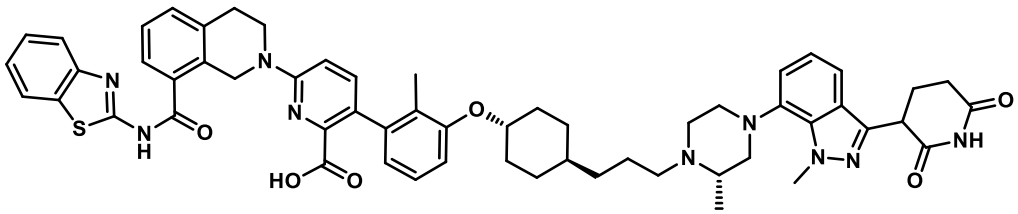
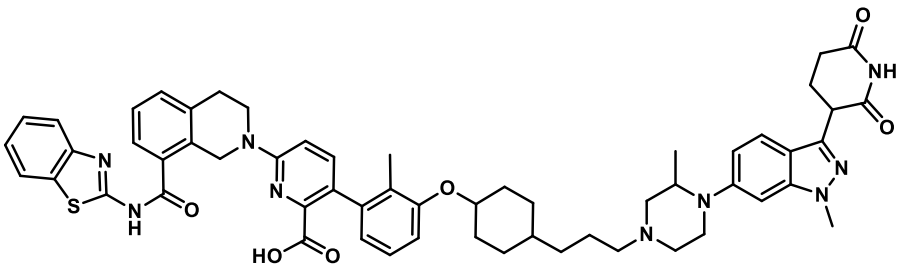
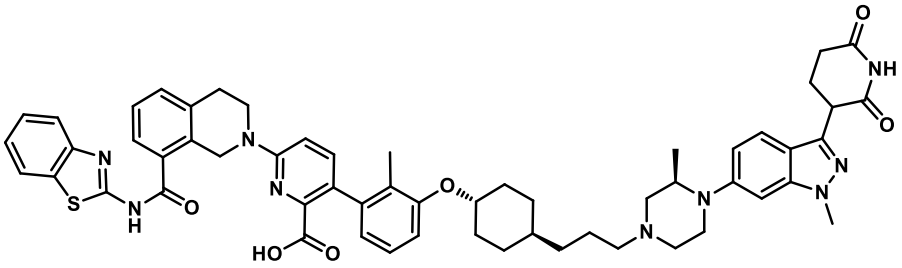
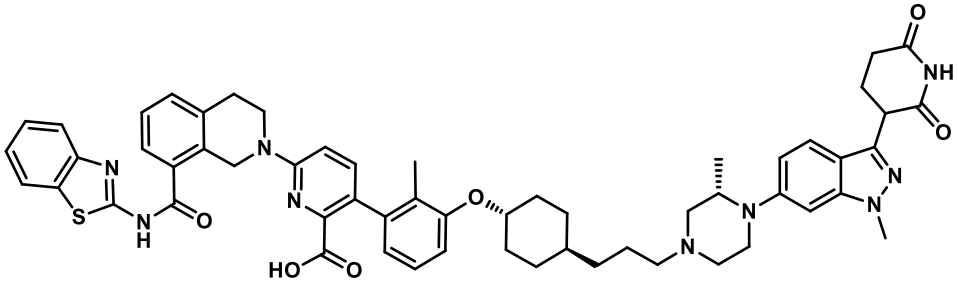
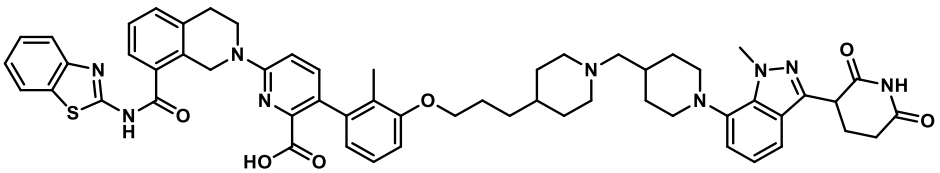
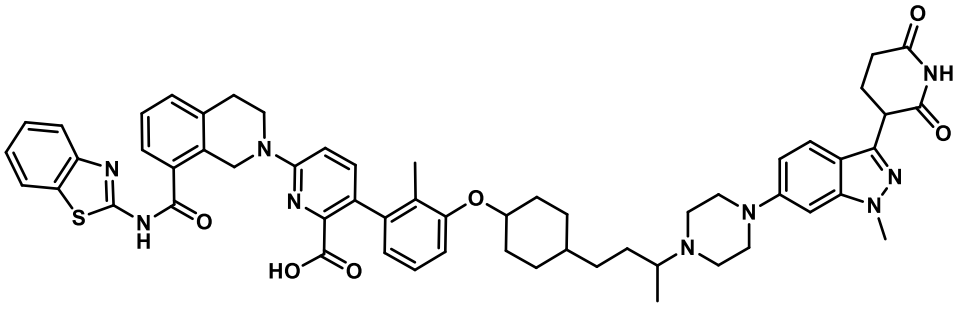
R248	
R249	
R250	
R250a	
R251	
R251a	

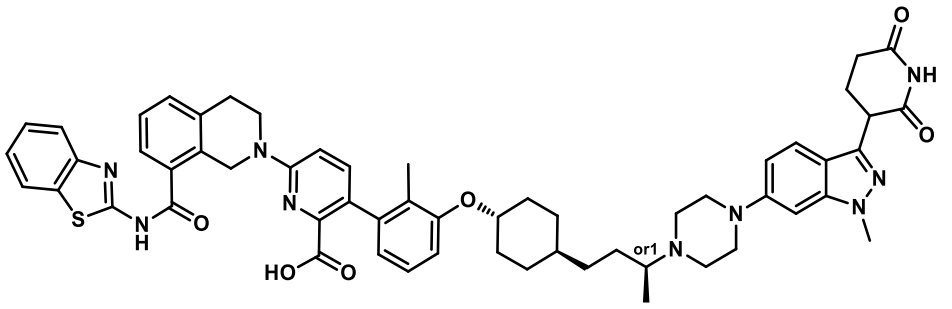
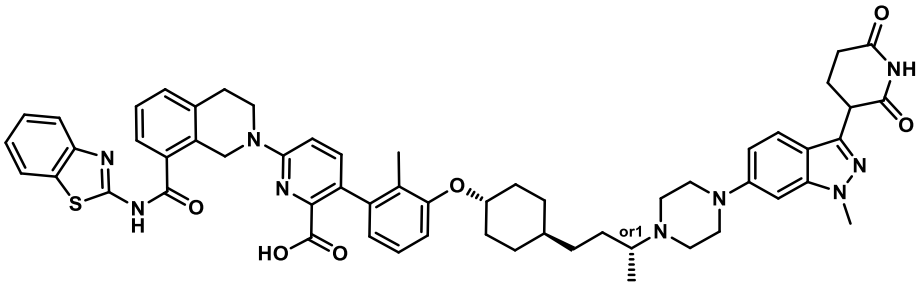
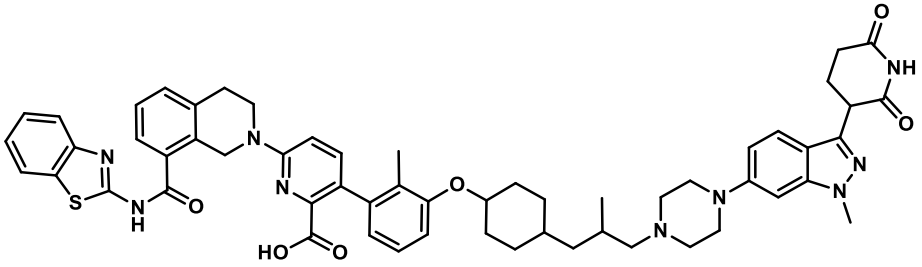
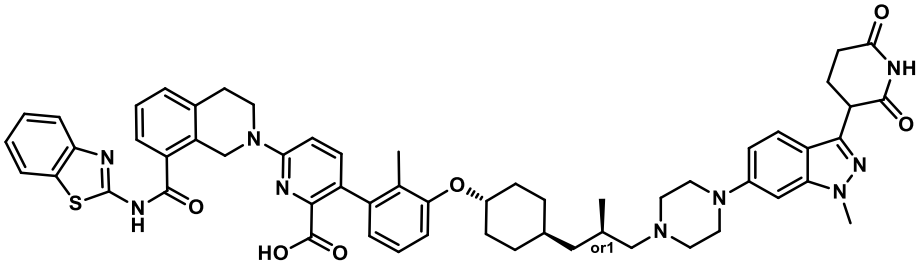
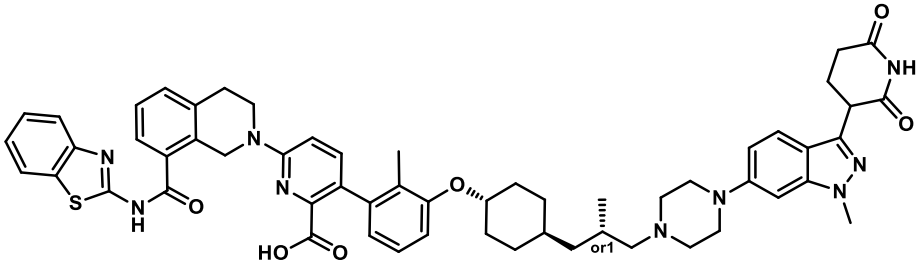
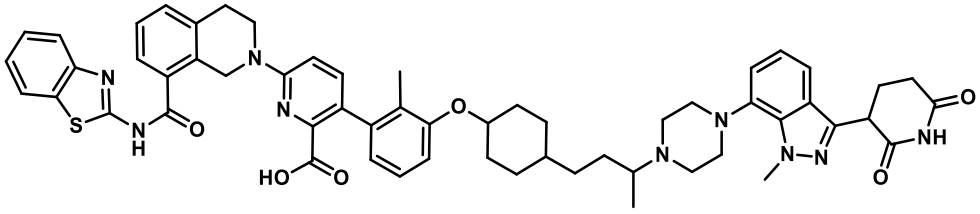
R252	
R252a	
R253	
R253a	
R254	
R254a	

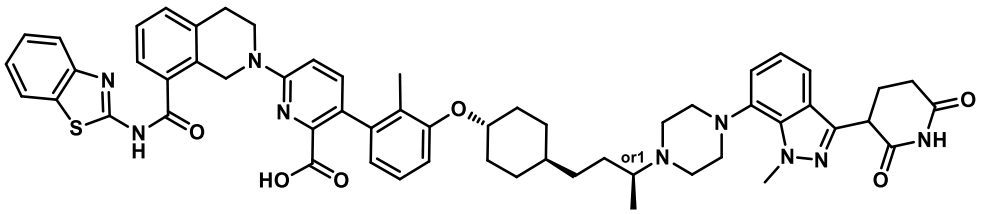
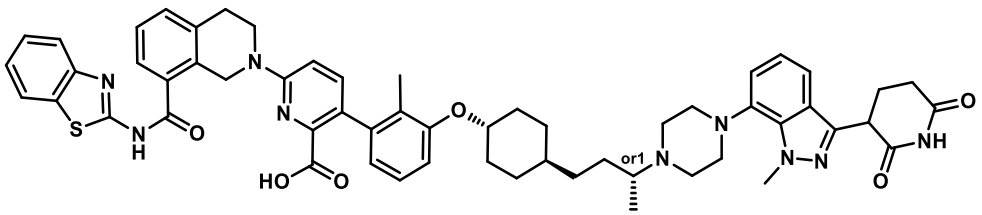
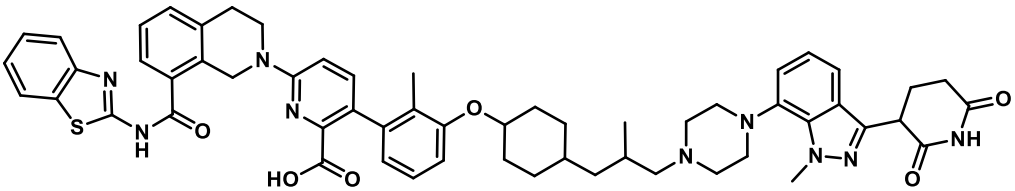
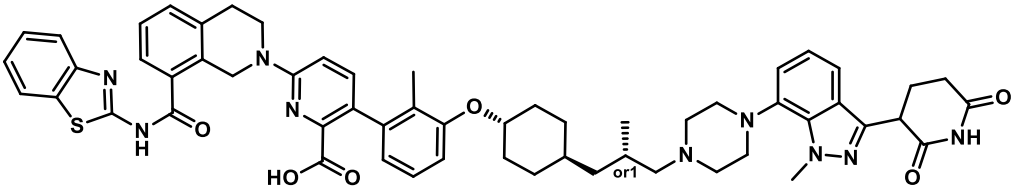
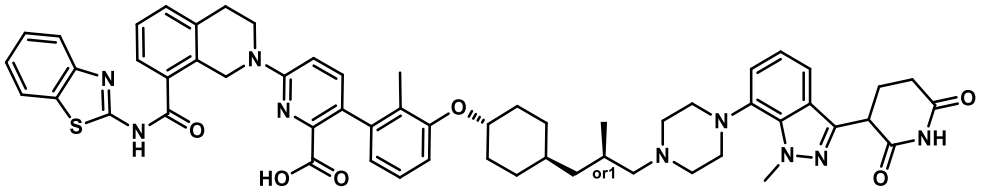
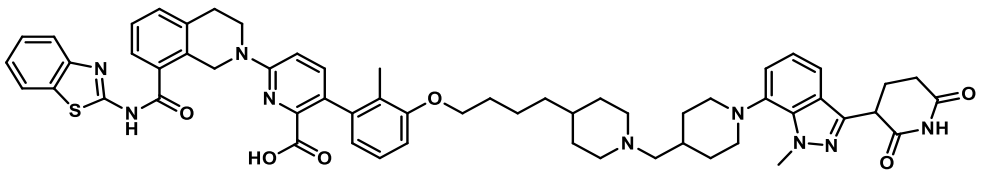
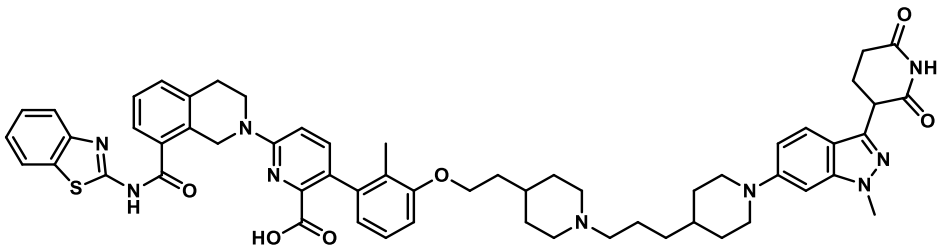
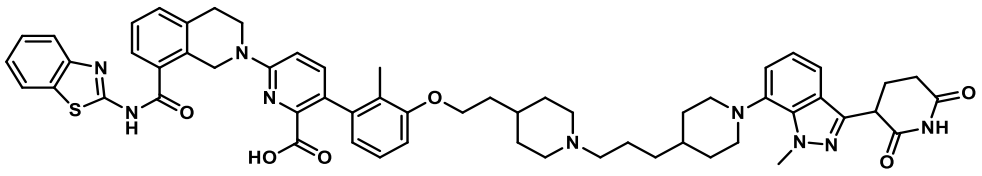
R255	
R256	
R257	
R258	
R259	
R259a	

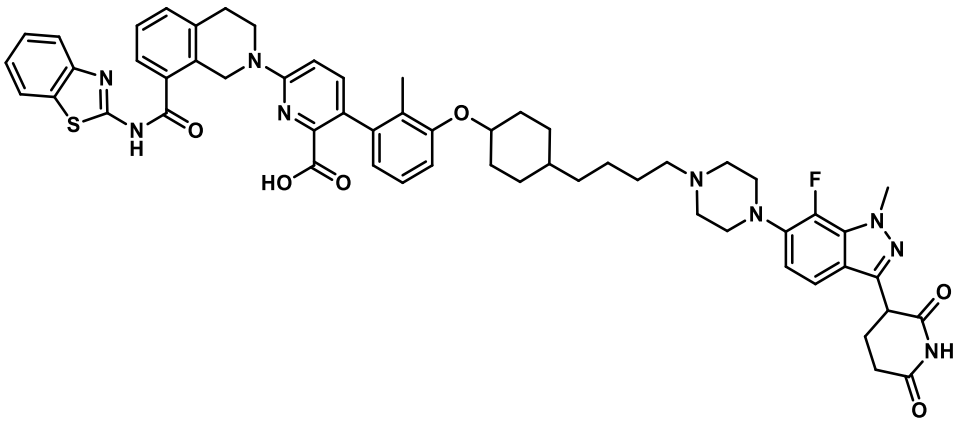
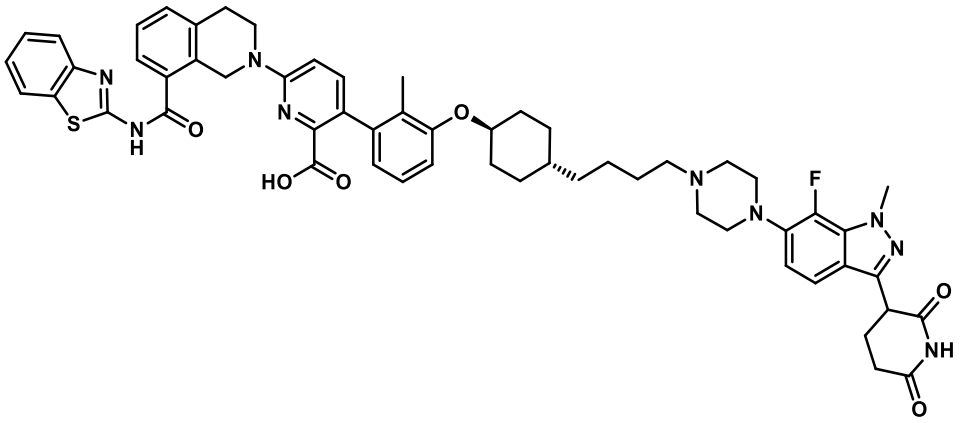
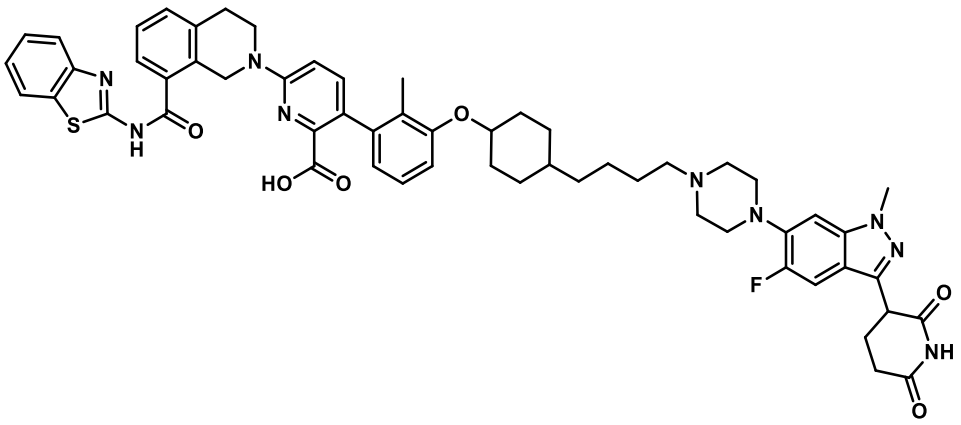
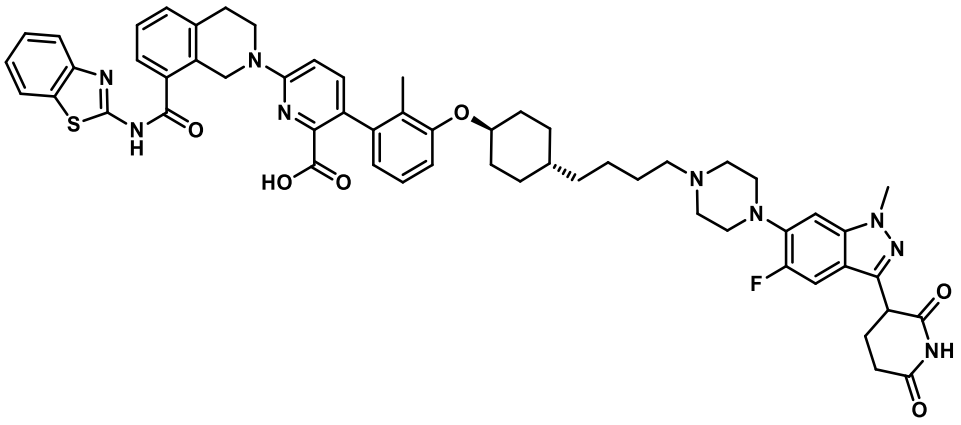
R260	
R261	
R269	
R269a	
R270	
R270a	
R273	

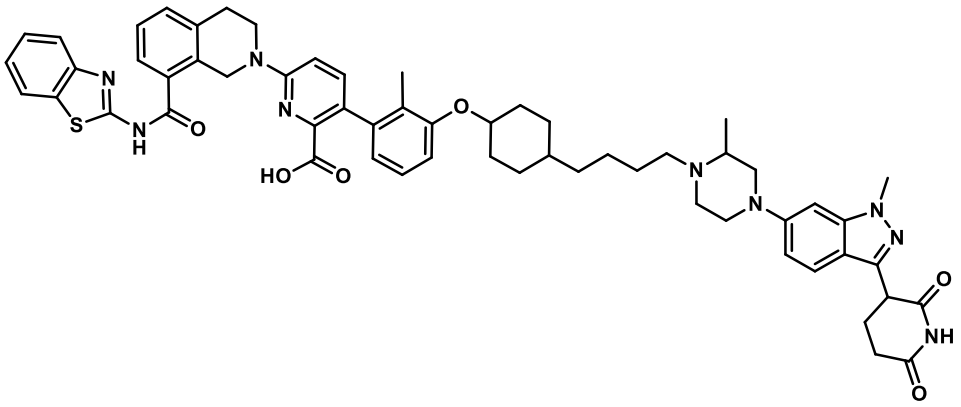
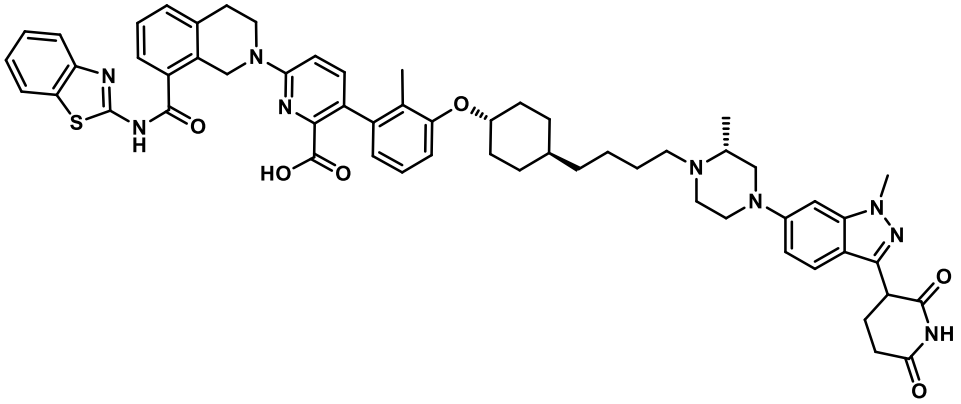
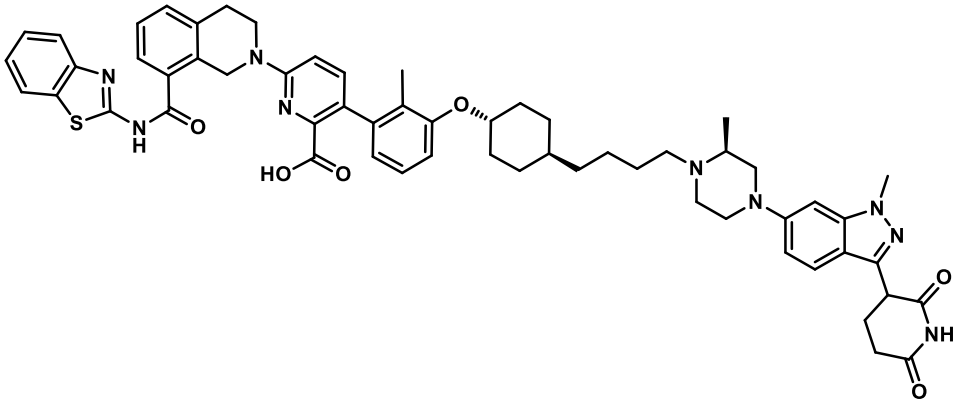
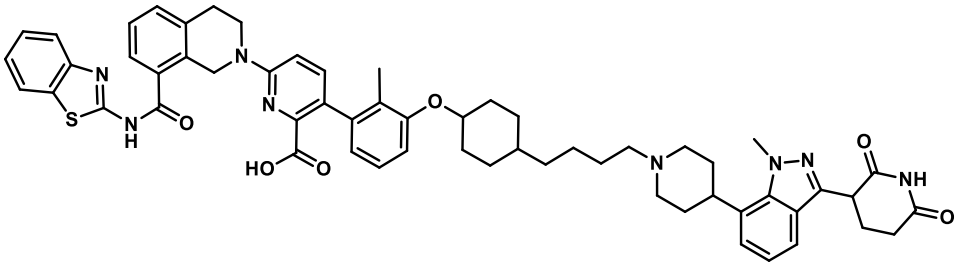
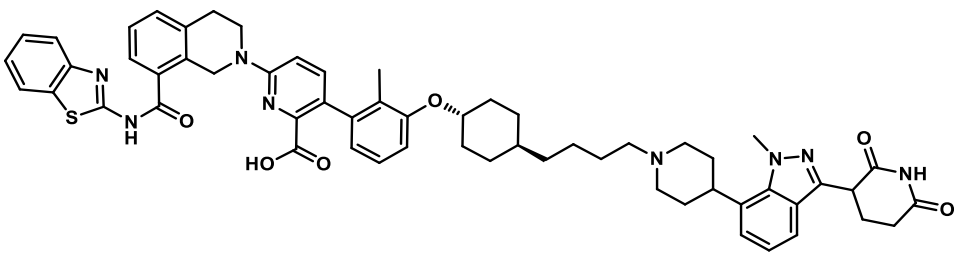
R273a	
R273b	
R274	
R274a	
R274b	
R275	
R275a	

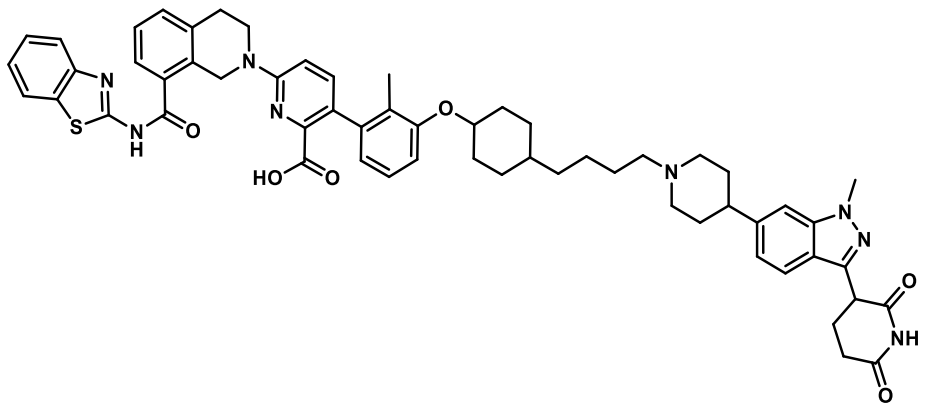
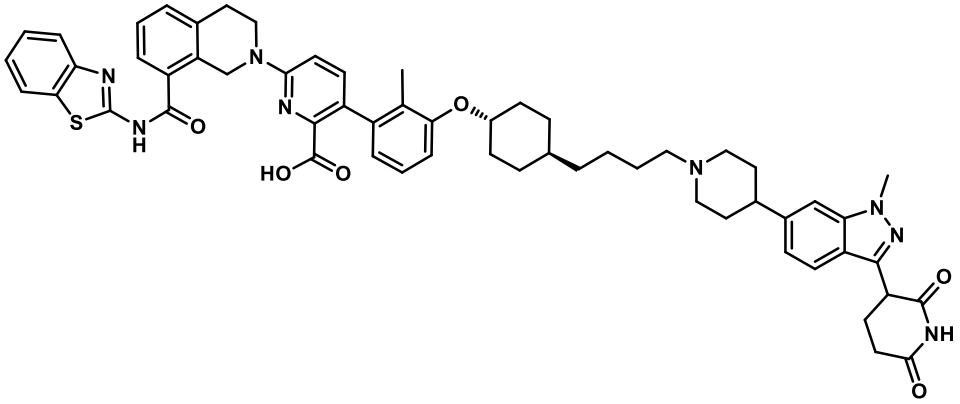
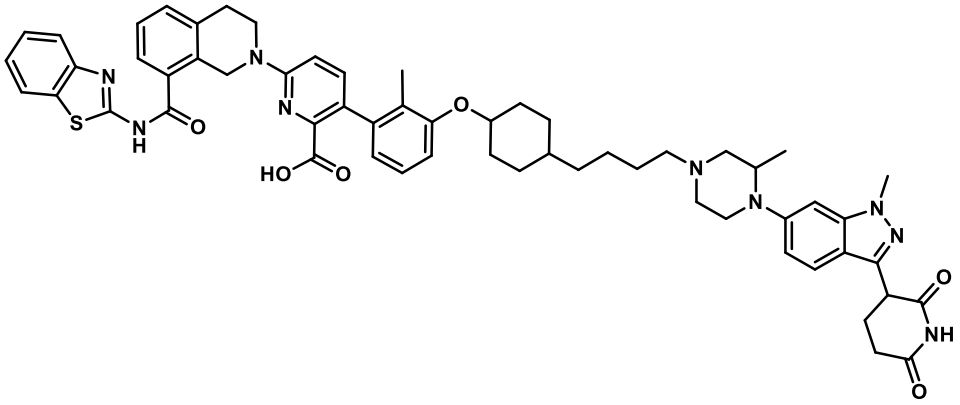
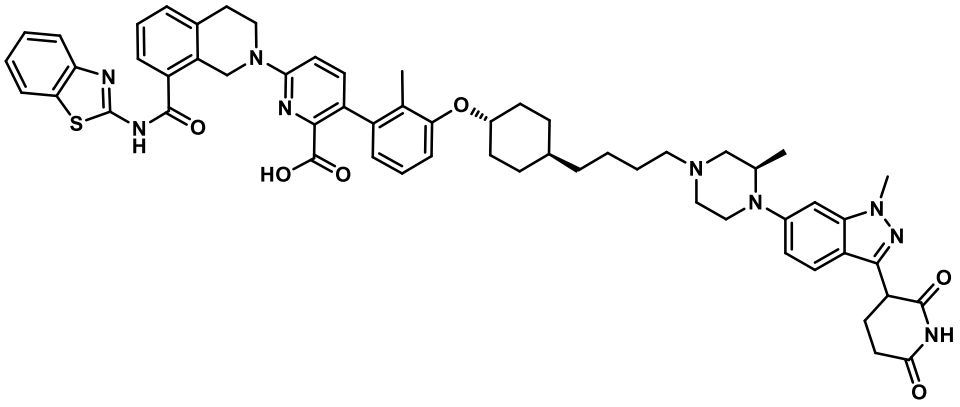
R275b	
R278	
R278a	
R278b	
R279	
R281	

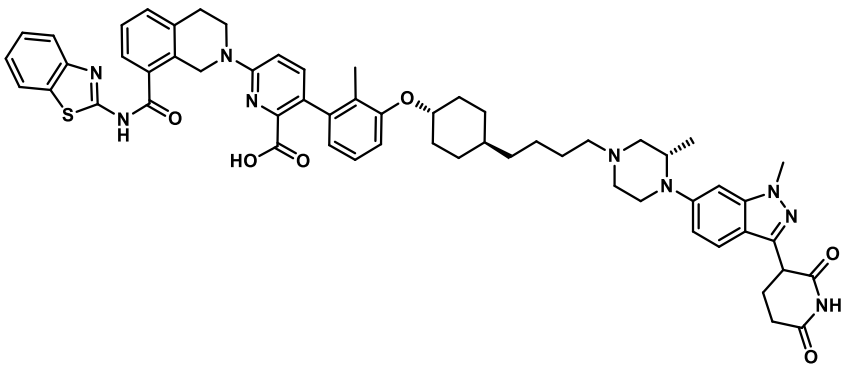
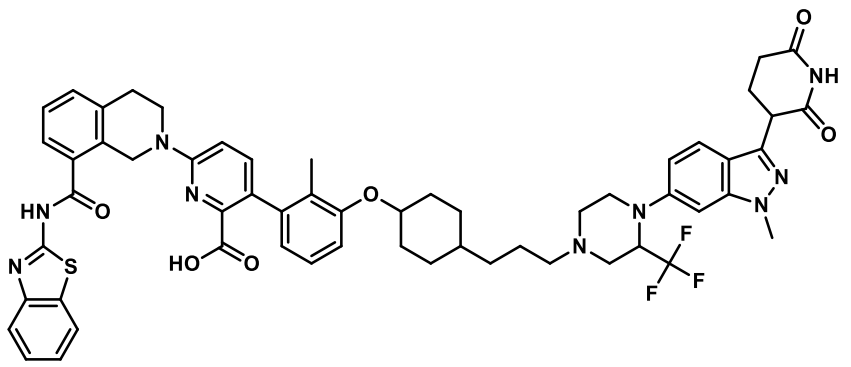
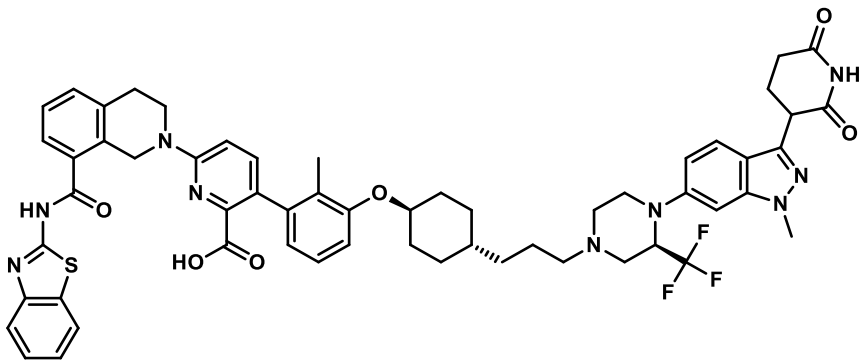
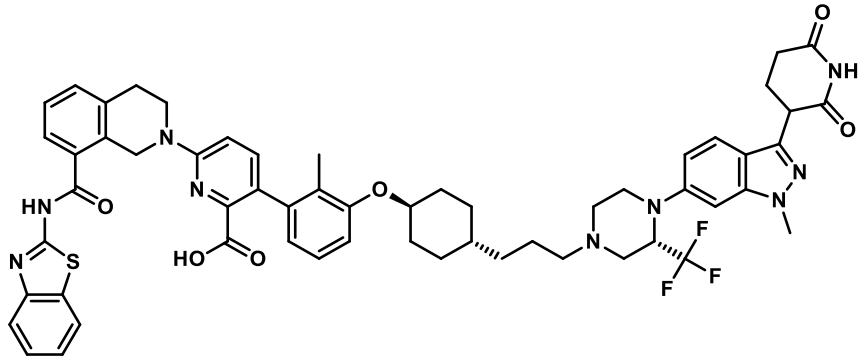
R281a	
R281b	
R282	
R282a	
R282b	
R283	

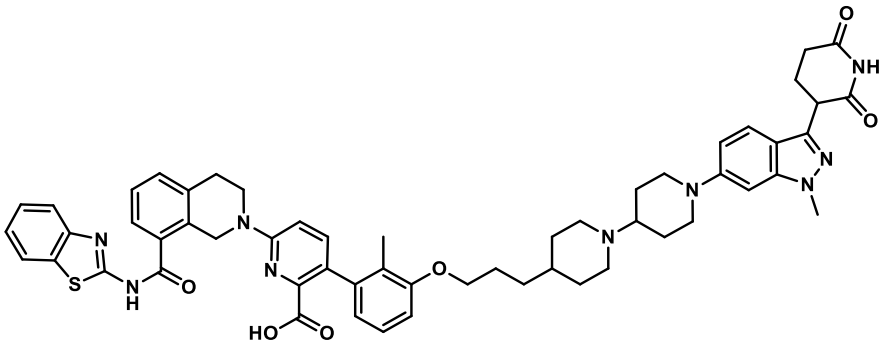
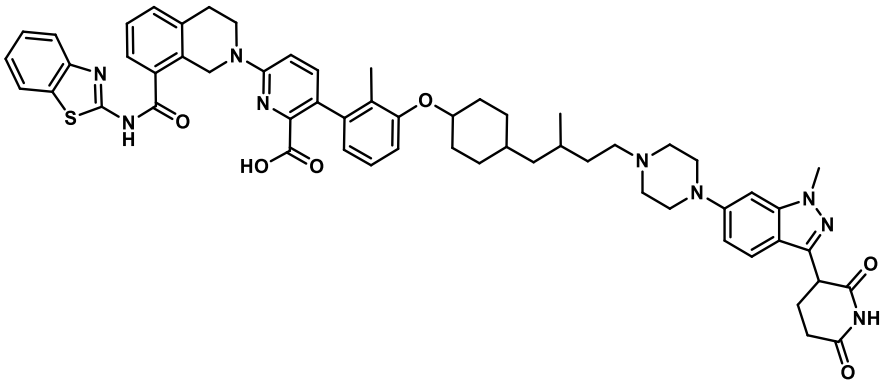
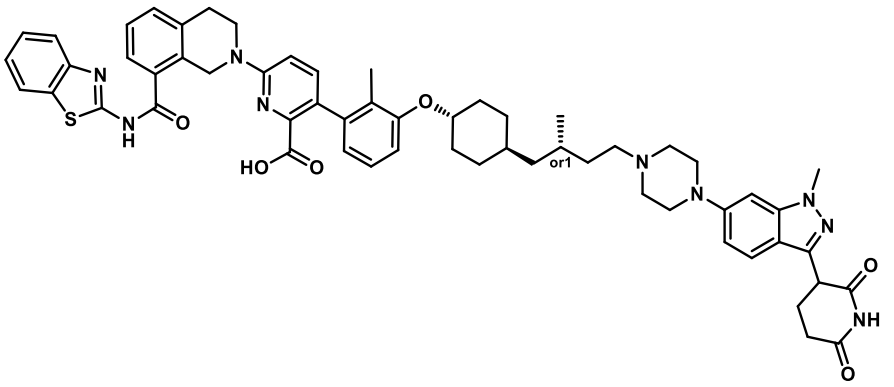
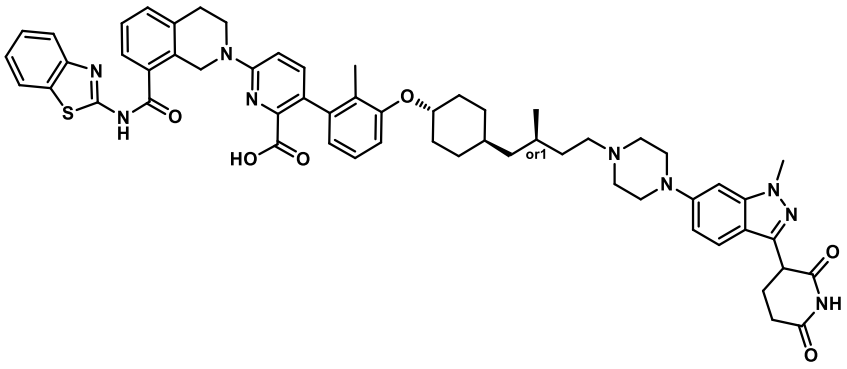
R283a	
R283b	
R284	
R284a	
R284b	
R285	
R287	
R288	

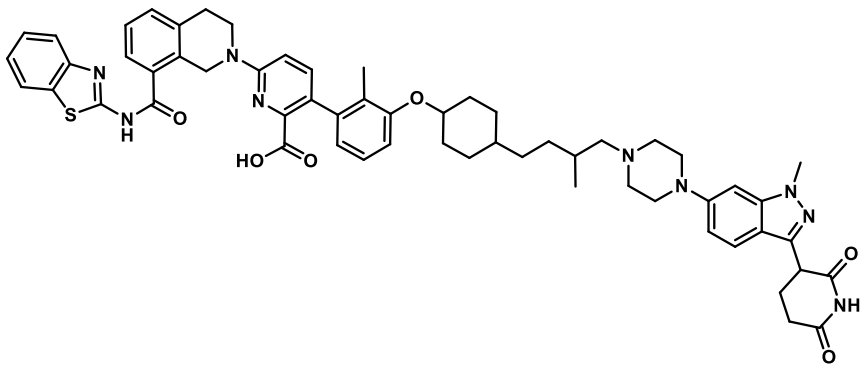
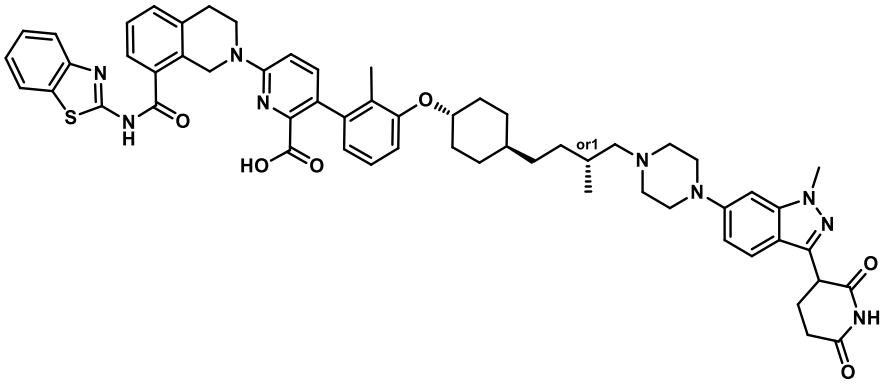
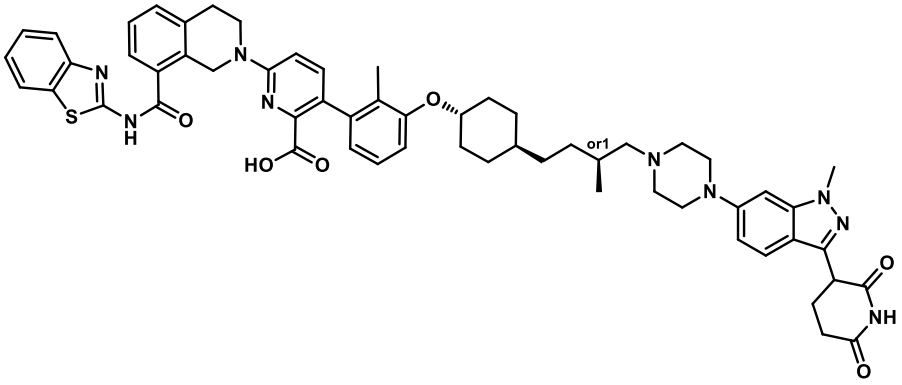
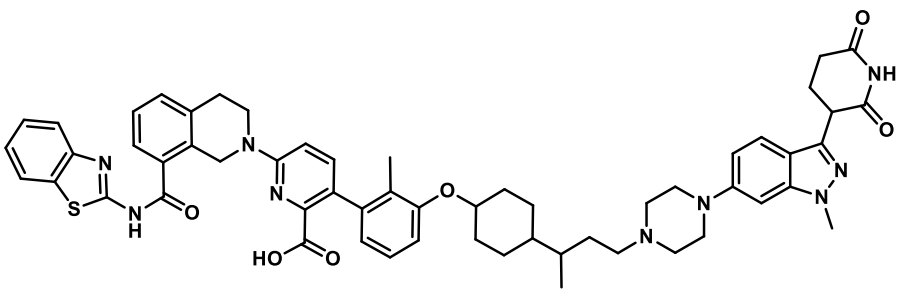
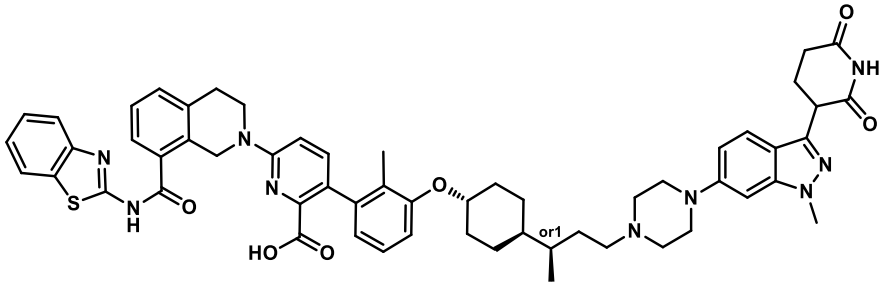
R293	
R293a	
R296	
R296a	

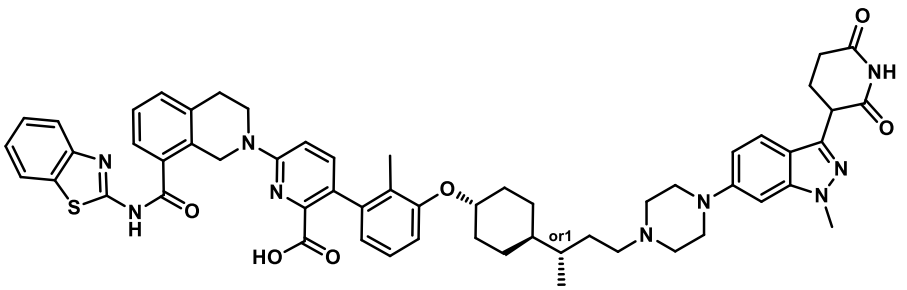
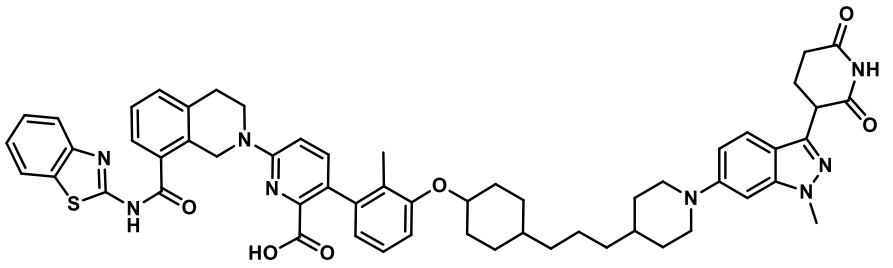
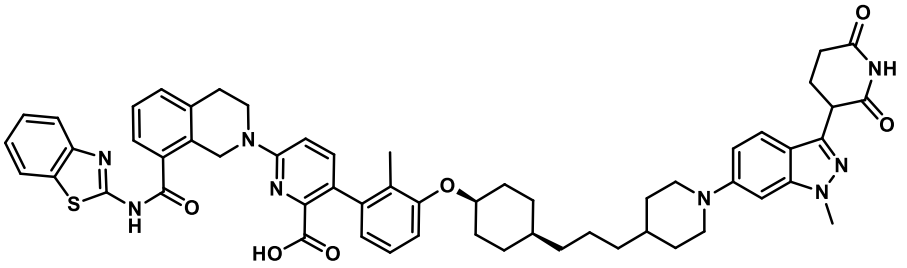
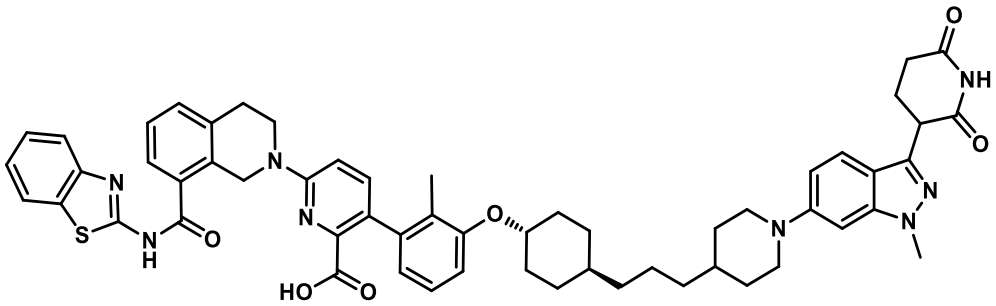
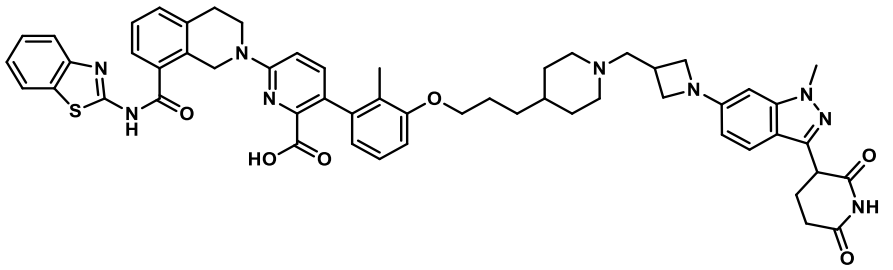
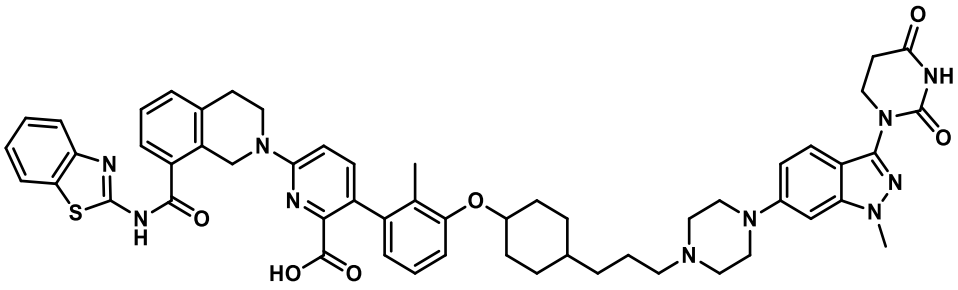
R297	
R297a	
R297b	
R298	
R298a	

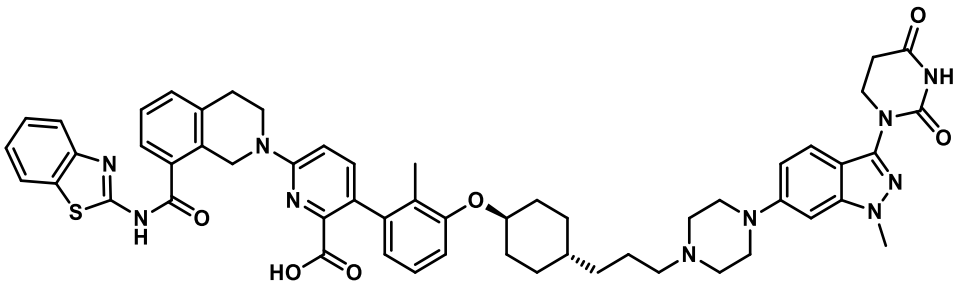
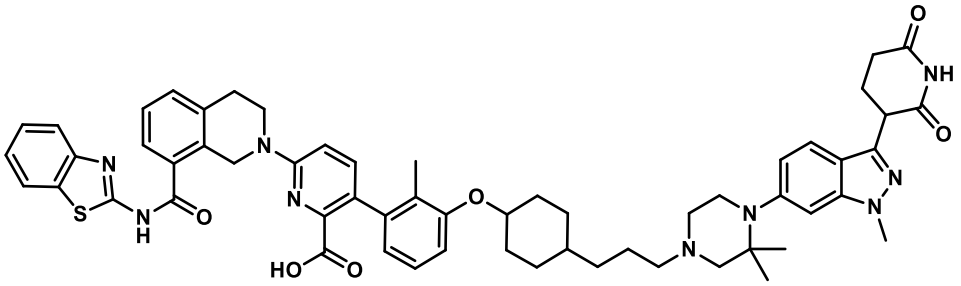
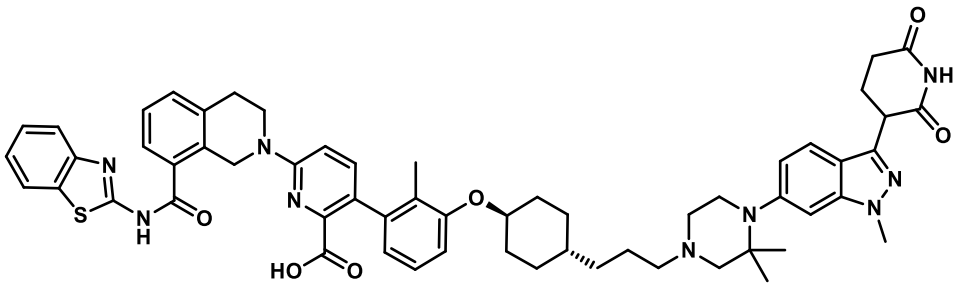
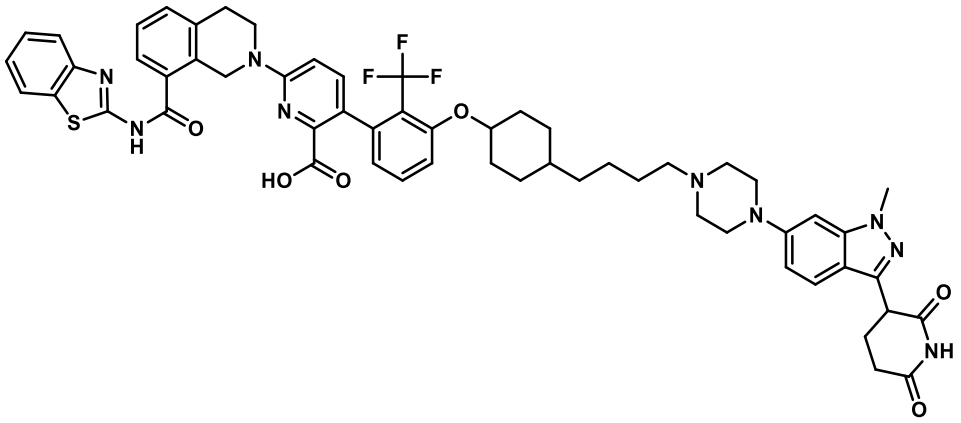
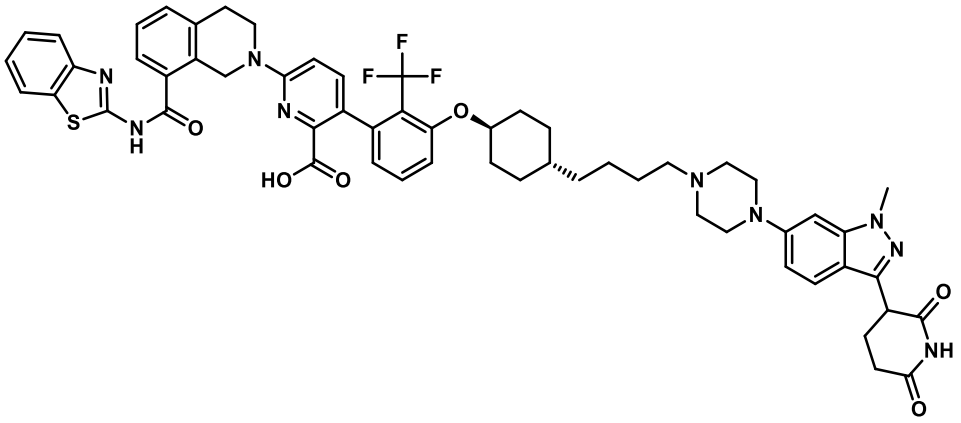
R299	
R299a	
R300	
R300a	

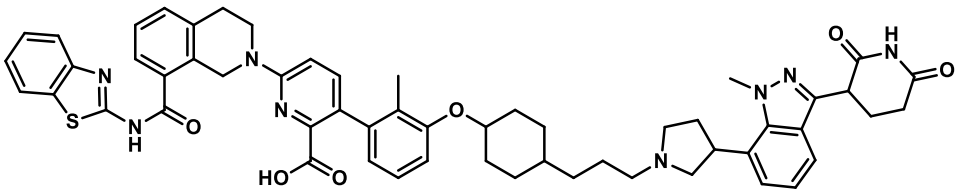
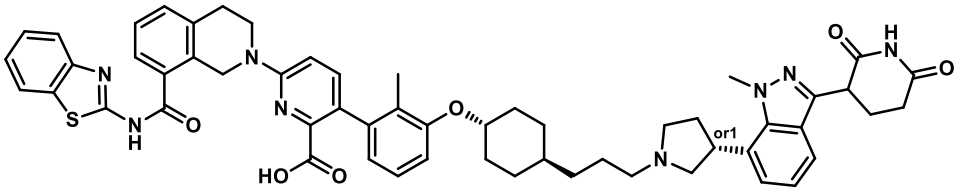
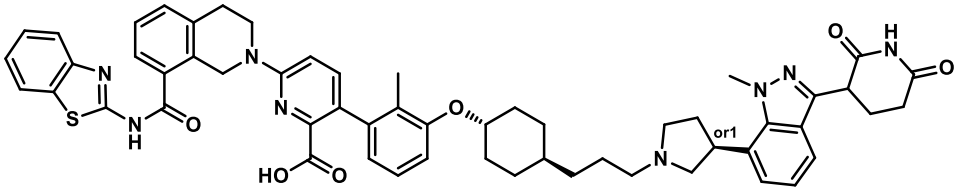
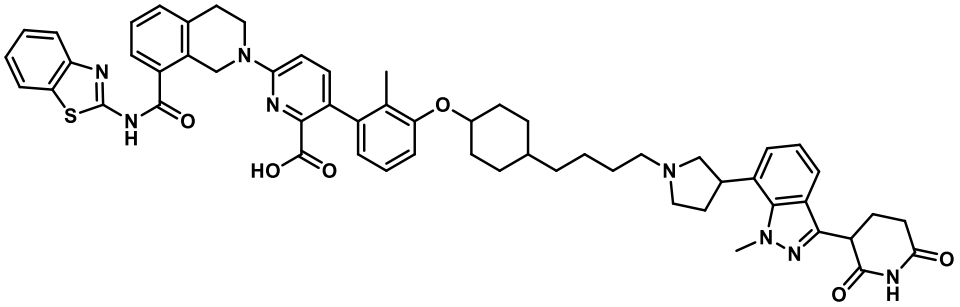
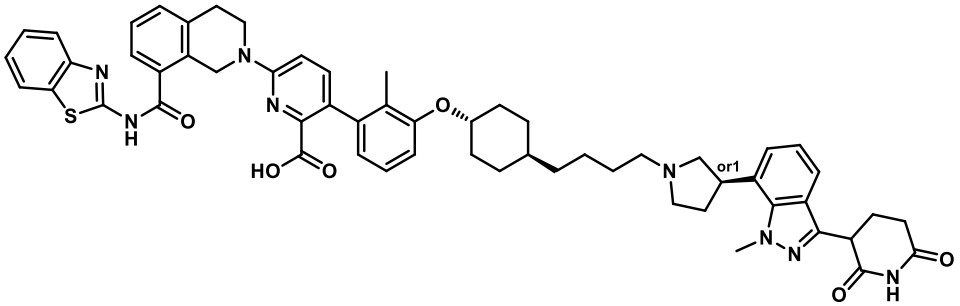
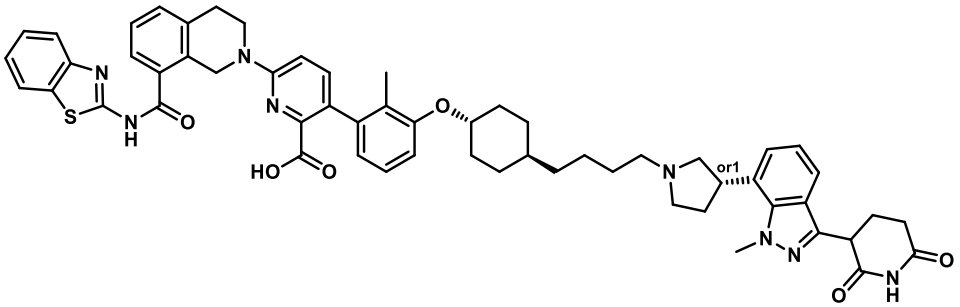
R300b	
R301	
R301a	
R301b	

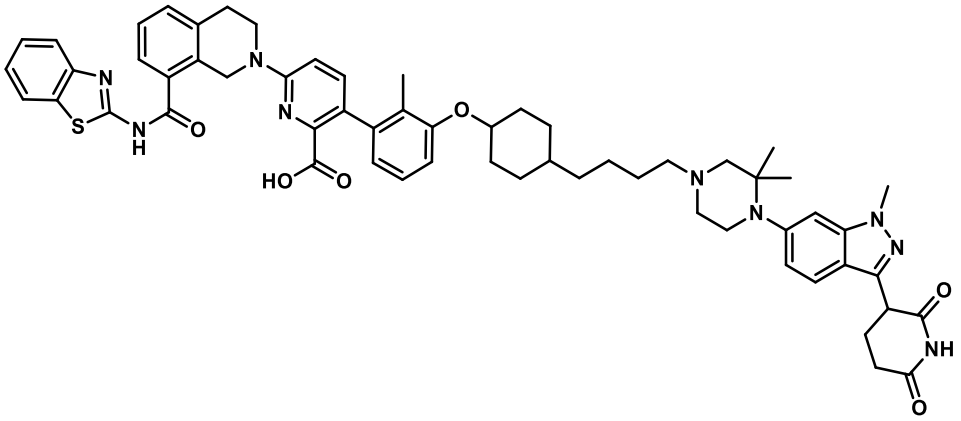
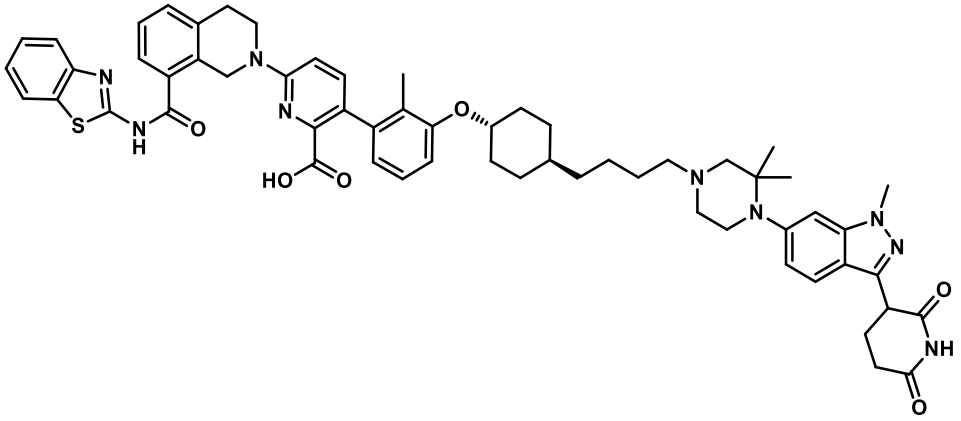
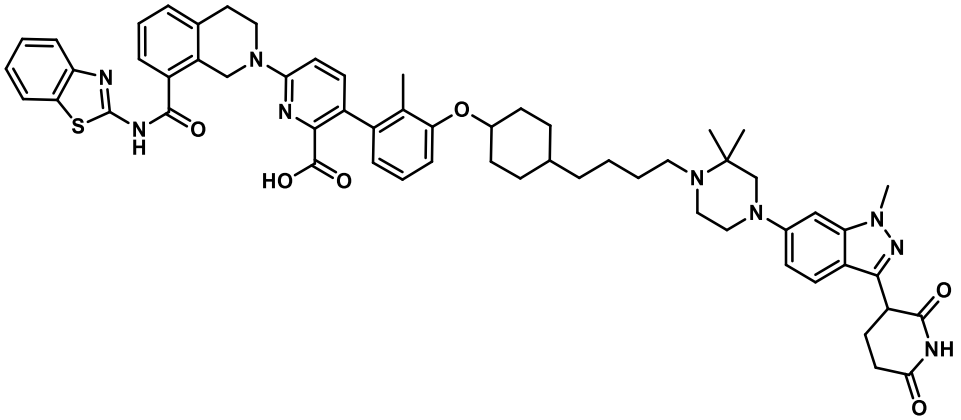
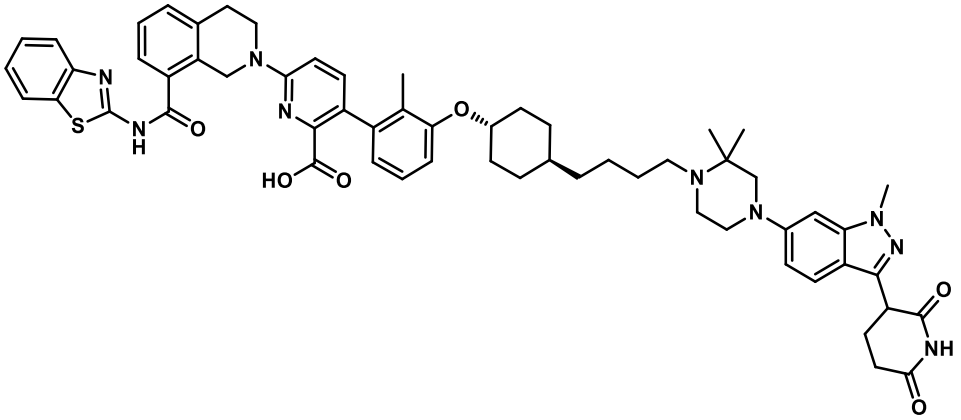
R306	
R307	
R307a	
R307b	

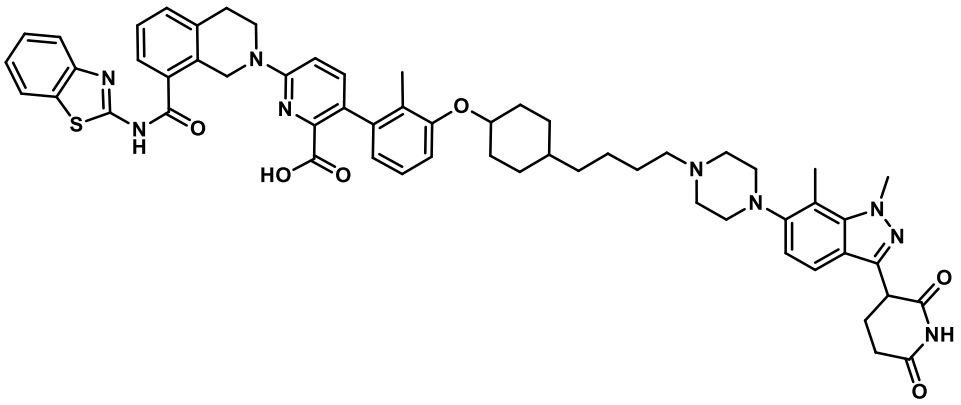
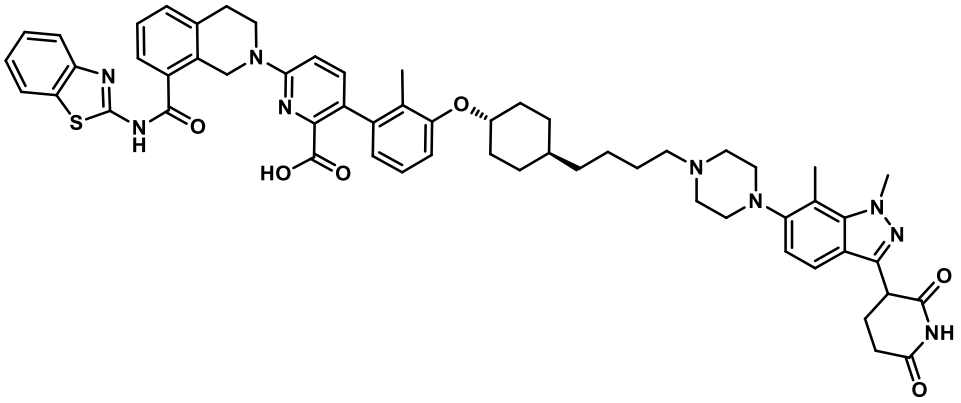
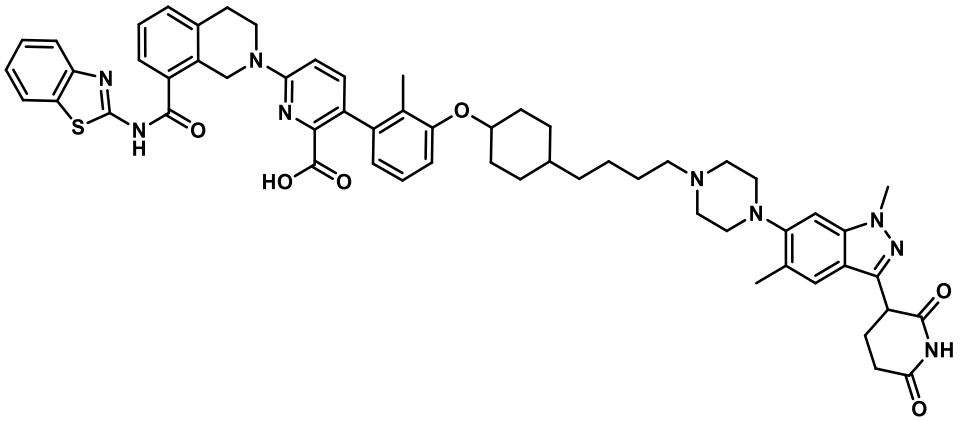
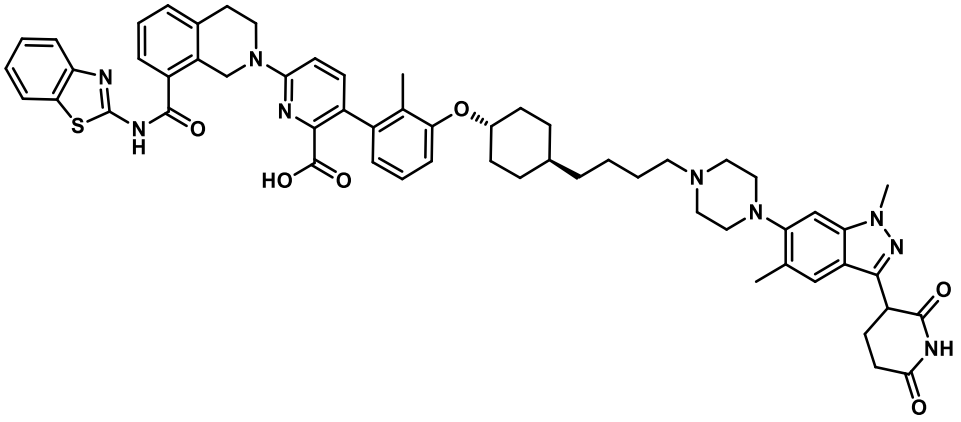
R308	
R308a	
R308b	
R310	
R310a	

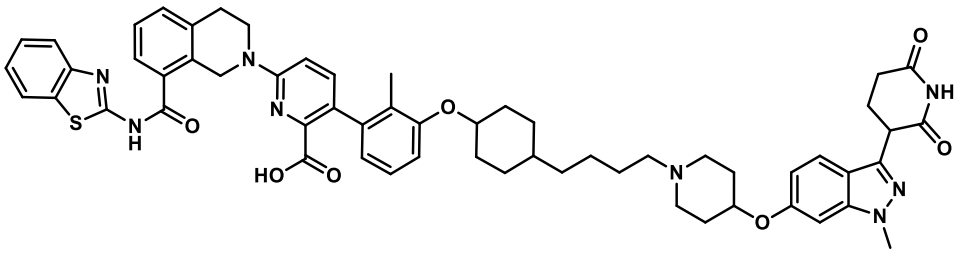
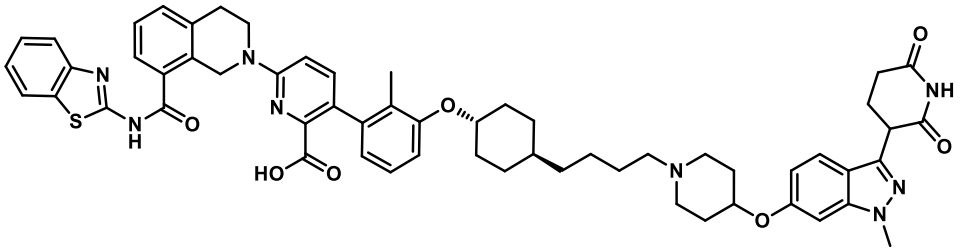
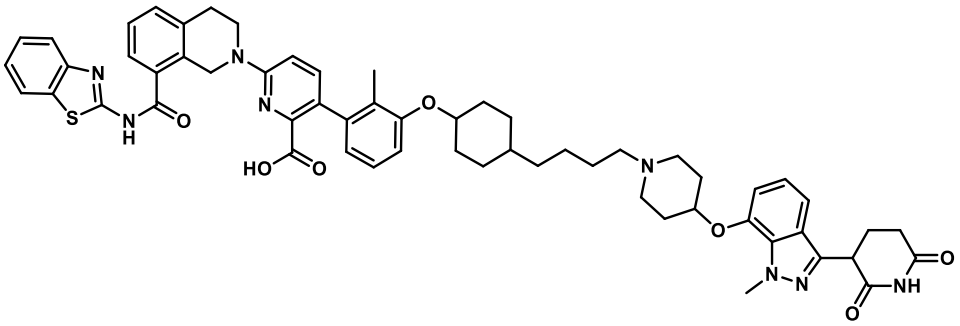
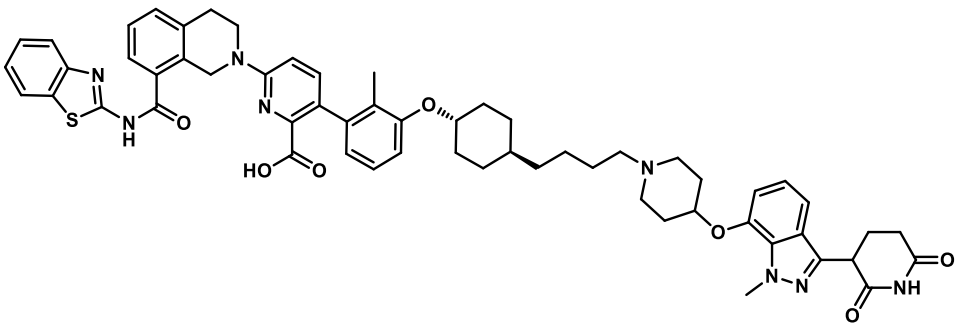
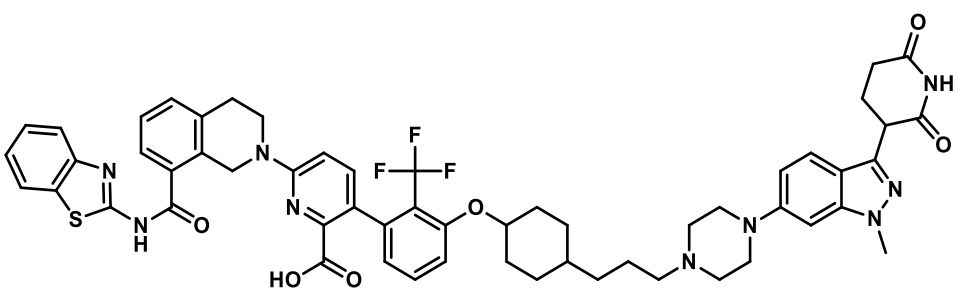
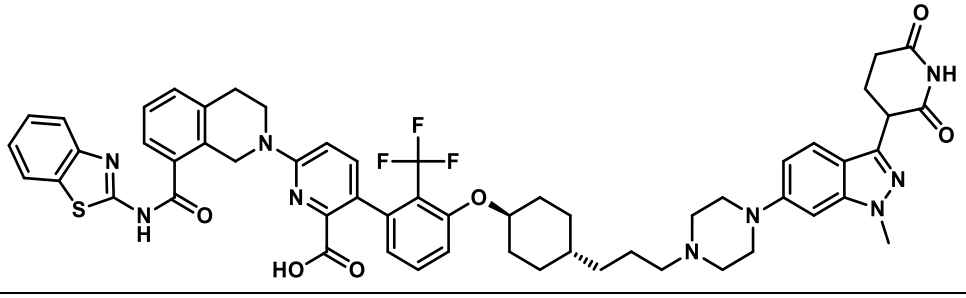
R310b	
R311	
R311a	
R311b	
R312	
R316	

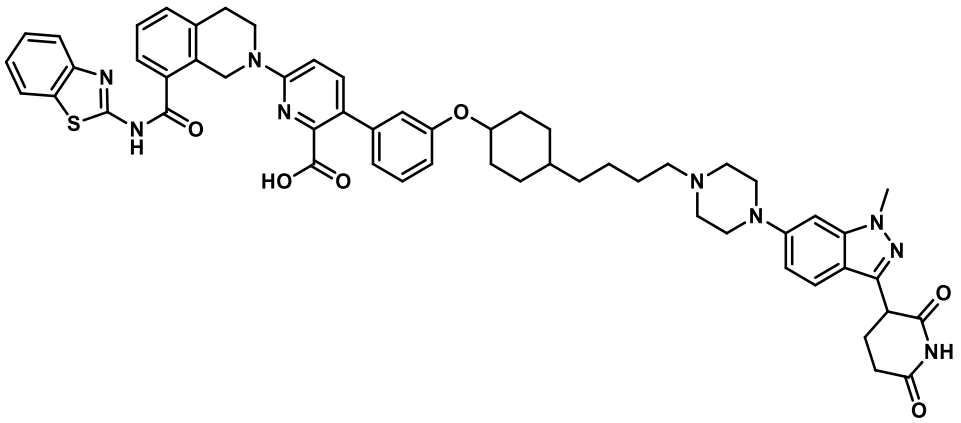
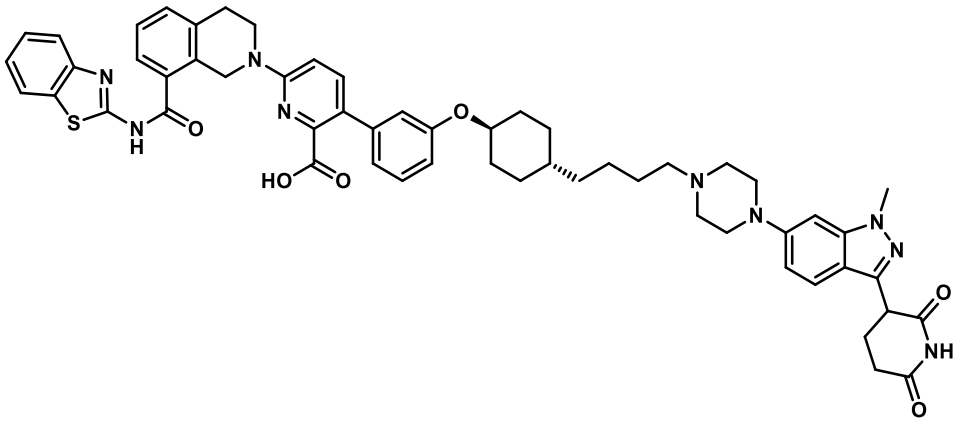
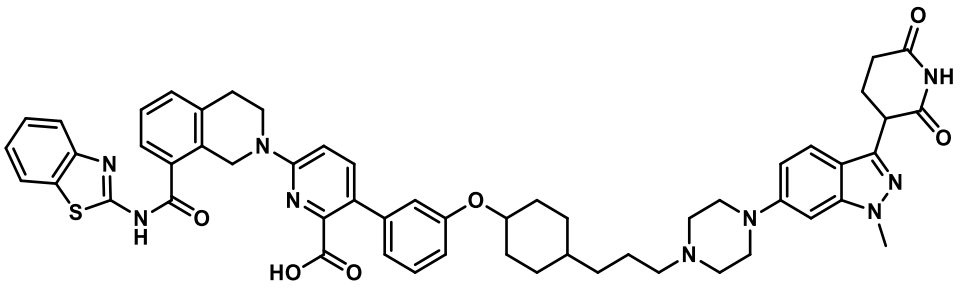
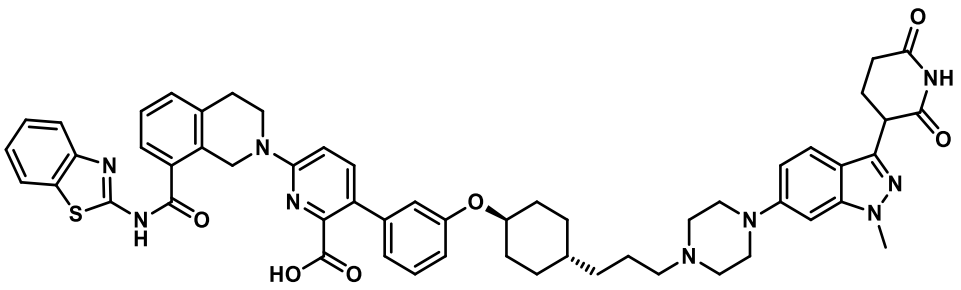
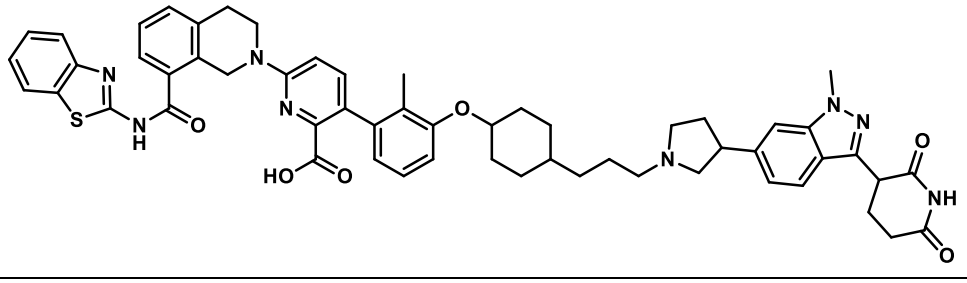
R316a	
R318	
R318a	
R319	
R319a	

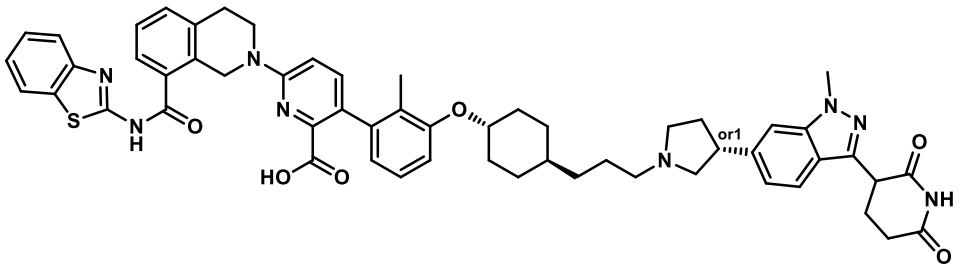
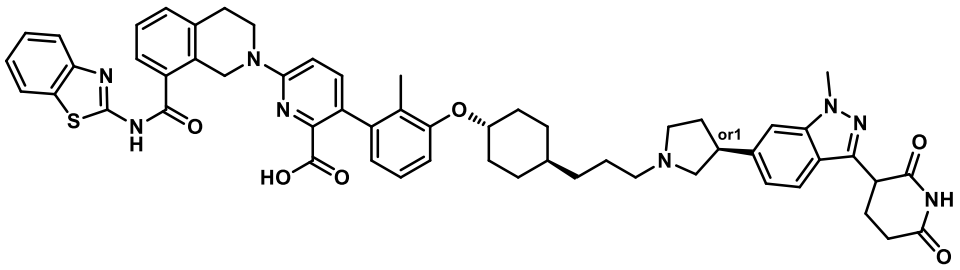
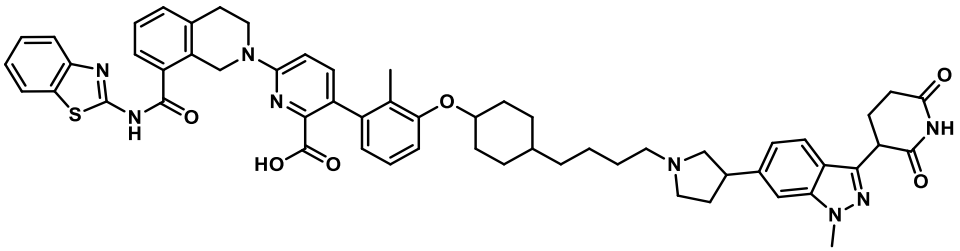
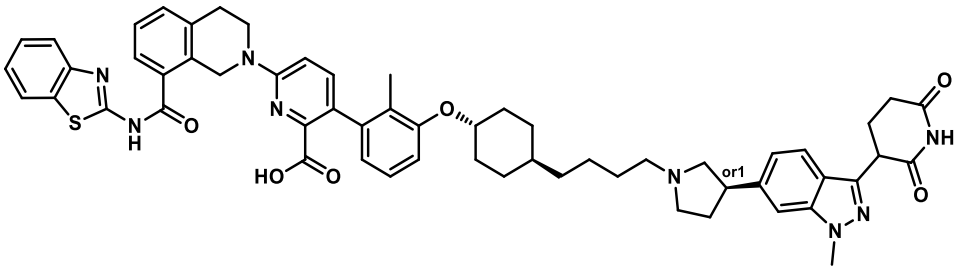
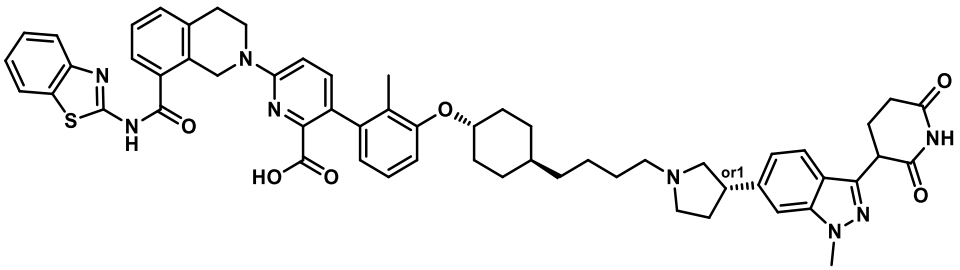
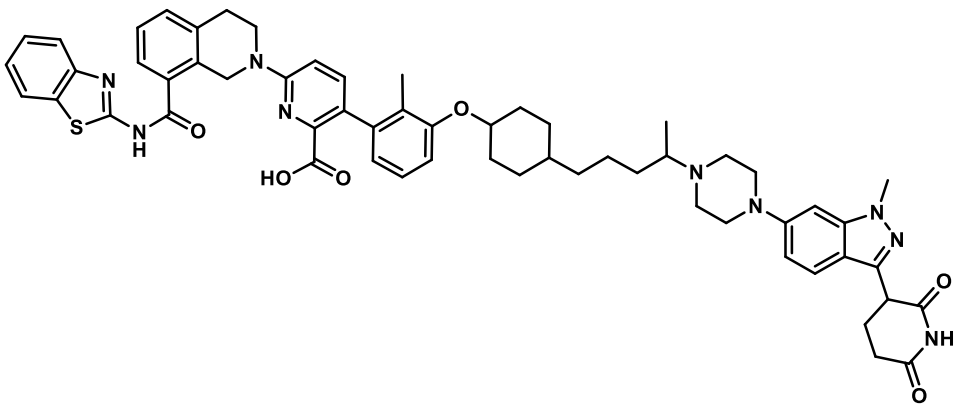
R320	
R320a	
R320b	
R321	
R321a	
R321b	

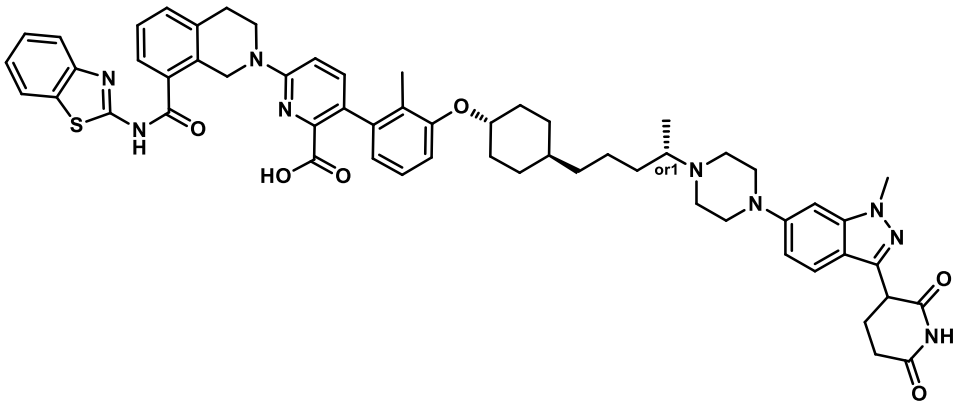
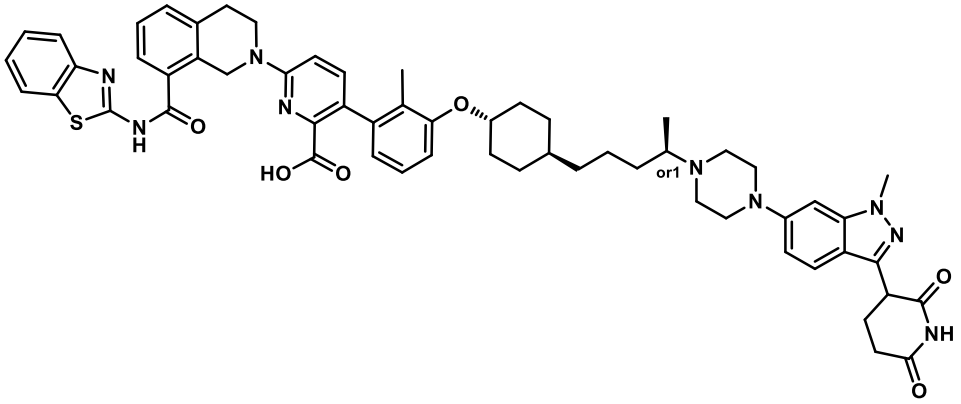
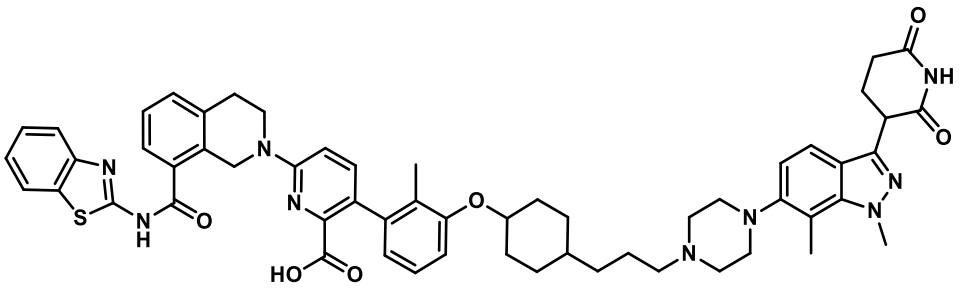
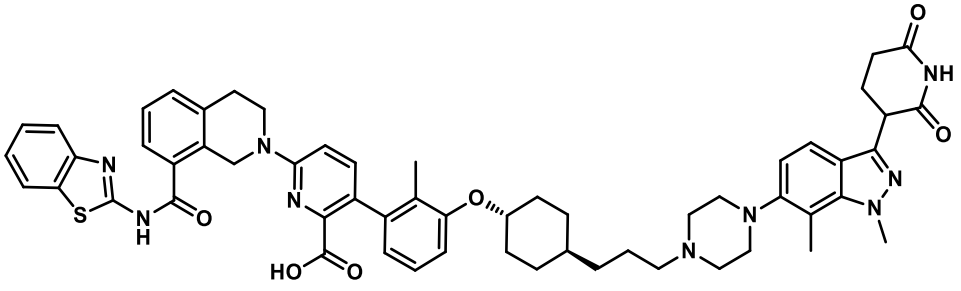
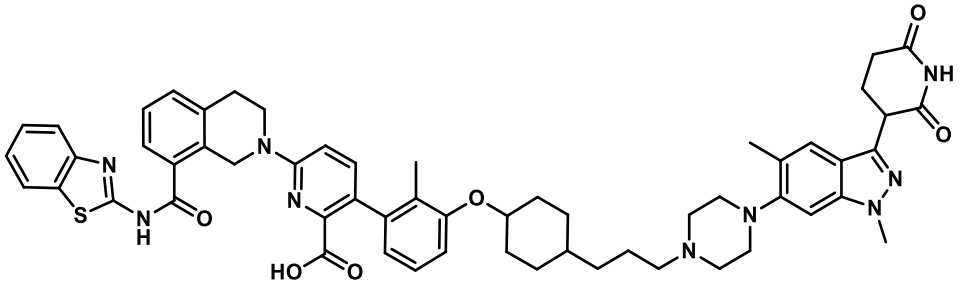
R322	
R322a	
R323	
R323a	

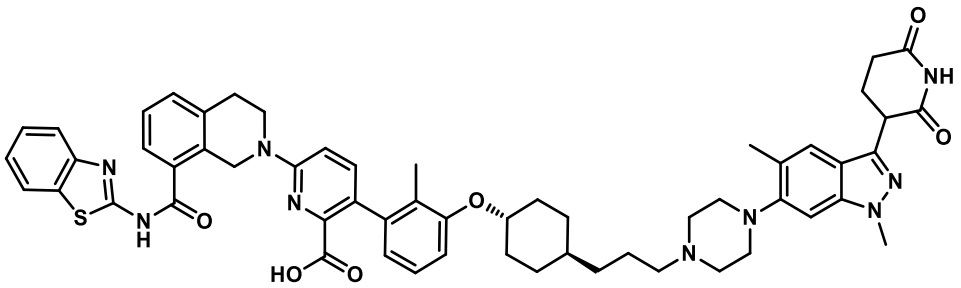
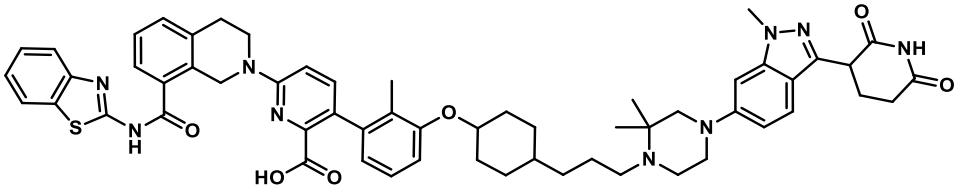
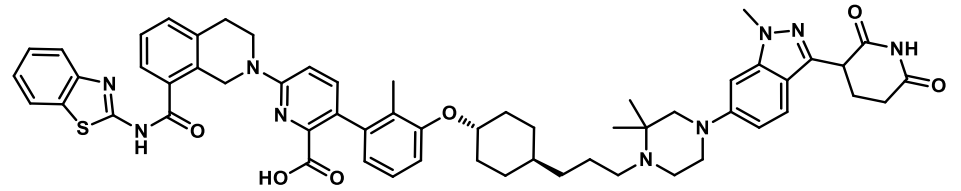
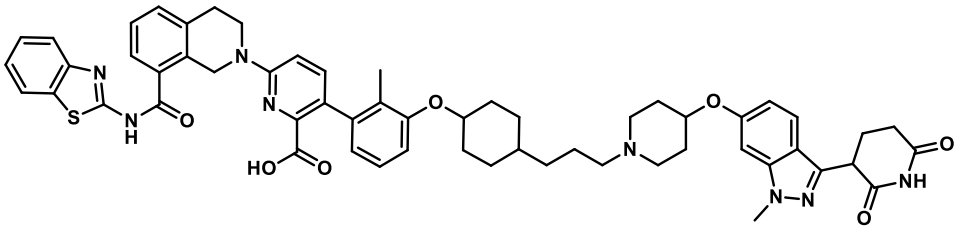
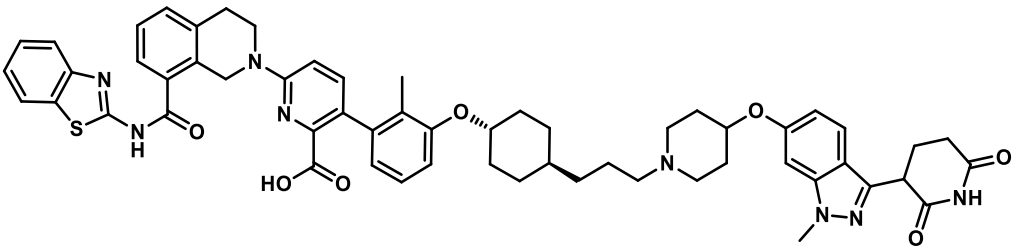
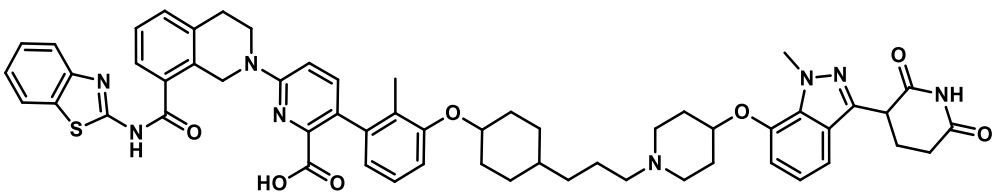
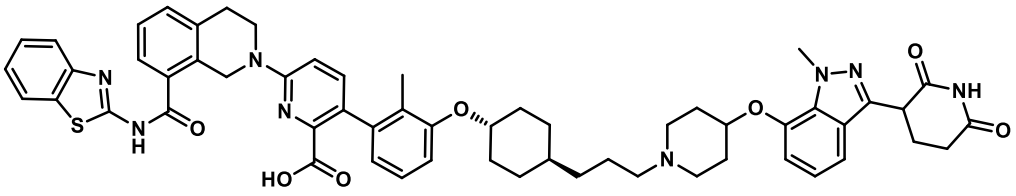
R324	
R324a	
R325	
R325a	

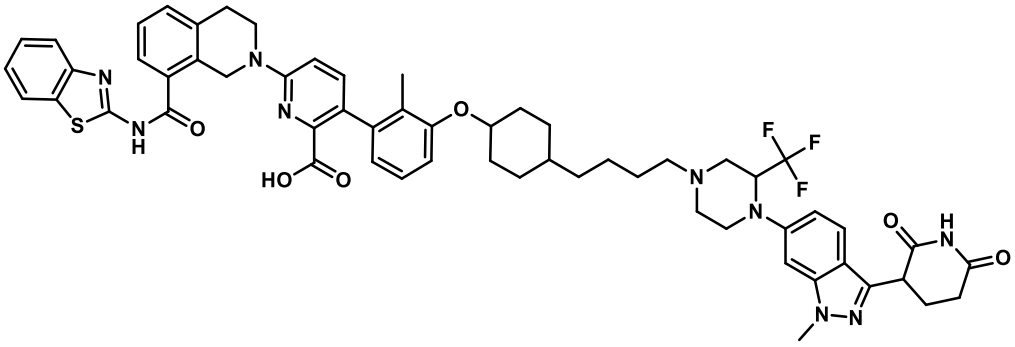
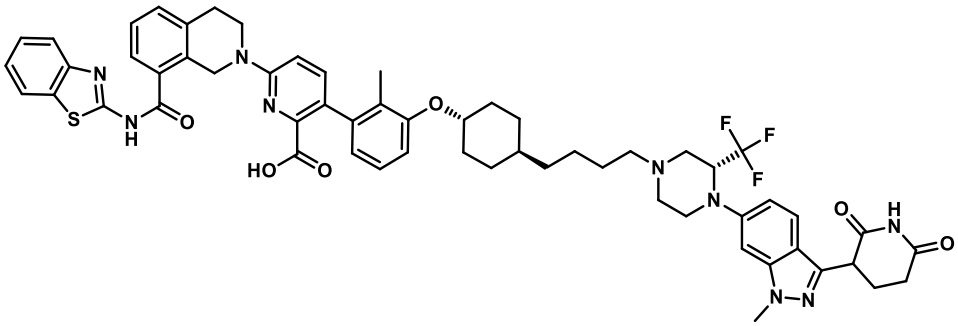
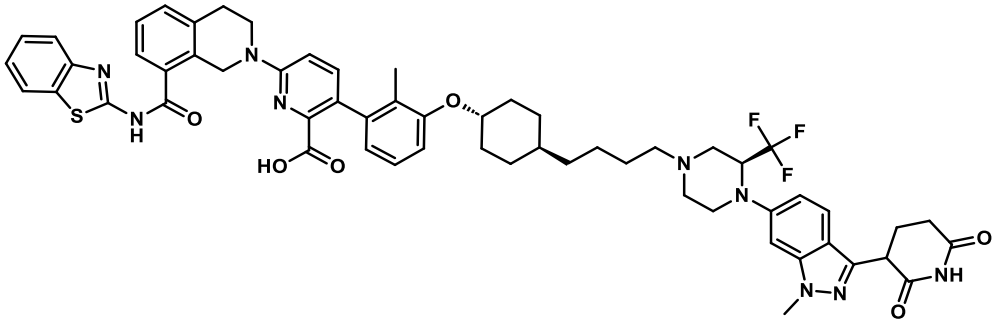
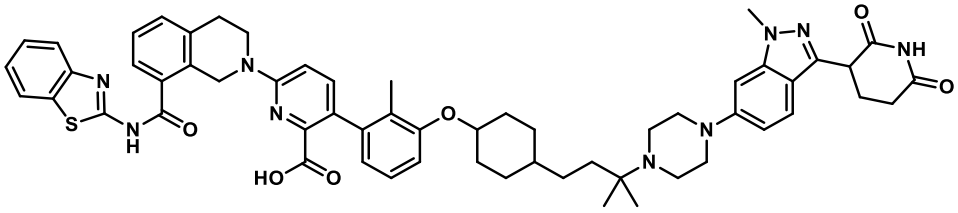
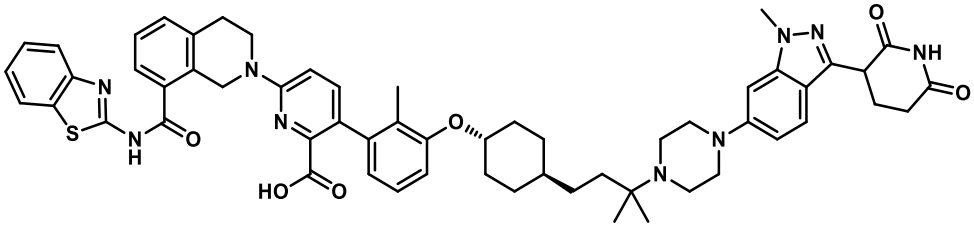
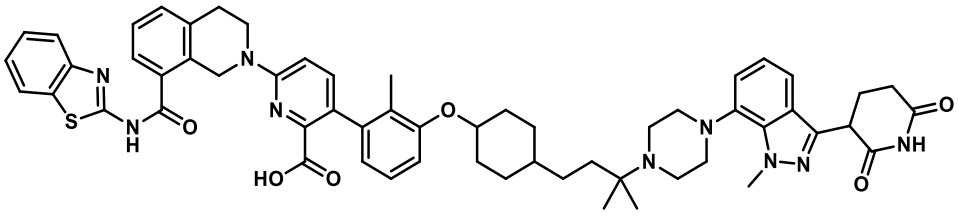
R326	
R326a	
R327	
R327a	
R328	
R328a	

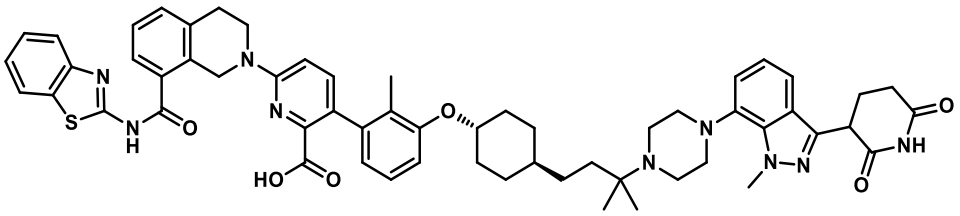
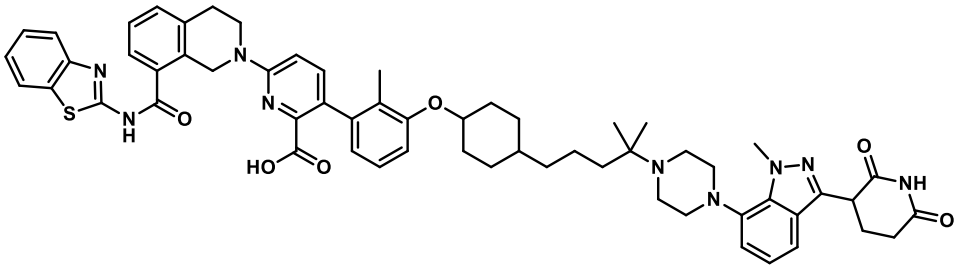
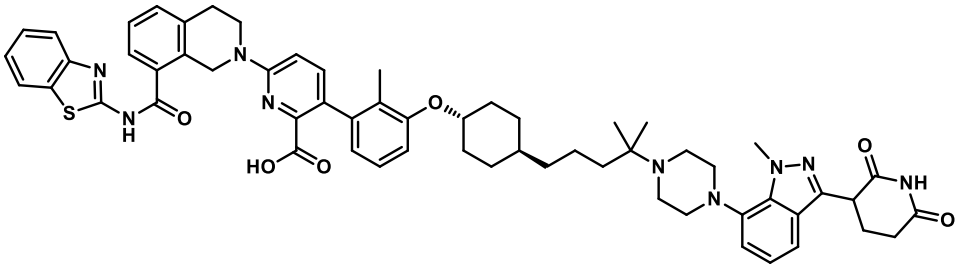
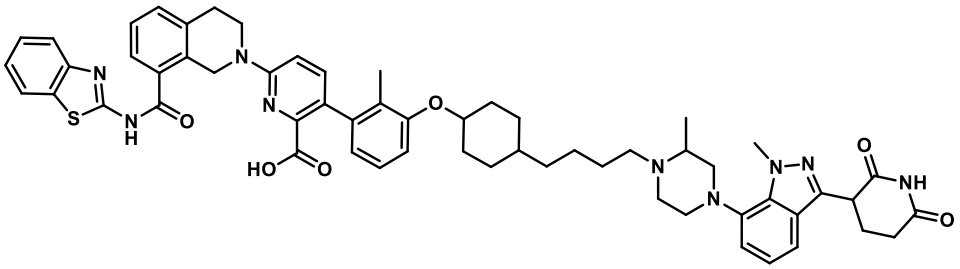
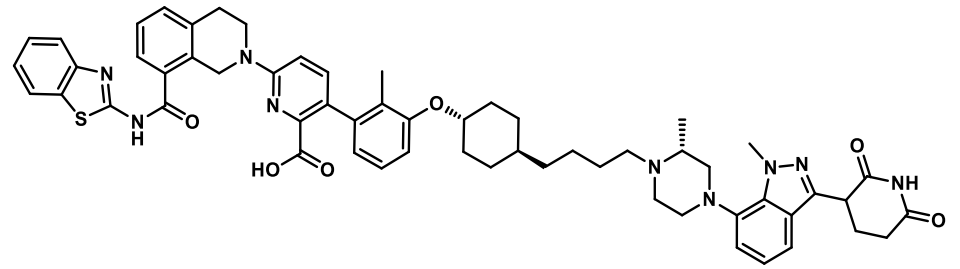
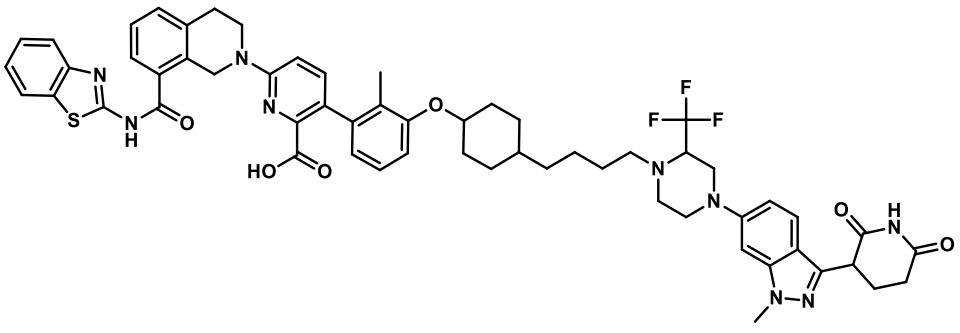
R329	
R329a	
R330	
R330a	
R331	

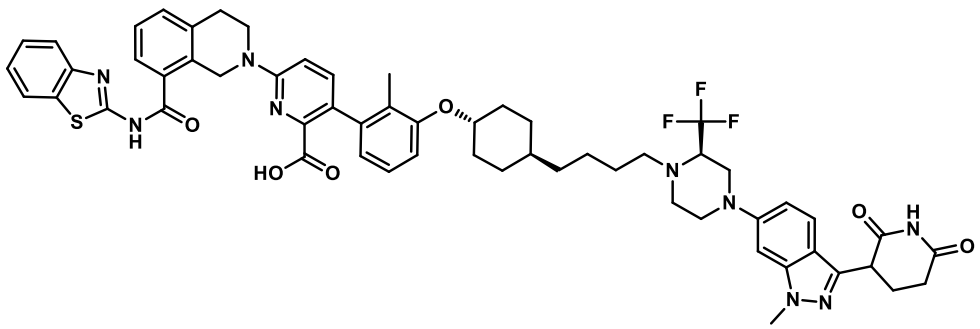
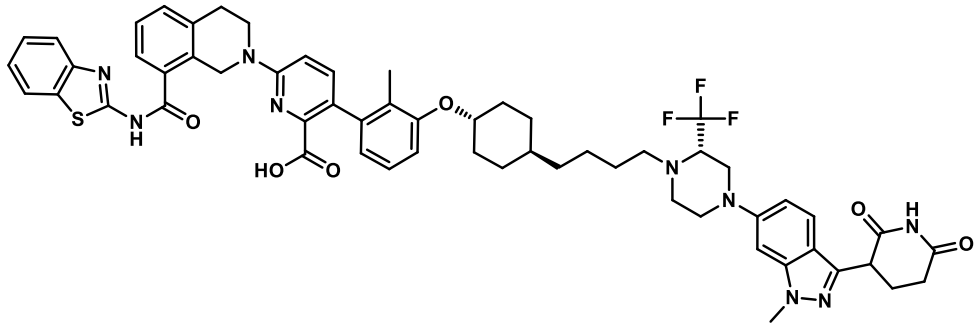
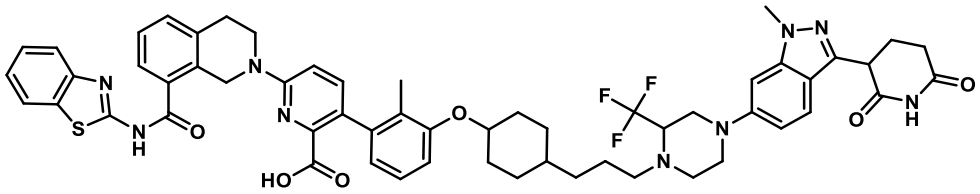
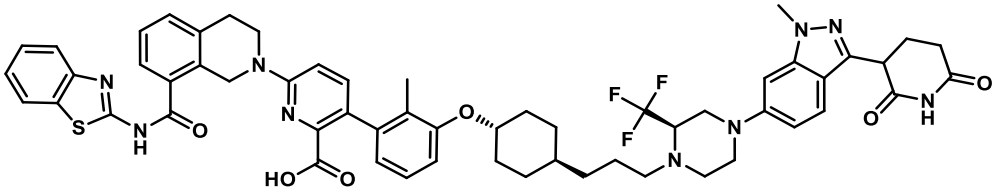
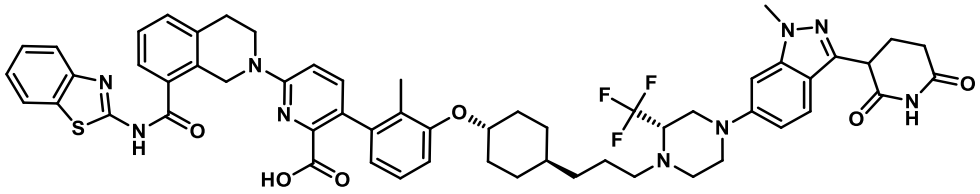
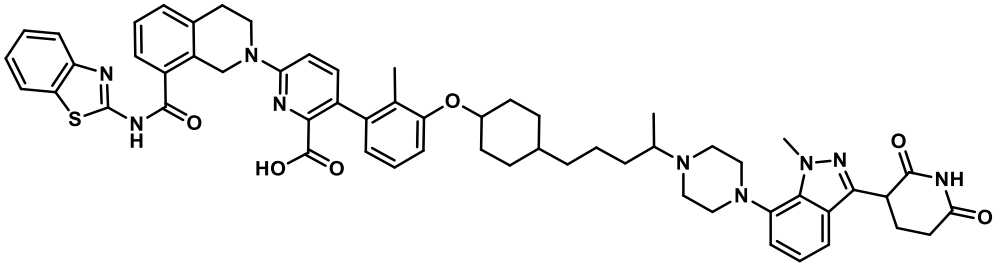
R331a	
R331b	
R332	
R332a	
R332b	
R333	

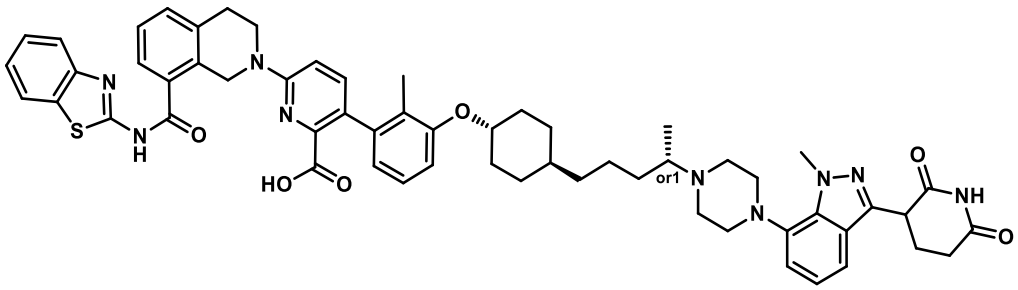
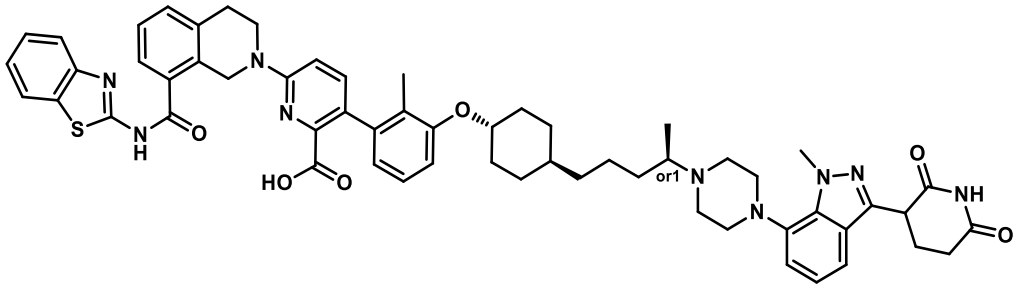
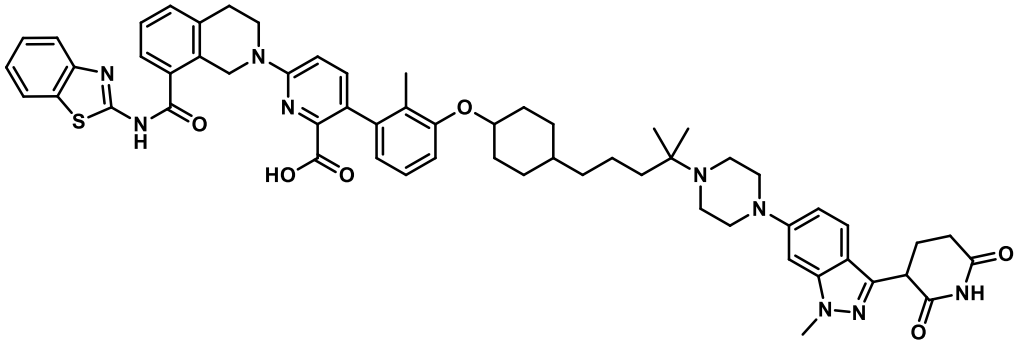
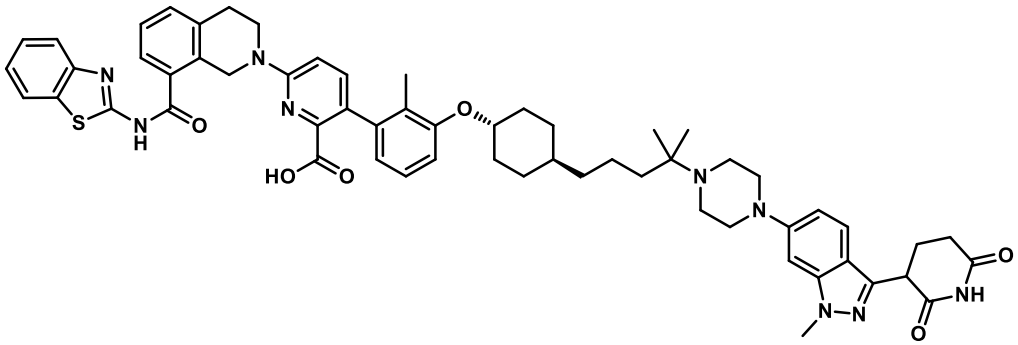
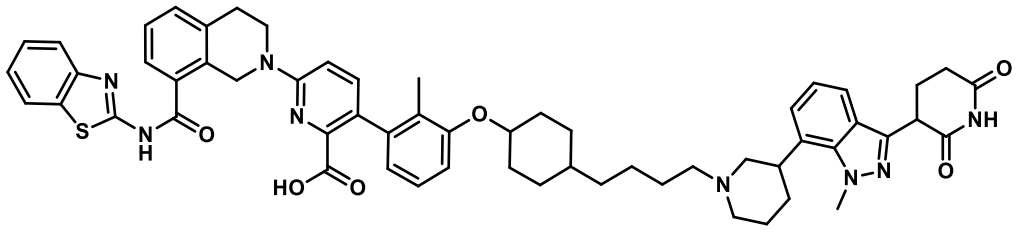
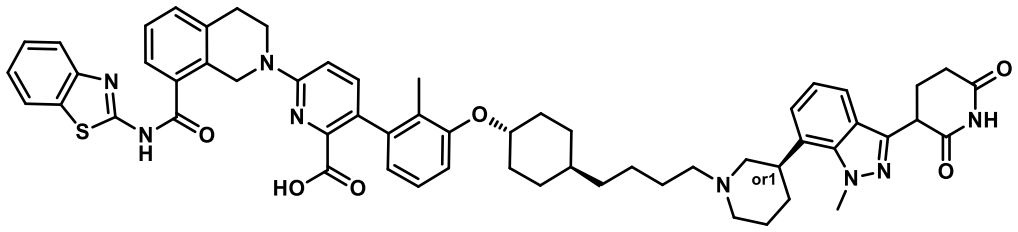
R333a	
R333b	
R334	
R334a	
R335	

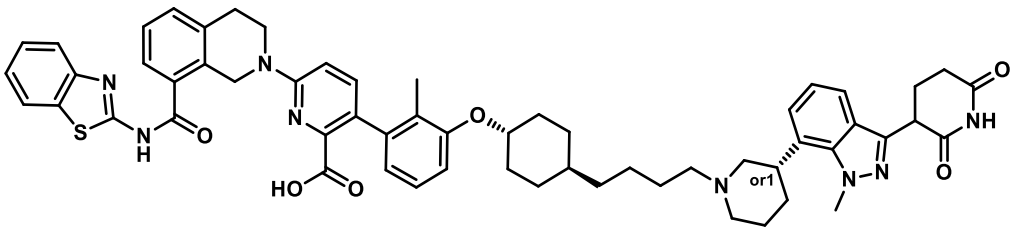
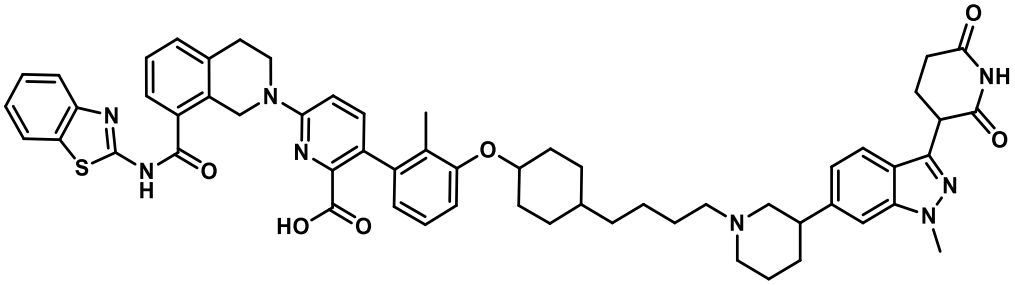
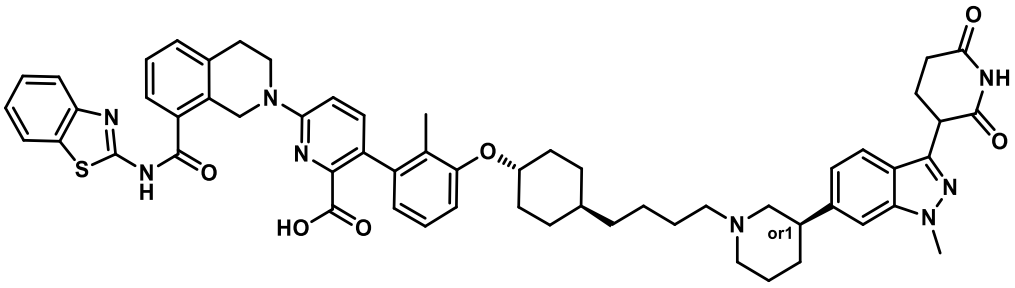
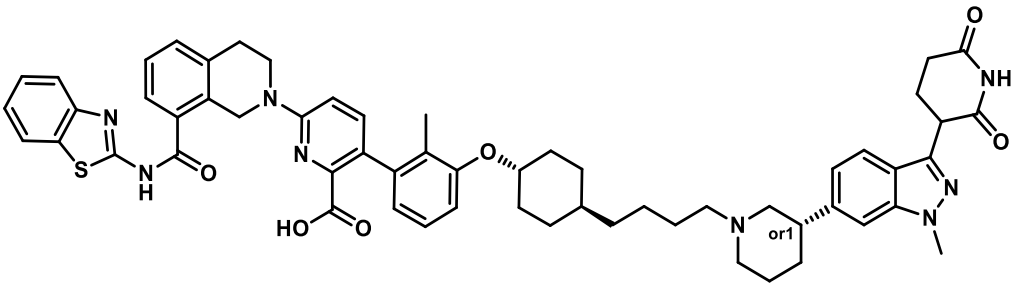
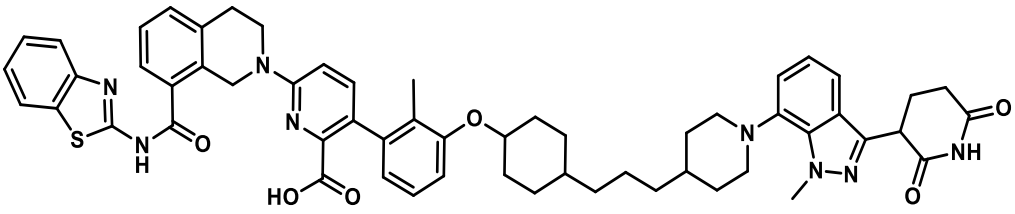
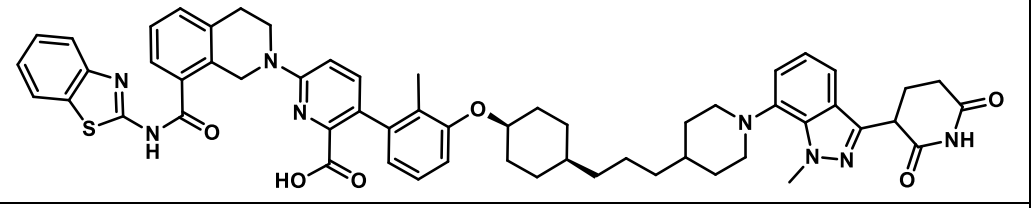
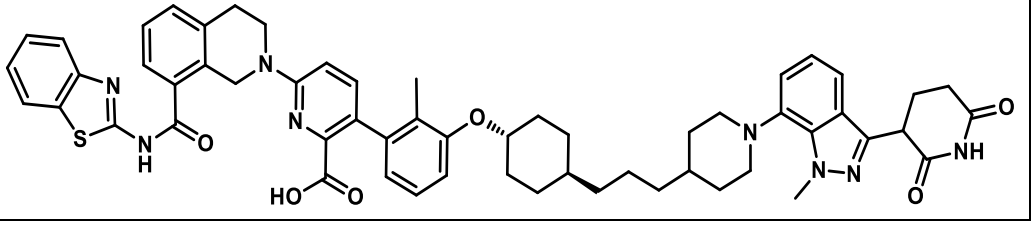
R335a	
R336	
R336a	
R337	
R337a	
R338	
R338a	

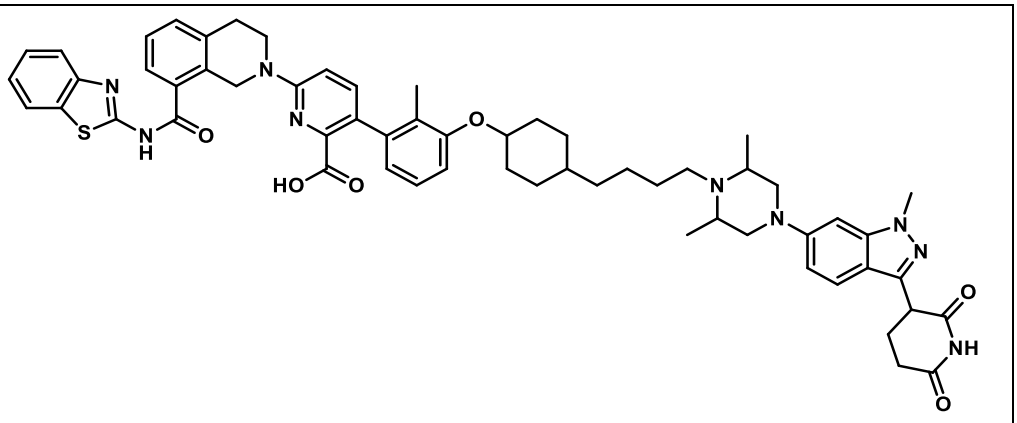
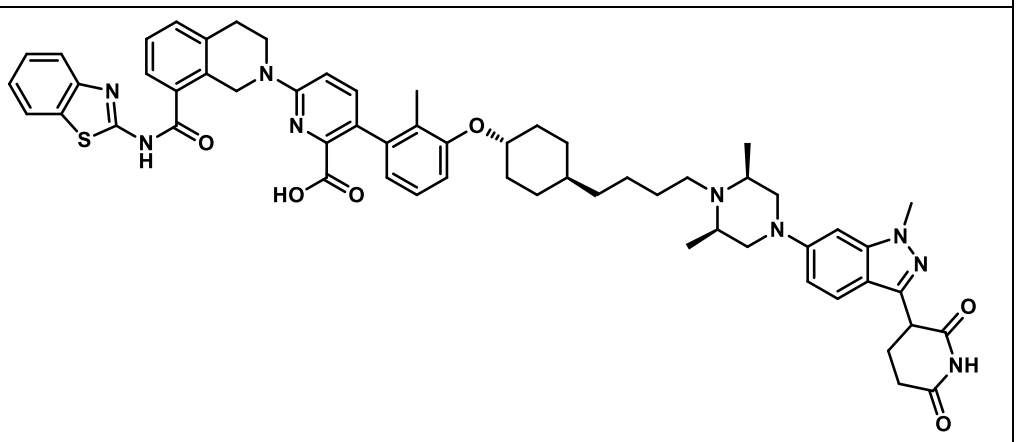
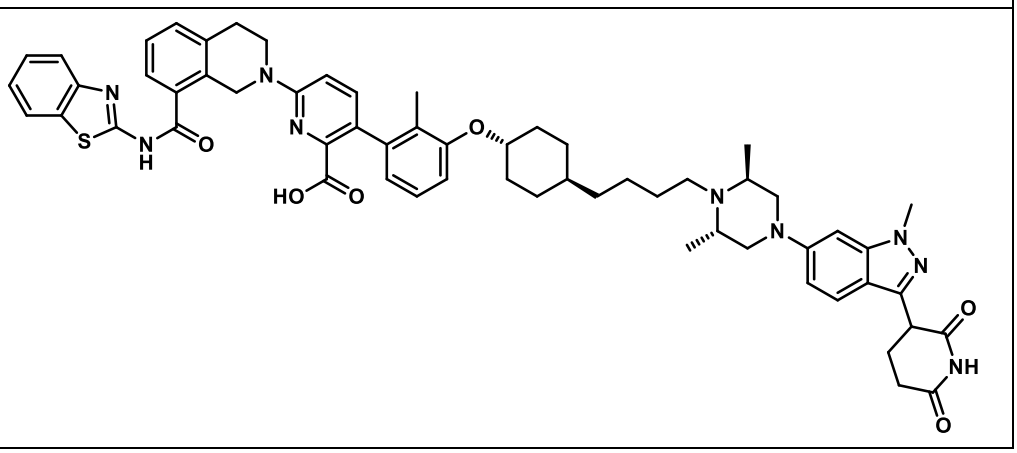
R339	
R339a	
R339b	
R340	
R340a	
R341	

R341a	
R342	
R342a	
R345	
R345a	
R346	

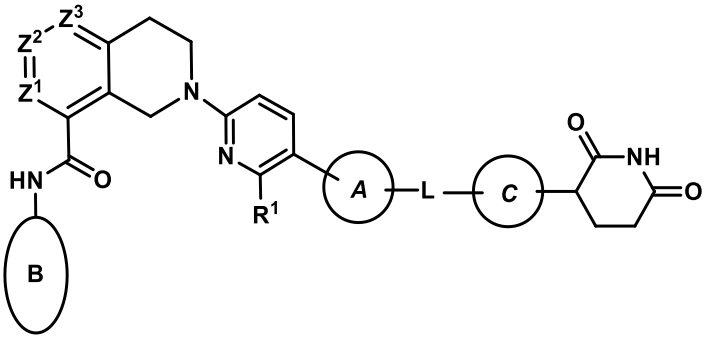
R346a	
R346b	
R347	
R347a	
R347b	
R349	

R349a	
R349b	
R350	
R350a	
R351	
R351a	

R351b	
R352	
R352a	
R352b	
R353	
R353a	
R353b	

R354	
R354a	
R354b	

En la presente descripción, se proporcionan compuestos de la Fórmula (**A**):



Fórmula (**A**)

o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde:

Z^1, **Z^2**, y **Z^3** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: CH, C**R^4**, y N (p. ej., CH);

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) -C(O)OH;

(b) -C(O)Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 **R^c**;

(c) -C(O)-(alquileno C_{0-3})-fenilo, en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con 1-3 **R^a**;

(d) -P(=O)$(OH)_2$; y

(e) -P(=O)(Oalquilo $C_{1-6})_2$, en donde cada uno de los alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 **R^c**;

el **anillo A** se selecciona del grupo que consiste en: cicloalquileno C_{4-10}, arileno C_{6-10}, y heteroarileno de 5-10 miembros, cada uno

de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-2 $\mathbf{R^2}$;

el **anillo B** se selecciona del grupo que consiste en: arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^3}$;

cada $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, y $\mathbf{R^4}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

L es $-(\mathbf{L^A})_{\mathbf{n1}}-$; en donde:

n1 es un número entero de 3 a 10;

2-3 (p. ej., 2) $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A4}}$;

0-3 $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A3}}$; y

cada $\mathbf{L^A}$ restante es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

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

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -alcoxi C_{1-6}, -haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-

(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

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

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

(a) cicloalquileno C_{3-12} o heterociclileno de 4-15 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

(b) fenileno o heteroarileno de 5-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$,

en donde cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en: fenileno y heteroarileno de 5-15 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-4 $\mathbf{R^{Yb}}$;

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

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

(a) halo;

(b) -CN;

(c) -OH;

(d) oxo;

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

(f) $-N\mathbf{R^dR^e}$;

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

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

(i) $-C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

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

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

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

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

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

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

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

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

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

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

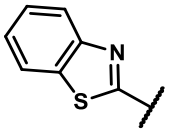
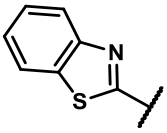
cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, oxo, alquilo C_{1-3}, y haloalquilo C_{1-3}; y

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

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), $\mathbf{Z^1}$ es CH o N.

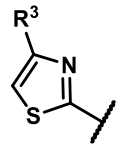
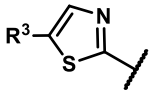
En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), $\mathbf{Z^2}$ es CH.

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), $\mathbf{Z^3}$ es CH.

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), el **Anillo B** se sustituye  opcionalmente con 1-2 $\mathbf{R^3}$ (p. ej., el **Anillo B** es ).

En algunas modalidades de Fórmula (**A**), el **Anillo B** es un fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 $\mathbf{R^3}$ (p. ej., el **Anillo B** es fenilo).

En algunas modalidades de la Fórmula **(A)**, el **Anillo B** es heteroarileno de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 $\mathbf{R^3}$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), el **Anillo B** es  ,  , o  . En algunas modalidades, cada $\mathbf{R^3}$ es independientemente un alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades de la Fórmula **(A)**, el **Anillo A** se selecciona del grupo que consiste en: cicloalquileno C_{6-10}, fenileno, y heteroarileno de 5-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente

con 1-2 **R^2**. En algunas modalidades de la Fórmula **(A)**, el **Anillo A** es fenileno opcionalmente sustituido con 1-2 **R^2**. En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), el **Anillo A** es como se define para la Fórmula (**I**) en la presente.

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), **R^1** es -C(O)OH.

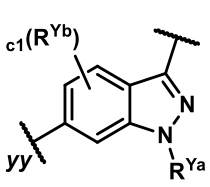
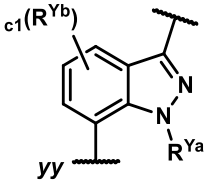
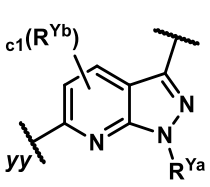
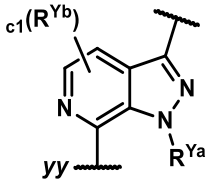
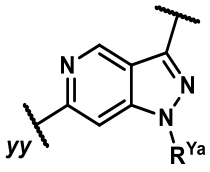
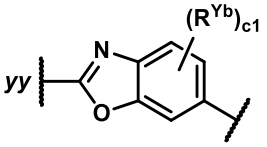
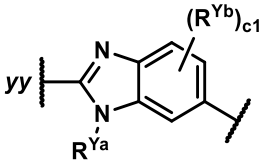
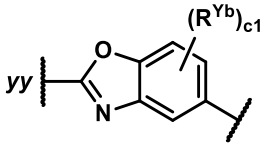
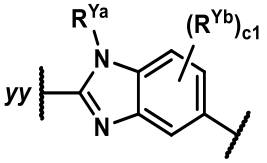
En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), **R^1** es **-**C(O)O^{t}Bu.

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), **R^1** es -P(=O)(OH)$_2$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), el **Anillo C** es como se define para la Fórmula (**I**) en la presente.

En algunas modalidades de la Fórmula **(A)**, el **Anillo C** es heteroarileno de 9-15 (p. ej., 9-) miembros opcionalmente sustituido con 1-3 **R^{Yb}**. En algunas modalidades, cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c**.

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:










, y , en donde ***yy*** representa el punto de unión a **L**; $\mathbf{R^{Ya}}$ es -H o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$; **c1** es 0, 1, o 2; y cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F (p. ej., cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OMe, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, y $-CF_3$). En algunas modalidades, $\mathbf{R^{Ya}}$ es -H o metilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), **L** es como se define para la Fórmula (**I**) en la presente.

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** es:

$$-(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4}}-(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-1}-\mathbf{bb},$$

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

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** se selecciona del grupo que consiste en:

$$-\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}-\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}-(\mathbf{L}^{\mathbf{A1}})_{0-4}-\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}-_{bb};$$

$$-\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}-\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}-\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}-(\mathbf{L}^{\mathbf{A1}})_{0-4}-\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}-_{bb};$$

$$-\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}-\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}-(\mathbf{L}^{\mathbf{A1}})_{0-4}-\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}-\mathbf{L}^{\mathbf{A1}}-_{bb};\ \text{y}$$

$$-\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}-(\mathbf{L}^{\mathbf{A1}})_{1-4}-\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}-(\mathbf{L}^{\mathbf{A1}})_{0-4}-\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}-_{bb},$$

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

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** es:

$$-(\mathbf{L}^{\mathbf{A3}})_{0-1}-\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}-(\mathbf{L}^{\mathbf{A1}})_{1-3}-\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}-(\mathbf{L}^{\mathbf{A1}})_{0-3}-\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}-_{bb},$$

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

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), cada $\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(**a**) cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R}^{\mathbf{L4}}$; y

(**b**) heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R}^{\mathbf{L4}}$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, -CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

En algunas modalidades de Fórmula (A), 0-1 $\mathbf{L^{A1}}$ es $-CH\mathbf{R^{L}}-$ o $-C(\mathbf{R^{L}})_2-$; y cada $\mathbf{L^{A1}}$ restante es CH_2.

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), cada $\mathbf{R^{L}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -CN, -OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej. cada $\mathbf{R^{L}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F).

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), cada $\mathbf{L^{A3}}$ es -O-.

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), un $\mathbf{L^{A3}}$ es -N(H)- o -N(alquilo C_{1-3})-; y cada $\mathbf{L^{A3}}$ restante, si está presente, es -O-.

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** se selecciona del grupo que consiste en:

$$-O-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-_{bb};$$

$$-N(\mathbf{R^{d1}})-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-_{bb};$$

$$-O-\mathbf{L^{A4a}}-O-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-_{bb};$$

$$-O-\mathbf{L}^{A4a}-(\mathbf{L}^{A1})_{0-4}-\mathbf{L}^{A4b}-\mathbf{L}^{A1}-_{bb};\ y$$

$$-O-(\mathbf{L}^{A1})_{1-4}-\mathbf{L}^{A4a}-(\mathbf{L}^{A1})_{0-4}-\mathbf{L}^{A4b}-_{bb},\ en\ donde:$$

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

$\mathbf{L}^{A4a}$ y $\mathbf{L}^{A4b}$ son $\mathbf{L}^{A4}$ seleccionados independientemente; y

$\mathbf{R}^{d1}$ es -H o alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** se selecciona del grupo que consiste en:

$$-O-\mathbf{L}^{A4a}-(\mathbf{L}^{A1})_{0-4}-\mathbf{L}^{A4b}-_{bb};$$

$$-O-\mathbf{L}^{A4a}-O-(\mathbf{L}^{A1})_{0-4}-\mathbf{L}^{A4b}-_{bb};$$

$$-O-\mathbf{L}^{A4a}-(\mathbf{L}^{A1})_{0-4}-\mathbf{L}^{A4b}-\mathbf{L}^{A1}-_{bb};\ y$$

$$-O-(\mathbf{L}^{A1})_{1-4}-\mathbf{L}^{A4a}-(\mathbf{L}^{A1})_{0-4}-\mathbf{L}^{A4b}-_{bb},\ en\ donde:$$

bb representa el punto de unión al **Anillo C**, y

$\mathbf{L}^{A4a}$ y $\mathbf{L}^{A4b}$ son $\mathbf{L}^{A4}$ seleccionados independientemente.

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** se selecciona del grupo que consiste en:

$$-O-\mathbf{L}^{A4a}-(\mathbf{L}^{A1})_{1-3}-O-(\mathbf{L}^{A1})_{1-3}-\mathbf{L}^{A4b}-_{bb};\ y$$

$$-N(\mathbf{R}^{d1})-\mathbf{L}^{A4a}-(\mathbf{L}^{A1})_{1-3}-O-(\mathbf{L}^{A1})_{1-3}-\mathbf{L}^{A4b}-_{bb},\ en\ donde:$$

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

$\mathbf{L}^{A4a}$ y $\mathbf{L}^{A4b}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L}^{A4}$, y

$\mathbf{R^{d1}}$ es -H o alquilo C_{1-3}.

En algunas modalidades, $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: un cicloalquileno C_{4-8} y un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

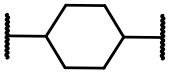
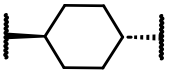
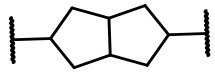
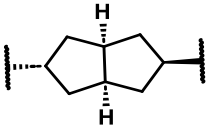
cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 -F);

0-1 $\mathbf{L^{A1}}$ es $-CH\mathbf{R^{L}}$ o $C(\mathbf{R^{L}})_2$-, y cada $\mathbf{L^{A1}}$ restante es $-CH_2$-; y cada $\mathbf{R^{L}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, -OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej. cada $\mathbf{R^{c}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F).

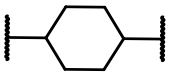
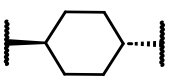
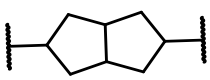
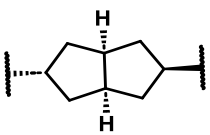
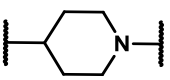
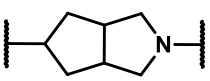
En algunas modalidades, $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y sin heteroátomos adicionales en el anillo; y $\mathbf{L^{A4a}}$ es cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$. En algunas modalidades, cada $\mathbf{R^{L4}}$ se

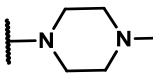
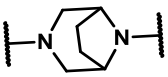
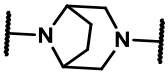
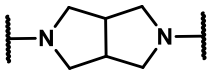
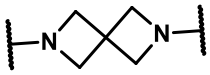
selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, -CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 -F.

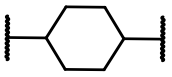
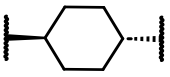
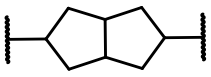
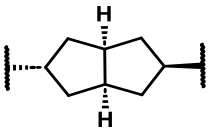
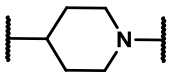
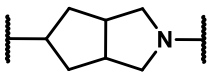
En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$.

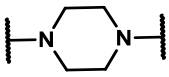
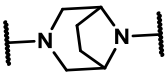
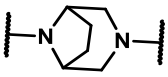
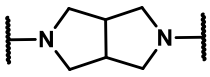
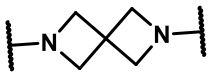
$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: un cicloalquileno C_{4-8} (p. ej.,  (p. ej., ) o  (p. ej., )) y un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

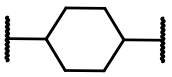
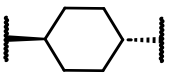
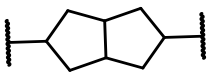
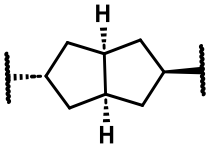
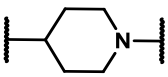
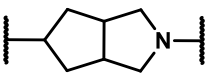
cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 -F).

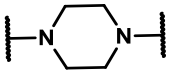
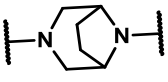
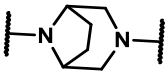
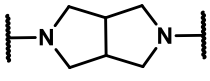
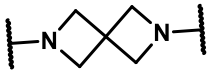
En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), $\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  (p. ej., ),  (p. ej., ),  , y  .

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), $\mathbf{L}^{\mathbf{A4b}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  , y  ; y

$\mathbf{L}^{\mathbf{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  (p. ej., ),  (p. ej., ),  ,  , y  .

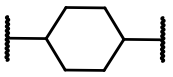
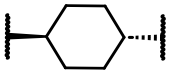
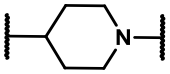
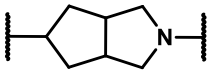
En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), $\mathbf{L}^{\mathbf{A4b}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  , y  ; y

$\mathbf{L}^{\mathbf{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  (p. ej., ),  (p. ej., ),  , y  .

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), $\mathbf{L}^{\mathbf{A4b}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  , y  ; y

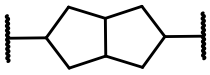
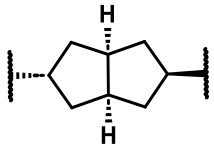
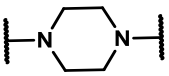
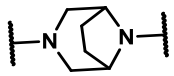
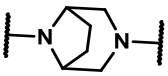
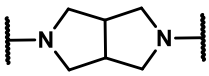
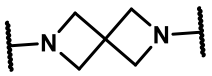
$\mathbf{L}^{\mathbf{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: (p. ej.,), (p. ej.,), , y .

En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), $\mathbf{L}^{\mathbf{A4b}}$ se selecciona del grupo que consiste en: , , , , y ; y

$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  (p. ej., ),  , y  .

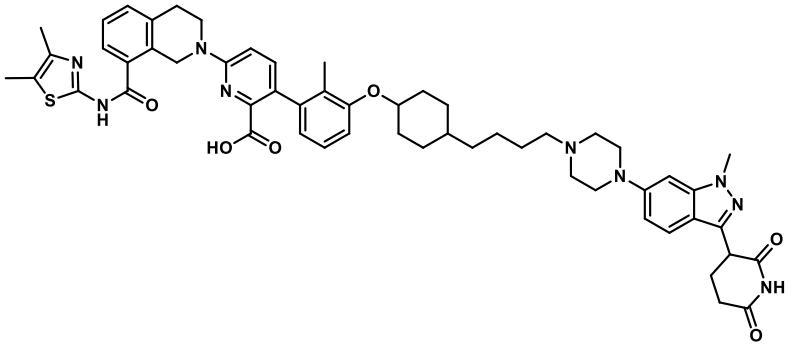
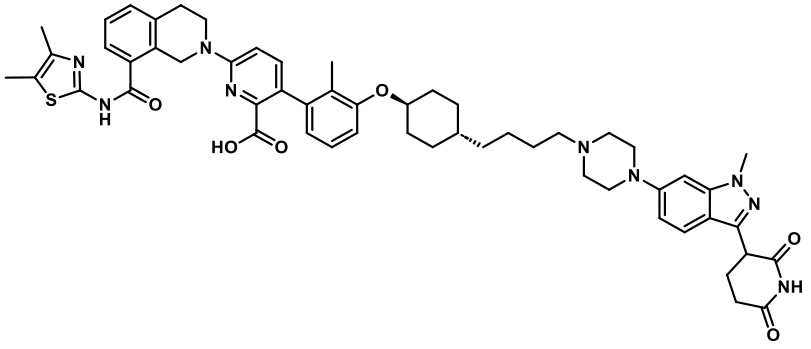
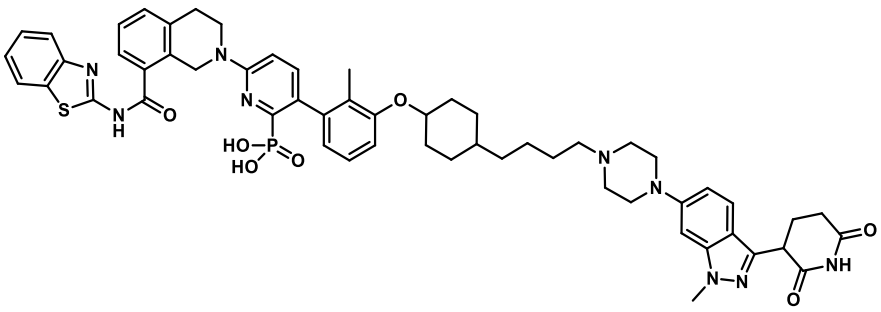
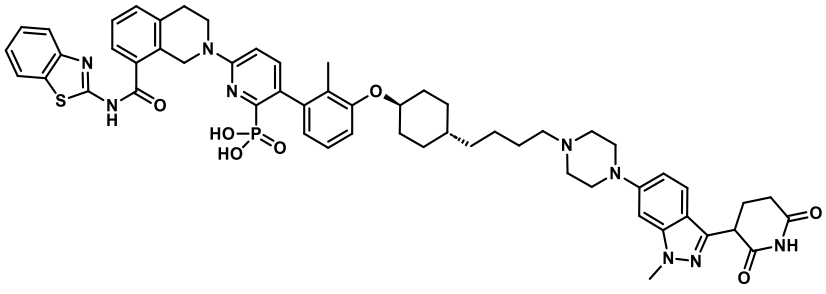
En algunas modalidades de la Fórmula (**A**), $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y sin heteroátomos adicionales en el anillo;

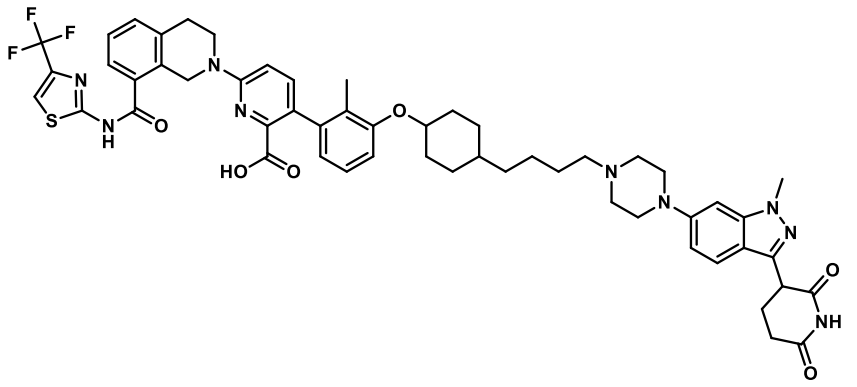
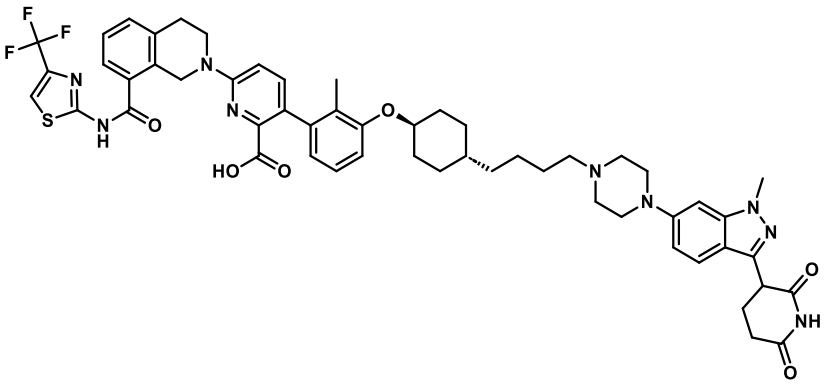
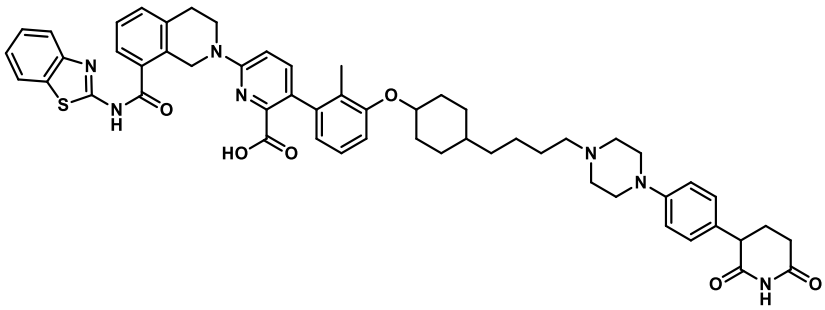
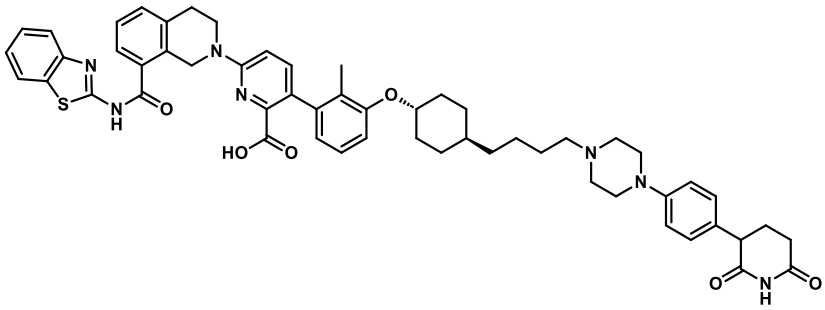
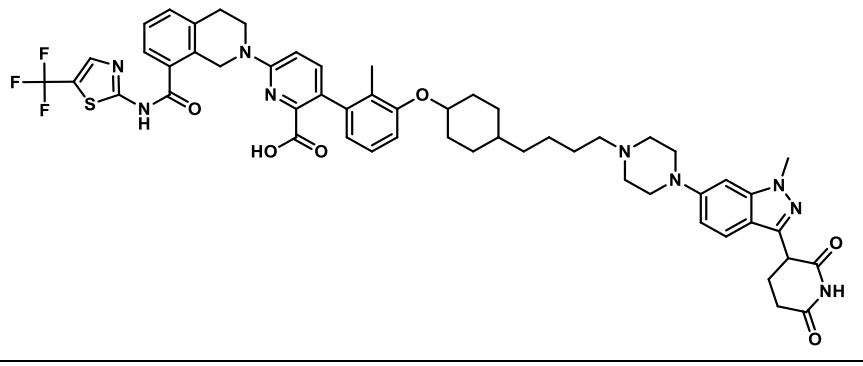
$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{6-8} bicíclico opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

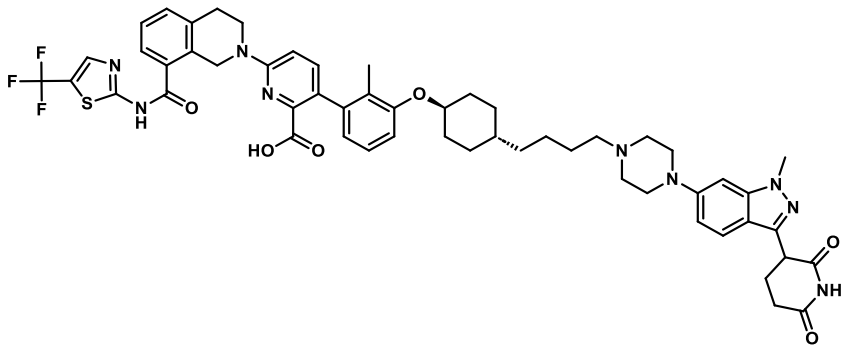
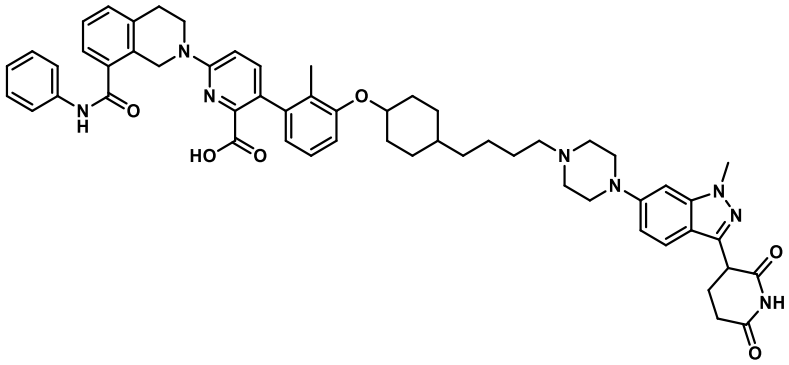
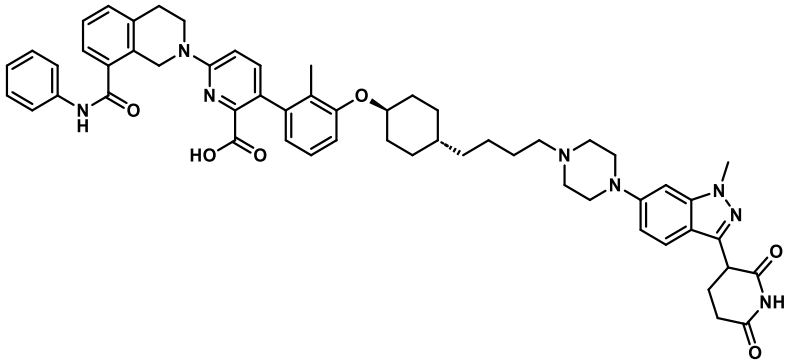
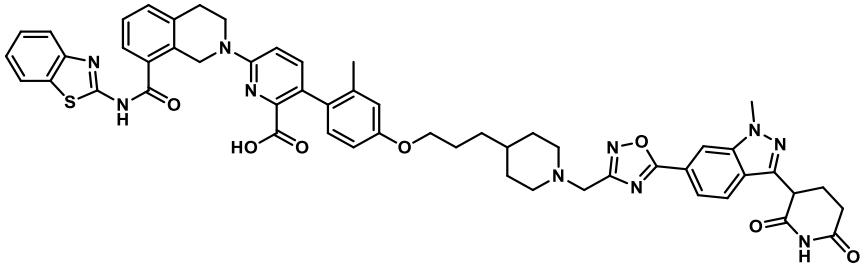
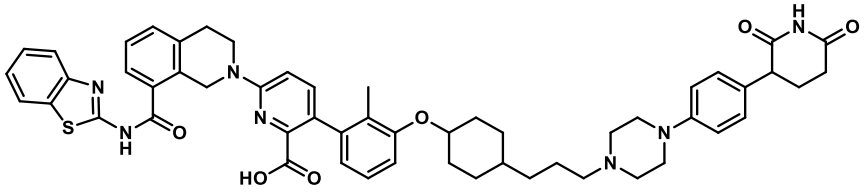
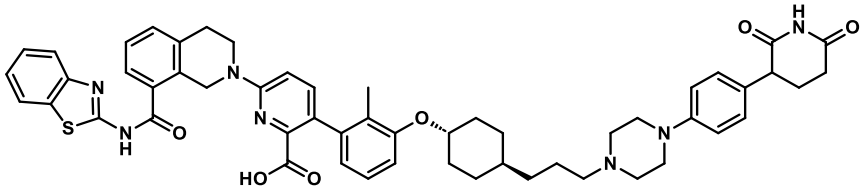
cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 -F). Por ejemplo, $\mathbf{L^{A4a}}$ puede ser  (p. ej., ), o  ; y $\mathbf{L^{A4b}}$ puede ser  ,  ,  ,  , o  .

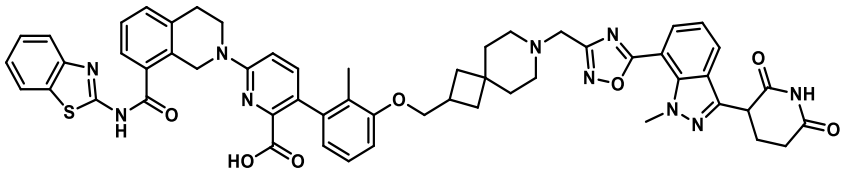
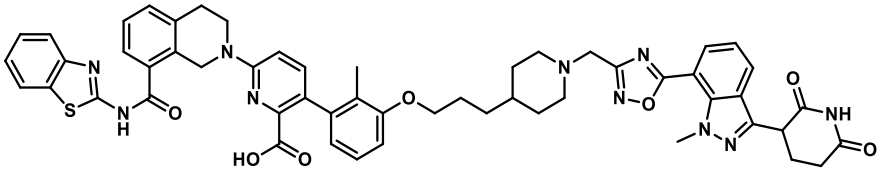
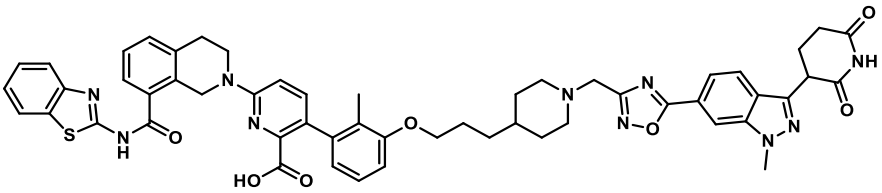
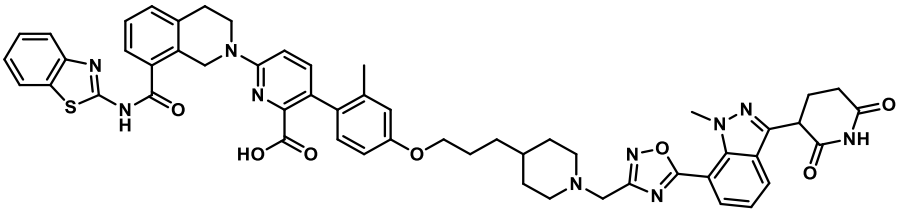
En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**A**) se seleccionan del grupo que consiste en los compuestos en la **Tabla C1** o la **Tabla C3**, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Tabla C3

núm.	Estructura compuesta
1001	
1001a	
1002	
1002a	

1003	
1003a	
1004	
1004a	
1005	

1005a	
1006	
1006a	
1007	
1008	
1008a	

1009	
1010	
1011	
1012	

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**) (p. ej., la Fórmula (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), o (**I-e3**)), la Fórmula (**I-2**) (p. ej., la Fórmula (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**)), la Fórmula (**I-5**) (p. ej., (**I-a5**), (**I-b5**), o (**I-e5**)), la Fórmula (**I-6**) (p. ej., (**I-a6**), (**I-b6**), o (**I-c6**)), la Fórmula (**II-1**), o la Fórmula (**II-2**)) o Fórmula (**A**), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, reducen la viabilidad celular en una línea celular que expresa una proteína BCL-X_L con una EC_{50} de menos de 1 µM (p. ej., menos de 750 nM, menos de 500 nM, o menos de 200 nM). En algunas

modalidades, los compuestos reducen la viabilidad celular en una línea celular que expresa la proteína BCL-X_L con una EC_{50} de menos de 200 nM (p. ej., menos de 150 nM, menos de 200 nM, menos de 100 nM, menos de 10 nM, menos de 1 nM). Por ejemplo, los compuestos pueden reducir la viabilidad celular en una línea celular que expresa la proteína BCL-X_L con una EC_{50} de entre 0,1 nM a 100 nM, entre 0,1 nM a 50 nM, entre 1 nM a 50 nM, entre 1 nM a 20 nM, o entre 0,1 nM a 1 nM.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., Fórmula (**I-1**) (p. ej., Fórmula (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), o (**I-e3**)), Fórmula (**I-2**) (p. ej., Fórmula (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**)), Fórmula (**I-5**) (p. ej., (**I-a5**), (**I-b5**), o (**I-e5**)), Fórmula (**I-6**) (p. ej., (**I-a6**), (**I-b6**), o (**I-c6**)), Fórmula (**II-1**), o Fórmula (**II-2**)) o Fórmula (**A**), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, inducen la degradación de una proteína BCL-X_L en una línea celular que expresa la proteína BCL-X_L con una DC_{50} de menos que 1 µM (p. ej., menos que 750 nM, menos que 500 nM, o menos que 200 nM). En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., Fórmula (**I-1**) (p. ej., Fórmula (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), o (**I-e3**)), Fórmula (**I-2**) (p. ej., Fórmula (**I-a2**), (**I-**

a4), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**)), Fórmula (**I-5**) (p. ej., (**I-a5**), (**I-b5**), o (**I-e5**)), Fórmula (**I-6**) (p. ej., (**I-a6**), (**I-b6**), o (**I-c6**)), Fórmula (**II-1**), o Fórmula (**II-2**)) o Fórmula (**A**), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, inducen la degradación de una proteína BCL-X_L en una línea celular que expresa la proteína BCL-X_L con una DC_{50} de menos que 200 µM (p. ej., menos que 150 nM, menos que 200 nM, o menos que 10 nM, menos que 1 nM). Por ejemplo, los compuestos pueden inducir la degradación de una proteína BCL-X_L en una línea celular que expresa la proteína BCL-X_L con una DC_{50} de entre 0,1 nM a 100 nM, entre 0,1 nM a 50 nM, entre 1 nM a 50 nM, entre 1 nM a 20 nM, o entre 0,1 nM a 1 nM.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., Fórmula (**I-1**) (p. ej., Fórmula (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), o (**I-e3**)), Fórmula (**I-2**) (p. ej., Fórmula (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**)), Fórmula (**I-5**) (p. ej., (**I-a5**), (**I-b5**), o (**I-e5**)), Fórmula (**I-6**) (p. ej., (**I-a6**), (**I-b6**), o (**I-c6**)), Fórmula (**II-1**), o Fórmula (**II-2**)) o Fórmula (**A**), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, inducen la degradación de una proteína BCL-X_L en una línea celular que expresa la proteína BCL-X_L con una EC_{50} de menos que 1 µM (p. ej., menos que 750 nM, menos que 500 nM, o menos que 200 nM). En algunas modalidades, los

compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., Fórmula (**I-1**) (p. ej., Fórmula (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), o (**I-e3**)), Fórmula (**I-2**) (p. ej., Fórmula (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**)), Fórmula (**I-5**) (p. ej., (**I-a5**), (**I-b5**), o (**I-e5**)), Fórmula (**I-6**) (p. ej., (**I-a6**), (**I-b6**), o (**I-c6**)), Fórmula (**II-1**), o Fórmula (**II-2**)) o Fórmula (**A**), o sales farmacéuticamente aceptables de estos, inducen la degradación de una proteína BCL-X_L en una línea celular que expresa la proteína BCL-X_L con una EC_{50} de menos que 200 µM (p. ej., menos que 150 nM, menos que 200 nM, menos que 100 nM, menos que 10 nM, menos que 1 nM). Por ejemplo, los compuestos pueden inducir la degradación de una proteína BCL-X_L en una línea celular que expresa la proteína BCL-X_L con una EC_{50} de entre 0,1 nM a 100 nM, entre 0,1 nM a 50 nM, entre 1 nM a 50 nM, entre 1 nM a 20 nM, o entre 0,1 nM a 1 nM.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., Fórmula (**I-1**) (p. ej., Fórmula (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), o (**I-e3**)), Fórmula (**I-2**) (p. ej., Fórmula (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**)), Fórmula (**I-5**) (p. ej., (**I-a5**), (**I-b5**), o (**I-e5**)), Fórmula (**I-6**) (p. ej., (**I-a6**), (**I-b6**), o (**I-c6**)), Fórmula (**II-1**), o Fórmula

(**II-2**)) o Fórmula (**A**) o sales farmacéuticamente aceptables de estos, inducen la degradación de una proteína BCL-X_L en una línea celular que expresa la proteína BCL-X_L con un $Y_{mín}$ de menos que 70 % (p. ej., menos que 50 %, menos que 30 %, menos que 20 %, o menos que 10 %). En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., Fórmula (**I-1**) (p. ej., Fórmula (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), o (**I-e3**)), Fórmula (**I-2**) (p. ej., Fórmula (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**)), Fórmula (**I-5**) (p. ej., (**I-a5**), (**I-b5**), o (**I-e5**)), Fórmula (**I-6**) (p. ej., (**I-a6**), (**I-b6**), o (**I-c6**)), Fórmula (**II-1**), o Fórmula (**II-2**)) o Fórmula (**A**), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, inducen la degradación de una proteína BCL-X_L en una línea celular que expresa la proteína BCL-X_L con un $Y_{mín}$ de menos que 50 % (p. ej., menos que 40 %, menos que 30 %, menos que 20 %, menos que 10 %, o menos que 5 %). En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., Fórmula (**I-1**) (p. ej., Fórmula (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), o (**I-e3**)), Fórmula (**I-2**) (p. ej., Fórmula (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**)), Fórmula (**I-5**) (p. ej., (**I-a5**), (**I-b5**), o (**I-e5**)), Fórmula (**I-6**) (p. ej., (**I-a6**), (**I-b6**), o (**I-c6**)), Fórmula (**II-1**), o Fórmula (**II-2**)) o Fórmula (**A**), o una sal

farmacéuticamente aceptable de estos, inducen la degradación de una proteína BCL-X_L en una línea celular que expresa la proteína BCL-X_L con un $Y_{mín}$ de menos de 30 % (p. ej., menos que 25 %, menos que 20 %, menos que 15 %, menos que 10 %, o menos que 5 %). Por ejemplo, los compuestos pueden inducir la degradación de una proteína BCL-X_L en una línea celular que expresa la proteína BCL-X_L con una $Y_{mín}$ de aproximadamente 1 % a aproximadamente 70 % (p. ej., aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 % o aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 %).

También se proporciona en la presente descripción una proteína BCL-X_L unida de manera no covalente con un compuesto de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**) (p. ej., la Fórmula (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), o (**I-e3**)), la Fórmula (**I-2**) (p. ej., la Fórmula (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**)), la Fórmula (**I-5**) (p. ej., (**I-a5**), (**I-b5**), o (**I-e5**)), la Fórmula (**I-6**) (p. ej., (**I-a6**), (**I-b6**), o (**I-c6**)), la Fórmula (**II-1**), o la Fórmula (**II-2**)) o Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

También se proporciona en la presente descripción un complejo ternario que comprende una proteína BCL-X_L, un compuesto de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**) (p. ej., la Fórmula (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b3**), (**I-c3**),

(**I-d3**), o (**I-e3**)), la Fórmula (**I-2**) (p. ej., la Fórmula (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**)), la Fórmula (**I-5**) (p. ej., (**I-a5**), (**I-b5**), o (**I-e5**)), la Fórmula (**I-6**) (p. ej., (**I-a6**), (**I-b6**), o (**I-c6**)), la Fórmula (**II-1**), o la Fórmula (**II-2**)) o Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una proteína CRBN, o una porción de esta.

Definiciones químicas

El término "halo" se refiere a fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

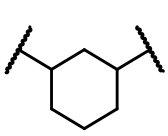
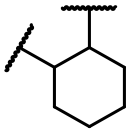
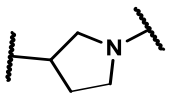
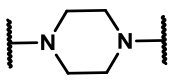
El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno divalente con doble enlace (es decir, "=O"). Como se usa en la presente, los grupos oxo están unidos a átomos de carbono para formar carbonilos.

El término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo acíclico saturado que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene la cantidad indicada de átomos de carbono. Por ejemplo, C_{1-10} indica que el grupo puede tener de 1 a 10 (inclusive) átomos de carbono en él. Los grupos alquilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con uno o más sustituyentes. Los ejemplos no limitativos incluyen metilo, etilo, *iso*-propilo, *ter*-butilo, *n*-hexilo. El término "saturado", como se usa en este contexto, significa solo enlaces simples presentes entre

los átomos de carbono constituyentes y otras valencias disponibles ocupadas por hidrógeno y/u otros sustituyentes como se definen en la presente.

El término “haloalquilo” se refiere a un alquilo, en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un halo seleccionado independientemente (p. ej., $-CF_3$, $-CHF_2$, o $-CH_2F$).

El término “alcoxi” se refiere a un radical -O-alquilo (p. ej., $-OCH_3$).

El término “alquileno” se refiere a un alquilo divalente (p. ej., $-CH_2-$). De manera similar, términos tales como “cicloalquileno” y “heterociclileno” se refieren a cicloalquilo divalente y heterociclilo respectivamente. Para evitar dudas, en “cicloalquileno” y “heterociclileno”, los dos radicales pueden estar en el mismo átomo de carbono del anillo (p. ej., un dirradical geminal tal como  o ) o en diferentes átomos del anillo (p. ej., átomos de carbono y/o nitrógeno del anillo (p. ej., átomos de carbono y/o nitrógeno del anillo proximal)) (p. ej.,  ,  ,  , ).

El término “alquenilo” se refiere a una cadena de hidrocarburos acíclicos que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. La entidad alquenilo contiene la cantidad indicada de átomos de carbono. Por ejemplo, C_{2-6} indica que el grupo puede tener de 2 a 6 (inclusive) átomos de carbono en él. Los grupos alquenilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con uno o más sustituyentes.

El término “alquinilo” se refiere a una cadena de hidrocarburos acíclicos que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. La entidad alquinilo contiene la cantidad indicada de átomos de carbono. Por ejemplo, C_{2-6} indica que el grupo puede tener de 2 a 6 (inclusive) átomos de carbono en él. Los grupos alquinilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con uno o más sustituyentes.

El término “arilo” se refiere a un grupo mono, bi, tri o policíclico de 6-20 carbonos en donde al menos un anillo en el sistema es aromático (p. ej., sistema de anillo aromático monocíclico de 6 carbonos, bicíclico de 10 carbonos o tricíclico de 14 carbonos); y en donde 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos por un sustituyente. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo y similares.

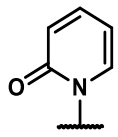
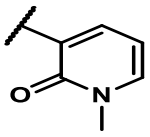
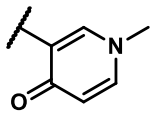
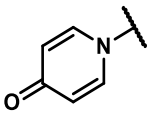
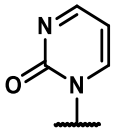
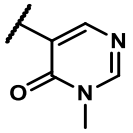
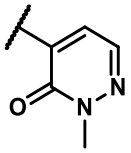
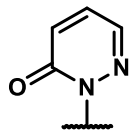
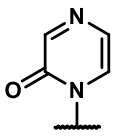
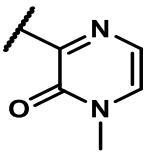
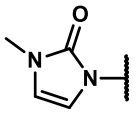
El término “cicloalquilo” como se usa en la presente descripción se refiere a grupos hidrocarburo

saturados o parcialmente insaturados mono, bi, tri o policíclicos (p. ej., fusionados, en puente o espirocíclico bi-, tri-, o policíclico) que tienen, p. ej., de 3 a 20 carbonos en el anillo, preferentemente de 3 a 15 carbonos en el anillo, y con mayor preferencia de 3 a 12 carbonos en el anillo o 3-10 carbonos en el anillo o 3-6 carbonos en el anillo, en donde el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido. El término “saturado”, como se usa en este contexto, significa solo enlaces simples presentes entre los átomos de carbono constituyentes. Los ejemplos de grupos cicloalquilo saturados incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El cicloalquilo parcialmente insaturado puede tener cualquier grado de insaturación siempre que uno o más dobles enlaces estén presentes en el cicloalquilo, ninguno de los anillos en el sistema de anillos sea aromático y el grupo cicloalquilo parcialmente insaturado no esté completamente saturado en general. Los ejemplos de cicloalquilo parcialmente insaturado incluyen, entre otros, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. El cicloalquilo puede incluir múltiples anillos fusionados y/o en puente. Los ejemplos no limitativos de cicloalquilo fusionado/en puente incluyen: biciclo[1.1.0]butilo, biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[2.1.1]hexilo,

biciclo[3.2.0]heptilo, biciclo[4.1.0]heptilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[4.2.0]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo y lo similar. El cicloalquilo también incluye anillos espirocíclicos (por ejemplo, biciclo espirocíclico en donde dos anillos están conectados a través de un solo átomo). Los ejemplos no limitativos de cicloalquilos espirocíclicos incluyen espiro[2.2]pentilo, espiro[2.5]octilo, espiro[3.5]nonilo, espiro[3.5]nonilo, espiro[3.5]nonilo, espiro[4.4]nonilo, espiro[2.6]nonilo, espiro[4.5]decilo, espiro[3,6]decilo, espiro[5,5]undecilo y lo similar.

El término "heteroarilo", como se usa en la presente, significa un grupo mono-, bi-, tri- o policíclico que tiene de 5 a 20 átomos de anillo, alternativamente 5, 6, 9, 10 o 15 átomos de anillo; en donde al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O, S (inclusive de formas oxidadas tales como:  o ), y P (inclusive de formas oxidadas tales como: ) (p. ej., N, O y S (inclusive de formas oxidadas tales como:  o )) y al menos un anillo en el sistema es aromático (pero no tiene que ser un anillo que contenga un

heteroátomo, p. ej., tetrahidroisoquinolinilo, p. ej., tetrahidroquinolinilo). En algunas modalidades, los grupos heteroarilo contienen 1-4 (p. ej., 1, 2 o 3) heteroátomos en el anillo cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O y S (inclusive de formas oxidadas tales como:  o ). Los grupos heteroarilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, piridinilo, furilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiodiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolilo benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, cinolinilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, purinilo, tienopiridinilo, pirido[2,3-*d*]pirimidinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, tieno[2,3-*c*]piridinilo, pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, pirazolo[3,4-*c*]piridinilo, pirazolo[4,3-*c*]piridinilo, pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, tetrazolilo, cromanilo, 2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxinilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxatiinilo, isoindolinilo y otros. En algunas modalidades, el heteroarilo se selecciona de tienilo, piridinilo, furilo, pirazolilo, imidazolilo,

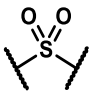
isoindolinilo, piranilo, pirazinilo y pirimidinilo. Para fines de aclaración, el heteroarilo también incluye lactamas aromáticas, ureas cíclicas aromáticas o análogos vinílicos de estas, en los que cada nitrógeno del anillo adyacente a un carbonilo es terciario (es decir, las tres valencias están ocupadas por sustituyentes que no son hidrógeno), tales como uno o más de piridona (p. ej.,  ,  ,  , o ), pirimidona (p. ej.,  o ), piridazinona (p. ej.,  o ), pirazinona (p. ej.,  o ), y imidazolona (p. ej., ), en donde cada nitrógeno en el anillo adyacente a un carbonilo es terciario (es decir, el grupo oxo (es decir, “=O”) en la presente es una parte constituyente del anillo heteroarilo).

El término “heterociclilo” se refiere a un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado mono-, bi-, tri-, o policíclico (p. ej., fusionado, en puente o espirocíclico bi-, tri-, o policíclico) con 3-15 átomos en el anillo (p. ej., sistema de anillo monocíclico de 5-8

miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-15 miembros) que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico o policíclico, los heteroátomos se seleccionan de O, N, S (inclusive de formas oxidadas tales como:  o ), y P (inclusive de formas oxidadas tales como: ) (p. ej., O, N, y S (inclusive de formas oxidadas tales como:  o )) (p. ej., átomos de carbono y 1-3, 1-6 o 1-9 heteroátomos de N, O, S o P si son monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, respectivamente), en donde 0, 1, 2 o 3 átomos de cada anillo pueden estar sustituidos por un sustituyente. En algunas modalidades, los grupos heterociclilo contienen 1-4 (p. ej., 1, 2 o 3) heteroátomos en el anillo cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O y S (inclusive de formas oxidadas tales como:  o ). El término “saturado”, como se usa en este contexto, significa solo enlaces simples presentes entre los átomos del anillo constituyentes y otras valencias disponibles ocupadas por hidrógeno y/u otros sustituyentes como se definen en la presente. Los ejemplos de grupos

heterociclilo saturados incluyen piperazinilo, pirrolidinilo, dioxanilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo y lo similar. Los grupos heterociclilo parcialmente insaturados pueden tener cualquier grado de insaturación siempre que uno o más dobles enlaces estén presentes en el heterociclilo, ninguno de los anillos en el sistema de anillos sea aromático y el grupo heterociclilo parcialmente insaturado no esté completamente saturado en general. Ejemplos de grupos heterociclilo parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidropiridilo, dihidropirazinilo, dihidropiridilo, dihidropirrolilo, dihidrofuranilo, dihidrotiofenilo. El heterociclilo puede incluir múltiples anillos fusionados y/o en puente. Los ejemplos no limitantes de heteorociclilo fusionado/puente incluyen: 2-azabiciclo[1.1.0]butilo, 2-azabiciclo[2.1.0]pentilo, 2-azabiciclo[1.1.1]pentilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, 5-azabiciclo[2.1.1]hexilo, 3-azabiciclo[3.2.0]heptilo, octahidrociclopenta[c]pirrol, 3-azabiciclo[4.1.0]heptilo, 7-azabiciclo[2.2.1]heptilo, 6-azabiciclo[3.1.1]heptilo, 7-azabiciclo[4.2.0]octilo, 2-azabiciclo[2.2.2]octilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octilo, 2-oxabiciclo[1.1.0]butilo, 2-oxabiciclo[2.1.0]pentilo, 2-oxabiciclo[1.1.1]pentilo, 3-oxabiciclo[3.1.0]hexilo, 5-oxabiciclo[2.1.1]hexilo, 3-oxabiciclo[3.2.0]heptilo, 3-oxabiciclo[4.1.0]heptilo, 7-oxabiciclo[2.2.1]heptilo, 6-oxabiciclo[3.1.1]heptilo, 7-oxabiciclo[4.2.0]octilo, 2-

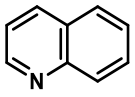
oxabiciclo[2.2.2]octilo, 3-oxabiciclo[3.2.1]octilo y lo similar. El heterociclilo también incluye anillos espirocíclicos (por ejemplo, biciclo espirocíclico en donde dos anillos están conectados a través de un solo átomo). Los ejemplos no limitativos de heterociclilos espirocíclicos incluyen 2-azaespiro[2.2]pentilo, 4-azaespiro[2.5]octilo, 1-azaespiro[3.5]nonilo, 2-azaespiro[3.5]nonilo, 7-azaespiro[3.5]nonilo, 2-azaespiro[4.4]nonilo, 6-azaespiro[2.6]nonilo, 1,7-diazaespiro[4.5]decilo, 7-azaespiro[4.5]decilo 2,5-diazaespiro[3.6]decilo, 3-azaespiro[5.5]undecilo, 2-oxaespiro[2.2]pentilo, 4-oxaespiro[2.5]octilo, 1-oxaespiro[3.5]nonilo, 2-oxaespiro[3.5]nonilo, 7-oxaespiro[3.5]nonilo, 2-oxaespiro[4.4]nonilo, 6-oxaespiro[2.6]nonilo, 1,7-dioxaespiro[4.5]decilo, 2,5-dioxaespiro[3.6]decilo, 1-oxaespiro[5.5]undecilo, 3-oxaespiro[5.5]undecilo, 3-oxa-9-azaespiro[5.5]undecilo y lo similar.

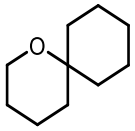
Un heterociclilo que contiene nitrógeno como se usa en la presente se refiere a un heterociclilo que tiene 1-2 átomos de nitrógeno en el anillo y 0-2 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados del grupo que consiste en O y S (inclusive de los oxidados tales como:  o ). El heterociclilo que contiene nitrógeno puede ser

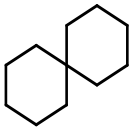
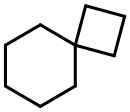
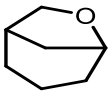
monocíclico, bicíclico o policíclico como se define en otra parte de la presente descripción. Los ejemplos de heterociclilo monocíclico que contiene nitrógeno incluyen azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y lo similar. Los ejemplos de heterociclilo que contiene nitrógeno bicíclico incluyen 7-azaespiro[3.5]nonil, 1,7-diazaespiro[4.5]decil, 3-oxa-7,9-diazabiciclo[3.3.1]nonanil, 2,6-diazaespiro [3.3]heptanilo, y lo similar.

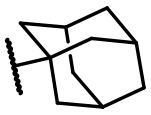
Como se usa en la presente descripción, cuando un anillo se describe como “parcialmente insaturado”, significa que el anillo tiene uno o más grados adicionales de insaturación (además del grado de insaturación atribuido al propio anillo; p. ej., uno o más enlaces dobles o triples entre los átomos constituyentes del anillo), siempre que el anillo no sea aromático. Los ejemplos de tales anillos incluyen: ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, dihidropiridina, tetrahidropiridina, dihidropirrol, dihidrofurano, dihidrotiofeno y similares.

Para evitar dudas, y a menos que se especifique lo contrario, en el caso de anillos y grupos cíclicos (p. ej., arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterocicloalquenilo, cicloalquenilo, cicloalquilo y similares descritos en la presente) que contienen una cantidad suficiente de átomos del anillo para formar sistemas de anillos bicíclicos o de orden superior (p. ej.,

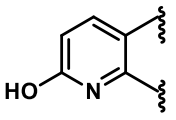
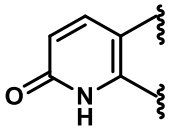
sistemas de anillos tricíclicos, policíclicos), se entiende que tales anillos y grupos cíclicos abarcan los que tienen anillos fusionados, incluidos aquellos en los que los puntos de fusión se encuentran (i) en átomos del anillo adyacentes (p. ej., [x.x.0] sistemas de anillos, en donde 0 representa un puente de átomo cero (p. ej., 

)); (ii) un solo átomo de anillo (sistemas de anillos fusionados con espiro-fusionado) (p. ej., 

, 
o 
), o (iii) una matriz contigua de átomos de anillo (sistemas de anillos puenteados que tienen todas las longitudes de puente > 0) (p. ej., 
, 

o 
).

Además, los átomos que forman los compuestos de las presentes modalidades pretenden incluir todas las formas isotópicas de dichos átomos. Los isótopos, como se usan en la presente, incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C.

Además, los compuestos descritos genérica o específicamente en la presente pretenden incluir todas las formas tautoméricas. Por lo tanto, a manera de ejemplo, un compuesto que contiene la entidad:  comprende la forma tautomérica que contiene la entidad:  . Similarmente, una entidad piridinilo o pirimidinilo que se describe como opcionalmente sustituida con hidroxilo comprende las formas tautoméricas de piridona o pirimidona.

Los compuestos proporcionados en la presente pueden abarcar varias formas estereoquímicas. Los compuestos también abarcan diastereómeros así como isómeros ópticos, p. ej., mezclas de enantiómeros incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros y diastereómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos. A menos que se indique lo contrario, cuando un compuesto descrito se nombra o representa mediante una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los estereoisómeros posibles del compuesto.

Métodos de tratamiento

Indicaciones

En la presente descripción se proporcionan métodos para inducir la degradación de una proteína BCL-X_L. Por ejemplo, en la presente descripción se proporcionan compuestos capaces de inducir la degradación de una proteína BCL-X_L útil para tratar o prevenir cánceres. Ver, p. j., Guo, et al. *Aging (Albany NY)* 13.15 (2021): 19750, doi: 10.18632/aging.203386; Park, et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112.40 (2015): 12492-12497, doi: 10.1073/pnas.1507491112; Zhang, et al. *Molecular Cancer* 14.1 (2015): 1-9, doi: 10.1186/s12943-015-0397-y; Beroukhim, et al. *Nature* 463.7283 (2010): 899-905, doi: 10.1038/nature08822.

El término "compuesto(s) proporcionado(s) en la presente descripción" se refiere a los compuestos de la Fórmula (**I**) (p. ej., la Fórmula (**I-1**) (p. ej., la Fórmula (**I-a1**), (**I-a3**), (**I-b1**), (**I-bb1**), (**I-d1**), (**I-dd1**), (**I-e1**), (**I-e1-a**), (**I-f1**), (**I-g1**), (**I-b3**), (**I-c3**), (**I-d3**), o (**I-e3**)), la Fórmula (**I-2**) (p. ej., la Fórmula (**I-a2**), (**I-a4**), (**I-b2**), (**I-c2**), (**I-d2**), (**I-e2**), (**I-b4**), (**I-c4**), o (**I-e4**)), la Fórmula (**I-5**) (p. ej., (**I-a5**), (**I-b5**), o (**I-e5**)), la Fórmula (**I-6**) (p. ej., (**I-a6**), (**I-b6**), o (**I-c6**)), la Fórmula (**II-1**), o la Fórmula (**II-2**)) o Fórmula (**A**) como se describe en la presente descripción.

El efecto de la degradación de proteínas aumenta típicamente con el tiempo, y la aparición de degradación

(p. ej., expresada por el porcentaje de degradación en comparación con un control, o los parámetros Y_{min}, DC_{50}, EC_{50}, y/o $D_{máx}$) se ve afectada por la tasa de resíntesis de la proteína. En consecuencia, la degradación puede examinarse después de un período de tiempo especificado, tal como 6 horas, 12 horas, 18 horas, 1 día, 2 días, 3 días, o más. Por ejemplo, la degradación puede expresarse como el porcentaje de degradación después de 24 horas.

Los ensayos ilustrativos para validar el mecanismo inductor de degradación de un compuesto como se proporciona en la presente son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en la publicación internacional núm. WO 2019/144117 Wu, et al. *Nature Structural & Molecular Biology* 27.7 (2020): 605-614, doi: 10.1038/s41594-020-0438-0.

Los ensayos de degradación pueden usarse para cuantificar los efectos inductores de degradación tanto dentro como fuera de la diana de los compuestos, tales como los compuestos proporcionados en la presente. Los ensayos ilustrativos incluyen inmunotransferencia cuantitativa, otros inmunoensayos (p. ej., inmunoensayos MesoScale Discovery (MSD)), florescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) e HiBiT. En algunas modalidades, las células pueden ponerse en contacto con un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, incubarse y después el lisado puede prepararse para

electroforesis en gel (p. ej., SDS-PAGE), seguido de inmunotransferencia y cuantificación en comparación con un control (p. ej., un control tratado con DMSO). Como otro ejemplo, una línea celular puede diseñarse por ingeniería genética para expresar una proteína BCL-X_L marcada con HiBiT, y la cantidad de fluorescencia observada cuando se añade el péptido LgBiT complementario puede compararse entre células tratadas con un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un control (p. ej., un control tratado con DMSO). Ver, por ejemplo, el **Ejemplo B1** y el **Ejemplo B2**. Ver también, p. ej., las publicaciones de los EE. UU. núms. WO 2020/163823 y WO 2019/144117. En algunas modalidades, los efectos inductores de degradación fuera del objetivo pueden evaluarse para las proteínas Factor de liberación de cadena peptídica eucariótica subunidad de unión a GTP ERF3A (GSPT1), Ikaros (IKZF1), Helios (IKZF2), Aiolos (IKZF3) y/o la isoforma alfa de caseína quinasa I (CK1α).

Ver también los ensayos descritos en las publicaciones internacionales núms. WO 2023/044046; WO 2022/169780; WO 2021/222114; WO 2021/146536; WO 2021/078301; WO 2021/007307; WO 2020/163823; WO 2019/144117; WO 2017/184995, y Khan, et al. *Nature Medicine* 25.12 (2019): 1938-1947, doi: 10.1038/s41591-019-0668-z; Balachander, et al. *Clinical Cancer Research* 26.24 (2020): 6535-6549, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0863.

La afinidad de unión de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este a BCL-X_L puede determinarse mediante, por ejemplo, un valor de unión de IC_{50} o K_i (p. ej., usando un ensayo de competencia), o mediante un valor de K_D (p. ej., usando un ensayo biofísico). Un compuesto con un valor de IC_{50} de unión más bajo, determinado en condiciones sustancialmente similares, es un aglutinante más potente en relación con un compuesto con un valor de IC_{50} de unión más alto. Un compuesto con un valor de K_i de unión más bajo, determinado en condiciones sustancialmente similares, es un aglutinante más potente en relación con un compuesto con un valor de K_i de unión más alto. De manera similar, un compuesto con un valor de K_D más bajo, determinado en condiciones sustancialmente similares, es un aglutinante más potente en relación con un compuesto con un valor de K_D más alto. Por ejemplo, puede determinarse un valor de IC_{50} de unión en un ensayo de polarización de fluorescencia usando un péptido solo de BH3 etiquetado fluorescentemente (p. ej., BAD o BAX) como el competidor. Como otro ejemplo, un valor de K_i de unión puede determinarse usando un ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET, por sus siglas en inglés) usando un péptido solo de BH3 etiquetado fluorescentemente (p. ej., BAK) y un anticuerpo etiquetado fluorescentemente que se une a BCL-X_L, donde los fluoróforos son un par FRET,

y usando un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se proporciona en la presente descripción como competidor para el péptido solo de BH3. Ver, p. ej., las publicaciones de patente de los EE. UU. núm. 2007/0027135, núm. 2010/305122, y núm. 2013/096120.

Un ensayo ilustrativo para evaluar la afinidad de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, incluye usar un ensayo de competencia con proteína BCL-X_L recombinante. Por ejemplo, la proteína BCL-X_L marcada con afinidad recombinante purificada (p. ej., marcada con His) puede incubarse con diversas concentraciones de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una concentración fija de proteína BAD marcada con afinidad (p. ej., marcada con biotina). Después de un período de incubación, pueden añadirse a la mezcla glóbulos aceptadores de FRET con una marca de afinidad complementaria (p. ej., glóbulos aceptadores de His) y glóbulos donantes de FRET (p. ej., glóbulos donantes marcados con estreptavidina), y puede usarse una reacción FRET para determinar una constante de inhibición del compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Por ejemplo, puede realizarse un ensayo competitivo de

AlphaLISA. Ver, p. ej., la publicación internacional núm. 2019/144117.

La capacidad de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para inhibir BCL-X_L puede determinarse usando un valor de IC_{50}. Un compuesto con un valor IC_{50} más bajo, determinado en condiciones sustancialmente similares, es un inhibidor más potente en relación con un compuesto con un valor IC_{50} más alto. Una forma en que puede medirse la inhibición de BCL-X_L es midiendo la interrupción de la formación de un complejo de BCL-X_L con un péptido solo de BH3 (p. ej., BIM). Por ejemplo, puede usarse un ensayo ELISA sándwich basado en electroquimioluminiscencia (p. ej., un ensayo ELISA de Meso Scale Discovery (MSD) -ELISA). Ver, por ejemplo, Phillips, D. C., et al. *Blood Cancer Journal* 5.11 (2015): e368-e368, doi: 10.1038/bcj.2015.88 y Xiao, Yu, et al. *Molecular Cancer Therapeutics* 14.8 (2015): 1837-1847, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0928. En tales ensayos, las células que expresan BCL-X_L pueden incubarse con un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este durante un período de tiempo, pueden lisarse, y después evaluarse en el ensayo. Un anticuerpo anti-BCL-X_L marcado (p. ej., un anticuerpo anti-BCL-X_L marcado con biotina) puede inmovilizarse en una placa de ensayo (p. ej., una placa de ensayo de estreptavidina), y después puede aplicarse el lisado para

desarmar BCL-X_L. Puede introducirse un anticuerpo anti-BIM (p. ej., un anticuerpo anti-BIM de conejo), seguido de la adición de un anticuerpo de detección (p. ej., un anticuerpo anticonejo de cabra sulfo-marcado) y la medición del anticuerpo de detección. Como otro ejemplo, la interrupción de la formación de un complejo de BCL-X_L con un péptido solo de BH3 (p. ej., BIM) puede medirse usando un ensayo de dos híbridos de mamíferos. En tales ensayos, un plásmido que codifica las proteínas de fusión 'cebo' y 'presa' (p. ej., el dominio de unión al ADN de GAL4 fusionado a BCL-X_L y el dominio de activación transcripcional de VP16 fusionado a BIM) puede introducirse en células (p. ej., células HeLa) que expresan de manera estable un reportero de GAL4-luciferasa. Un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede añadirse a las células en cultivo, puede incubarse, y la actividad de luciferasa puede medirse. Ver, por ejemplo, Souers, Andrew J., et al. *Nature Medicine* 19.2 (2013): 202-208, doi: 10.1038/nm.3048.

Se describen métodos adicionales para evaluar la unión de un compuesto a la proteína BCL-X_L o la inhibición de una proteína BCL-X_L se describen, por ejemplo, en las publicaciones de patente de los EE. UU. núms. US 2007/027135; US 2010/305122, y US 2013/096120.

La potencia de degradación mediante un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, como se proporciona en la presente descripción, puede determinarse mediante el valor de DC_{50}. Como se usa en la presente descripción, DC_{50} se refiere a la concentración del compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que da como resultado una disminución de 50 % en la concentración de una proteína (p. ej., proteína BCL-X_L) en una célula en comparación con la concentración de la proteína antes de que la célula se ponga en contacto con el compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o en comparación con la concentración de la proteína en una célula no puesta en contacto con el compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Un compuesto con un valor de DC_{50} más bajo, determinado en condiciones sustancialmente similares, es un inductor más eficiente de degradación en relación con un compuesto con un valor de DC_{50} más alto. En algunas modalidades, puede determinarse un valor de DC_{50} (p. ej., usando detección de HiBiT) in vitro o in vivo (p. ej., en células tumorales (p. ej., líneas celulares tales como MOLT4, RS4;11, NCI-H146, EJM, HEK293T, HT1080, y/o H929) que expresan una proteína BCL-X_L).

La potencia de degradación mediante un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se proporciona

en la presente descripción, puede determinarse mediante el valor de EC_{50}. Como se usa en la presente descripción, EC_{50} se refiere a la concentración del compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que da como resultado una disminución de 50 % en la concentración de una proteína (p. ej., proteína BCL-X_L) en relación con la concentración máxima de la proteína en una célula, cuando se compara con la concentración de la proteína antes de que la célula se ponga en contacto con el compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o en comparación con la concentración de la proteína en una célula no puesta en contacto con el compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Un compuesto con un valor de EC_{50} más bajo, determinado en condiciones sustancialmente similares, es un compuesto más potente en relación con un compuesto con un valor de EC_{50} más alto. En algunas modalidades, puede determinarse un valor de EC_{50} (p. ej., usando detección de HiBiT) in vitro o in vivo (p. ej., en células tumorales (p. ej., líneas celulares tales como MOLT4, RS4;11, NCI-H146, EJM, HEK293T, HT1080, y/o H929) que expresan una proteína una proteína BCL-X_L).

La potencia de degradación mediante un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se proporciona en la presente, puede

determinarse mediante el valor de $Y_{mín}$. Como se usa en la presente descripción, $Y_{mín.}$ se refiere a la relación de concentración máxima de una proteína (p. ej., proteína BCL-X_L) en una célula en comparación con la concentración de la proteína antes de que la célula se ponga en contacto con el compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o en comparación con la concentración de la proteína en una célula no puesta en contacto con el compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, expresado como porcentaje. Como se usa en la presente, $D_{máx}$ es 1-$Y_{mín.}$ $Y_{mín.}$ puede medirse mediante un ensayo HiBiT (p. ej., como se describe en el **Ejemplo B1**). Un compuesto con un valor de $Y_{mín}$ más bajo, determinado en condiciones sustancialmente similares, es un inductor más potente de degradación en relación con un compuesto con un valor de $Y_{mín}$ más alto. En algunas modalidades, puede determinarse un valor de $Y_{mín}$ (p. ej., usando detección de HiBiT) in vitro o in vivo (p. ej., en células tumorales (p. ej., líneas celulares tales como MOLT4, RS4;11, NCI-H146, EJM, HEK293T, HT1080, y/o H929) que expresan una proteína BCL-X_L).

Un ensayo ilustrativo para determinar la potencia de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, incluye medir el efecto del compuesto proporcionado en la presente, o una

sal farmacéuticamente aceptable de este, sobre la proliferación y/o viabilidad celular. Los ensayos de proliferación celular se pueden realizar en varios formatos, incluyendo 2D y 3D. Similarmente, puede realizarse un ensayo de proliferación celular con cualquier línea celular apropiada, que incluye, por ejemplo, MOLT4, RS4;11, NCI-H146, EJM, HEK293T, HT1080, y/o H929. Como ejemplo ilustrativo, un ensayo de proliferación celular 3D puede incluir cultivar células en un medio 3D, poner en contacto las células con un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, medir la proliferación celular usando un reactivo apropiado (p. ej., CELLTITER-GLO® 3D), y después comparar la señal de un experimento con un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con la señal de un experimento de control (p. ej., que carece del compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este). Como otro ejemplo ilustrativo, un ensayo de proliferación celular 2D puede incluir colocar células en una superficie de crecimiento, opcionalmente dejar que las células crezcan durante un período de tiempo, poner en contacto las células con un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, medir la proliferación celular usando un reactivo apropiado (p. ej., CELLTITER-GLO®), y después comparar la señal de

un experimento con compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con la señal de un experimento de control (p. ej., que carece de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este). En algunas modalidades, la evaluación de los efectos de antiproliferación mediados por la degradación de los compuestos proporcionados en la presente, las células inactivas CRBN pueden usarse en un ensayo de viabilidad celular similar. Las células inactivas CRBN pueden generarse de células parentales (p. ej., células MOLT-4) usando la tecnología de edición de genes Crispr. El ARN guía único dirigido a CRBN (ARNgu) y la proteína Cas9 pueden comprarse de proveedores comerciales, y las ribonucleoproteínas Cas9-ARNgu (RNP, por sus siglas en inglés) pueden electroporarse en células parentales (p. ej., células MOLT-4) usando un kit (p. ej., un kit de electroporación Neon NxT (Invitrogen)). La viabilidad celular puede evaluarse para las células inactivas CRBN de la misma manera que para las células parentales (p. ej., células MOLT-4). Los ensayos adicionales de viabilidad celular incluyen ensayos MTT, que son ensayos colorimétricos basados en la reducción del colorante de tetrazolio MTT (bromuro de 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) al formazán púrpura insoluble, y otros

ensayos similares basados en sales de tetrazolio relacionadas. Ver, por ejemplo, el **Ejemplo B3**.

Puede usarse un ensayo de viabilidad celular para medir el efecto de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sobre la muerte celular. Por ejemplo, las células que expresan la proteína BCL-X_L (p. ej., células MOLT-4) pueden incubarse con diversas concentraciones de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, después pueden exponerse a un reactivo de detección (p. ej., un kit de ensayo de viabilidad celular CELLTITER-GLO®) para determinar la viabilidad celular.

Un ensayo ilustrativo para determinar el mecanismo de muerte celular usando un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, incluye medir el efecto del compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en uno o más marcadores de un mecanismo de muerte celular (p. ej., apoptosis). Los marcadores ilustrativos de apoptosis incluyen inducción de caspasa (p. ej., inducción de caspasa 3/7) y tinción con anexina V. Tales ensayos también pueden usarse como determinantes de la viabilidad celular. Por ejemplo, las células que expresan la proteína BCL-X_L (p. ej., células MOLT-4) pueden incubarse con

diversas concentraciones de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y la actividad relativa de caspasa puede evaluarse usando un sustrato de luciferasa que se activa por caspasa 3/7 (p. ej., usando el ensayo CASPASE-GLO® 3/7). Como otro ejemplo, las células que expresan la proteína BCL-X_L (p. ej., células MOLT-4) pueden incubarse con diversas concentraciones de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y la actividad relativa de la caspasa puede evaluarse usando un colorante que está acoplado a un motivo de caspasa activada (p. ej., el reactivo de ensayo de apoptosis verde INCUCYTE® Caspasa 3/7), seguido de un análisis usando una plataforma para la obtención de imágenes de células vivas (p. ej., un instrumento de análisis de células vivas INCUCYTE® SX5). Como otro ejemplo, las células que expresan la proteína BCL-X_L (p. ej., células MOLT-4) pueden incubarse con diversas concentraciones de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y la positividad de la anexina V puede evaluarse usando un colorante de fosfatidilserina (p. ej., un colorante de anexina V INCUCYTE®), seguido de un análisis usando una plataforma para la obtención de imágenes de células vivas (p. ej., un instrumento de análisis de células vivas INCUCYTE® SX5).

Como otro ejemplo, la potencia y/o eficacia de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede evaluarse en un modelo animal, por ejemplo, un modelo de xenoinjerto derivado de la línea celular (CDX, por sus siglas en inglés) (p. ej., usando una línea de células cancerosas establecidas tal como MOLT4, HEL, TF1, F36P, OCI-M1, OCI-M2, SET-2, CMK, M07E, UKE-1, o NCI-H1417), o un modelo de xenoinjerto derivado del paciente (PDX, por sus siglas en inglés). Por ejemplo, puede ejecutarse un modelo CDX o PDX en ratones inmunodeficientes (p. ej., ratones desnudos atímicos, homocigotos exogámicos (p. ej., Crl:NU(NCr)-Foxn1^{nu}) o Fox Chase SCID (CB17/Icr-Prkdc^{scid}/IcrIcoCrl),). Los ratones pueden ser hembras, de 6-12 semanas de edad al momento de la implantación del tumor y tener acceso a alimentos y agua ad libitum. Pueden implantarse aproximadamente 70 mg de un tumor por vía subcutánea en el flanco derecho de cada ratón. Después de la implantación, los tumores pueden medirse semanalmente y una vez que los volúmenes tumorales alcanzan 150-300 mm^3, los ratones pueden aleatorizarse en grupos de tratamiento y control. En algunas modalidades, pueden añadirse uno o más brazos experimentales para evaluar la farmacocinética y/o farmacodinámica. Los ratones pueden tratarse con un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, (p. ej. mediante

administración IP o PO (oral)) y opcionalmente una terapia adicional o agente terapéutico (p. ej., cualquiera de las terapias adicionales o agentes terapéuticos descritos en la presente descripción). A lo largo del estudio puede registrarse semanalmente el estado de salud, peso corporal y volúmenes tumorales de los ratones. Los ratones pueden ser sacrificados a los 28 días o cuando el tumor alcanza 1 cm^3, y los tumores pueden ser evaluados (p. ej., por peso del tumor, por volumen tumoral). Al final de cada estudio, puede calcularse la Mejor Respuesta para cada brazo de tratamiento. La mejor respuesta se define como el valor mínimo de $\Delta Volumen_t$ por $t \geq 10$ días. Las mejores respuestas entre el (los) brazo (s) de control y el (los) brazo (s) de tratamiento pueden compararse para determinar si el (los) tratamiento (s) funciona mejor que el (los) control (es). En algunas modalidades, también pueden recolectarse muestras tumorales al final de cada estudio y pueden medirse proteínas relevantes (p. ej., BCL-X_L, BCL-2, BCL-W, MCL-1, BIM, BAX, y/o BAK) para determinar si el tratamiento podría tener un mejor perfil de modulación de proteínas en comparación con un control. En algunas modalidades, las muestras tumorales también pueden recolectarse al final de cada estudio y analizarse para determinar la actividad de la vía de señalización (p. ej., a través de los niveles de fosfoERK). Para estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, pueden obtenerse muestras tumorales y/o

de sangre de los ratones en los mismos o distintos puntos temporales que los estudios de eficacia. Por ejemplo, para estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, pueden obtenerse muestras tumorales y/o de sangre de los ratones el día 5, 6 horas después de la dosificación, y las proteínas relevantes pueden medirse en las muestras tumorales y pueden realizarse estudios farmacocinéticos en las muestras de sangre o una porción de estas (p. ej., plasma).

En algunas modalidades, el PDX es un modelo de una neoplasia mieloproliferativa (MPN, por sus siglas en inglés) (p. ej., CEL, CML, CNL, trombocitemia esencial (p. ej., trombocitopenia esencial con mutante JAK2 (p. ej., mutante V617F de JAK2) o trombocitemia esencial con JAK2 silvestre), policitemia vera (p. ej., policitemia vera con mutante JAK2 (p. ej., mutante V617F de JAK2) o policitemia vera con JAK2 silvestre), o mielofibrosis (p. ej., mielofibrosis primaria (p. ej., mielofibrosis primaria con JAK2 mutante (p. ej., mutante V617F de JAK2) o mielofibrosis primaria con JAK2 silvestre), mielofibrosis de post-trombocitemia esencial (p. ej., mielofibrosis de post-trombocitemia esencial con mutante JAK2 (p. ej., mutante V617F de JAK2) o mielofibrosis de post-trombocitemia esencial con JAK2 silvestre), o mielofibrosis vera post-policitemia (p. ej., mielofibrosis vera post-policitemia con mutante JAK2 (p. ej., mutante V617F de JAK2) o

mielofibrosis vera post-policitemia con JAK2 silvestre)))), un CRC (p. ej., CRC con mutante BRaf (p. ej., CRC Braf V600E) o CRC con mutante KRas (p. ej., CRC con mutante KRas G12C o CRC G12D de KRas)), SCLC (p. ej., SCLC del subtipo ASCL1 o SCLC del subtipo NEUROD1), un NSCLC (p. ej., NSCLC con mutante BRaf (p. ej., NSCLC Braf V600E), un NSCLC con mutante EGFR (p. ej., NSCLC EGFR L858R o NSCLC con deleción del exón 19 de EGFR), NSCLC con mutante MET (p. ej., NSCLC con deleción del exón 14 MET, NSCLC amplificado con MET), un NSCLC con mutante KRas (p. ej., NSCLC KRas G12C)), un carcinoma de células escamosas de pulmón, un mesotelioma pleural maligno (p. ej., un mesotelioma pleural maligno mutante BAP1), un melanoma (p. ej., melanoma mutante Braf (p. ej., melanoma Braf V600E)), un cáncer de mama (p. ej., cáncer de mama HER2+ (p. ej., cáncer de mama HER2+ con expresión de ER, cáncer de mama HER2+ sin expresión de ER), cáncer de mama HER2 negativo (p. ej., cáncer de mama HER2 negativo con expresión de ER, cáncer de mama HER2 negativo sin expresión de ER), cáncer de mama triple negativo o cáncer de mama con HER2 bajo), un linfoma (p. ej., linfoma de células T (p. ej., linfoma de células T anaplásico grandes, linfoma cutáneo de células T o linfoma periférico de células T), o un linfoma no Hodgkin (p. ej., DLBCL, linfoma anaplásico de células T grandes, linfoma cutáneo de células T, o linfoma periférico de células T), una leucemia (p. ej., leucemia de células T (p. ej., una T-ALL

(p. ej., T-ALL recidivante/refractaria)), leucemia post-MPN, M6-AML, M7-AML), un cáncer de cabeza y cuello, un cáncer de páncreas, un cáncer de vejiga, un cáncer de ovario (p. ej., cáncer de ovario con mutante BRCA1 o cáncer de ovario con mutante BRCA2, HGSOC (p. ej., HGSOC con mutante BRCA1 o HGSOC con mutante BRCA2)), un cáncer de cuello uterino, un colangiocarcinoma intrahepático o un cáncer mesenquimatoso (p. ej., cáncer de mama mesenquimatoso o cáncer de riñón mesenquimatoso).

Ver, p. ej., Khan, et al. *Nature Medicine* 25.12 (**2019**): 1938-1947, doi: 10.1038/s41591-019-0668-z; Balachander, et al. *Clinical Cancer Research* 26.24 (**2020**): 6535-6549, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0863.

Los parámetros farmacocinéticos de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden evaluarse en un modelo animal, por ejemplo, un modelo de ratón, un modelo de rata, un modelo de perro o un modelo de primate no humano (p. ej., mono cynomolgus). Un protocolo ilustrativo incluye lo siguiente. Por ejemplo, pueden realizarse estudios de farmacocinética (PK) en animales (p. ej., ratones CD-1 macho o hembra, ratas Sprague Dawley, perros Beagle o monos cynomolgus) por dos vías de administración: inyección intravenosa (IV) y por gavaje oral (PO). A los animales tanto en los grupos IV como PO (p. ej., n = 3) tienen acceso libre a alimento y agua, o pueden estar en ayunas. Puede

formularse un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en solución para la vía IV y solución o suspensión para la vía PO. El día del experimento, el compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse mediante inyección intravenosa (p. ej., a 1 mg/kg) por vía IV o mediante sonda oral (p. ej., de 0,3 a 100 mg/kg) para vía PO. Pueden recolectarse muestras de sangre mediante sangrado en serie (p. ej., 8 puntos temporales de 0,83 a 24 horas después de la dosis). En cada punto de tiempo, puede recolectarse sangre (p. ej., aproximadamente 30 µl de sangre/punto temporal) en un tubo K_2EDTA a través de una vena (p. ej., la vena safena). Las muestras de sangre pueden ponerse en hielo húmedo y centrifugar (p. ej., a 4600 RPM durante 4 minutos) para obtener muestras de plasma. Las muestras de plasma pueden diluirse 1:1 (v/v) (p, ej, con un volumen igual de regulador de fosfato de pH 3,0) y enviarse a LC-MS/MS para el análisis de la muestra. Los parámetros farmacocinéticos, que incluyen el aclaramiento (IV), el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés), la concentración máxima ($C_{máx.}$), el tiempo en el que se alcanza la concentración máxima ($T_{máx.}$), el tiempo medio de residencia (MRT, por sus siglas en inglés) y la biodisponibilidad oral (% F) pueden calcularse usando un modelo no compartimental.

En algunas modalidades, los parámetros farmacocinéticos de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede medirse en un modelo de ratón (p. ej., un modelo CD-1 (ICR)). Seguidamente, se presenta un protocolo ilustrativo.

Los ratones (p. ej., ratones macho CD-1 (ICR), 7-9 semanas de edad) se dosifican con un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una vez, ya sea por vía oral (PO, por sus siglas en inglés) (p. ej., a 3, 10, 30, 100 o 300 mg/kg) o por vía intravenosa (IV, por sus siglas en inglés) (p. ej., a 1 mg/kg). El compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a los ratones en una Formulación en solución (p. ej., 100 % de PEG400 para los grupos PO o 5 % de DMSO/10 % de solutol/85 % de agua para el grupo IV). Los ratones tienen acceso a comida y agua ad libitum.

Las muestras de sangre (p. ej., 30 µl por muestra) de los ratones se toman a intervalos predeterminados, tales como 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 24 horas, 48 horas y 72 horas) después de que se administra la dosis (no todos los ratones tendrán cada punto temporal muestreado, también llamado muestreo escaso). Se toma la muestra de sangre mediante punción de

la vena safena, después las muestras de sangre (p. ej., con K_2EDTA como anticoagulante) se ponen temporalmente en hielo y después se centrifugan (p. ej., a 4 °C y 4600 RPM durante 5 minutos) dentro de 30 minutos. Las muestras de plasma se acidifican mediante dilución con un volumen igual de regulador de fosfato de pH 3,0 y se ponen en hielo seco. Una vez finalizado el último muestreo, todas las muestras se almacenan a -80 °C o se analizan en un corto tiempo después de la recolección. Puede determinarse la concentración del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, medida en una muestra de plasma acidificada (p. ej., mediante LC/MS/MS). Por ejemplo, se prepara una muestra de plasma acidificado para analizarse usando precipitación de proteínas (p. ej., mediante la adición de metanol), y se aumenta un estándar interno a una concentración conocida. La muestra aumentada se mezcla, se centrifuga y el sobrenadante se usa en un método LC/MS/MS. El método LC/MS/MS usa una columna KINETEX® C18 2,6 µm 100 A (50 mm * 2,10 mm) con una primera fase móvil de agua (0,1 % de ácido fórmico) y una segunda fase móvil de acetonitrilo (0,1 % de ácido fórmico). La monitorización de reacciones múltiples se usa para medir el(los) analito(s) de interés. Usando la concentración del compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la muestra de plasma, se determinan los

parámetros farmacocinéticos de la terminal $t_{1/2}$ (h), $t_{máx.}$ (h), $C_{máx.}$ (ng/ml), AUC_{last} (h*ng/ml), AUC_{Inf} (h*ng/ml), AUC_{Extr} (%), MRT_{Inf} (h), AUC_{Inf}/D (h*kg*ng/ml/mg), y %F, mediante análisis no compartimental.

En algunas modalidades, los parámetros farmacocinéticos de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede medirse en un modelo de rata (p. ej., un modelo de rata Sprague-Dawley). Seguidamente, se presenta un protocolo ilustrativo.

Las ratas (p. ej., ratas macho Sprague-Dawley, 7-9 semanas de edad) se dosifican con un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, ya sea por vía oral (PO) (p. ej., a 10, 30 o 100 mg/kg) o por vía intravenosa (IV) (p. ej., a 1 mg/kg). El compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a las ratas en una formulación en solución o suspensión (p. ej., 10 % de 1-metil-2-pirrolidinona (NMP)/15 % de solutol/75 % (20 % de (2-hidroxipropil)-β-ciclodextrina (HPBCD) en agua) para el grupo PO o 10 % de DMSO/10 % de solutol/80 % de solución de agua para el grupo IV). Las ratas tienen acceso a comida y agua ad libitum.

Las muestras de sangre (p. ej., 150 µl por muestra) de las ratas se toman a intervalos

predeterminados, tales como 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 24 horas, 48 horas, y 72 horas después de que se administra la dosis. Se toma la muestra de sangre mediante punción de la vena yugular, después la muestra de sangre (p. ej., con K_2EDTA como anticoagulante) se pone temporalmente en hielo y después se centrifuga (p. ej., a 4 °C y 6000 RPM durante 5 minutos) dentro de 30 minutos. Las muestras de plasma se acidifican mediante dilución con un volumen igual de regulador de fosfato de pH 3,0 y se ponen en hielo seco. Una vez finalizado el último muestreo, todas las muestras se almacenan a -80 °C o se analizan en un corto tiempo después de la recolección. La concentración del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede medirse en una muestra de plasma acidificada (p. ej., diluida 1:1 v/v con regulador de fosfato de pH 3) puede determinarse (p. ej., mediante LC/MS/MS). Por ejemplo, se prepara una muestra de plasma acidificado para analizarse usando precipitación de proteínas (p. ej., mediante la adición de metanol, después metanol/acetonitrilo 1:1, v/v que contiene una concentración conocida de estándar interno). La muestra aumentada se mezcla, se centrifuga y el sobrenadante se usa en un método LC/MS/MS. El método LC/MS/MS usa una columna KINETEX® C18 2,6 µm 100 A (50 mm * 2,10 mm) con una primera fase móvil de agua (0,1 % de ácido fórmico (FA, por sus

siglas en inglés)) y una segunda fase móvil de acetonitrilo (0,1 % de FA). La monitorización de reacciones múltiples se usa para medir el(los) analito(s) de interés. Usando la concentración del compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la muestra de plasma, se determinan los parámetros farmacocinéticos de la terminal $t_{1/2}$ (h), $t_{máx.}$ (h), $C_{máx.}$ (ng/ml), AUC_{last} (h*ng/ml), AUC_{Inf} (h*ng/ml), AUC_{Extr} (%), MRT_{Inf} (h), AUC_{Inf}/D (h*kg*ng/ml/mg), % F, AUC_{0-24} (h*ng/ml), y AUC_{48-72} (h*ng/ml) mediante análisis no compartimental.

En algunas modalidades, los parámetros farmacocinéticos de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede medirse en un modelo de perro (p. ej., un modelo Beagle). Seguidamente, se presenta un protocolo ilustrativo.

Los perros (p. ej., perros macho Beagle) se dosifican con un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, por vía oral (PO) (p. ej., a 0,3, 1, 3 o 10 mg/kg) o por vía intravenosa (IV) (p. ej., a 0,1 mg/kg). El compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a los perros en una formulación en solución o suspensión (p. ej., 10 % de NMP/ 15 % de solutol/ 75 % de (20 % de HPBCD en agua)). Los perros están en el estado de alimentación.

Las muestras de sangre (p. ej., aproximadamente 0,5 ml) de los perros se toman a intervalos predeterminados, tales como 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 24 horas, 48 horas, y 72 horas después de que se administra la dosis. Se toma la muestra de sangre mediante punción de la vena periférica, después las muestras de sangre (p. ej., con K_2EDTA como anticoagulante) se ponen temporalmente en hielo y después se centrifugan (p. ej., a 2-8 °C y 3200 × *g* durante 10 minutos) dentro de 30 minutos. Las muestras de plasma se acidifican mediante dilución con un volumen igual de regulador de fosfato de pH 3,0 y se ponen en hielo seco. Una vez finalizado el último muestreo, todas las muestras se almacenan a -60 a -80 °C o se analizan en un corto tiempo después de la recolección. Puede determinarse la concentración del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede medirse en una muestra de plasma acidificada (p. ej., mediante LC/MS/MS). Por ejemplo, se prepara una muestra de plasma acidificado para analizarse usando precipitación de proteínas (p. ej., mediante la adición de acetonitrilo que contiene estándar interno de una concentración conocida). La muestra aumentada se mezcla, se centrifuga y el sobrenadante se usa en un método LC/MS/MS. El método LC/MS/MS usa una columna ACQUITY UPLC HSS T3 1,8 µm 2,1 × 50 mm (o una columna ACQUITY UPLC Protein BEH C4 300 Å 1,7

µm 2,1 × 50 mm) con una primera fase móvil de 0,1 % de ácido fórmico y 2 mM de formiato de amonio en agua/acetonitrilo (v:v, 95:5) y una segunda fase móvil de 0,1 % de ácido fórmico y 2 mM de formiato de amonio en acetonitrilo/agua (v:v, 95:5). La monitorización de reacciones múltiples se usa para medir el(los) analito(s) de interés. Usando la concentración del compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la muestra de plasma, se determinan los parámetros farmacocinéticos de la terminal $t_{1/2}$ (h), t_{max} (h), $C_{máx.}$ (ng/ml), AUC_{last} (h*ng/ml), AUC_{Inf} (h*ng/ml), AUC_{Extr} (%), MRT_{Inf} (h), % F, y AUC_{0-24} (h*ng/ml), mediante análisis no compartimental.

En algunas modalidades, los parámetros farmacocinéticos de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede medirse en un modelo de primate no humano (p. ej., un modelo de mono cynomolgus). Seguidamente, se presenta un protocolo ilustrativo.

Los primates no humanos (p. ej., monos machos cynomolgus) se dosifican con un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, por vía oral (PO) (p. ej., a 3 mg/kg) o por vía intravenosa (IV) (p. ej., a 0,5 mg/kg). El compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra a los

monos en una formulación en solución (p. ej., 10 % de NMP/ 15 % de solutol/ 75 % de (20 % de HPBCD en agua, pH 5)). Los monos están en el estado de alimentación.

Las muestras de sangre (p. ej., aproximadamente 0,5 ml) de los monos se toman a intervalos predeterminados, tales como 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 24 horas, y 48 horas después de que se administra la dosis. Se toma la muestra de sangre mediante punción de la vena periférica, después las muestras de sangre (p. ej., con K_2EDTA como anticoagulante) se ponen temporalmente en hielo y después se centrifugan (p. ej., a 2-8 °C y 3200 × *g* durante 10 minutos) dentro de 30 minutos. Las muestras de plasma se acidifican mediante dilución con un volumen igual de regulador de fosfato de pH 3,0 y se ponen en hielo seco. Una vez finalizado el último muestreo, todas las muestras se almacenan a -60 a -80 °C o se analizan en un corto tiempo después de la recolección. La concentración del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede medirse en una muestra de plasma acidificada mediante LC/MS/MS. Por ejemplo, se prepara una muestra de plasma acidificado para analizarse usando precipitación de proteínas (p. ej., mediante la adición de acetonitrilo que contiene estándar interno de una concentración conocida). La muestra aumentada se mezcla, se centrifuga y el sobrenadante se usa en un método LC/MS/MS. El método

LC/MS/MS usa una columna ACQUITY UPLC BEH C18 1,7 µm 2,1 × 50 mm con una primera fase móvil de 0,1 % de ácido fórmico y 2 mM de formiato de amonio en agua/acetonitrilo (v:v, 95:5) y una segunda fase móvil de 0,1 % de ácido fórmico y 2 mM de formiato de amonio en acetonitrilo/agua (v:v, 95:5). La monitorización de reacciones múltiples se usa para medir el(los) analito(s) de interés. Usando la concentración del compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la muestra de plasma, se determinan los parámetros farmacocinéticos de la terminal $t_{1/2}$ (h), t_{max} (h), $C_{máx.}$ (ng/ml), AUC_{last} (h*ng/ml), AUC_{Inf} (h*ng/ml), AUC_{Extr} (%), MRT_{Inf} (h), % F, y AUC_{0-24} (h*ng/ml), mediante análisis no compartimental.

En algunas modalidades, el % F para un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es al menos 4 %. En algunas modalidades, el % F para un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es al menos 10 %. En algunas modalidades, el % F para un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es al menos 20 %. En algunas modalidades, el % F para un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es al menos 30 %. En algunas modalidades, el % F para un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, es al menos 40 %. En algunas modalidades, el % F para un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 4 % a aproximadamente 80 % (p. ej., aproximadamente 4 % a aproximadamente 60 %, aproximadamente 4 % a aproximadamente 40 %, aproximadamente 4 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 4 % a aproximadamente 10 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 %, o aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 %). En algunas modalidades, el % F para un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 4 % a aproximadamente 20 % (p. ej., aproximadamente 4 % a aproximadamente 10 %). En algunas modalidades, el % de F para un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 %. En algunas modalidades, el % F para un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 %. En algunas modalidades, el % F para un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %.

En algunas modalidades, el aclaramiento oral (CL/F) para un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dosificado PO

en ratas a 10 mg/kg, es menos que 10 ml/min/kg (p. ej., menos que 5 ml/min/kg, menos que 3 ml/min/kg, o menos que 1 ml/min/kg). En algunas modalidades, el aclaramiento para un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dosificado PO en ratas a 10 mg/kg, es aproximadamente 0,05 ml/min/kg a aproximadamente 5 ml/min/kg (p. ej., aproximadamente 0,05 ml/min/kg a aproximadamente 3 ml/min/kg, aproximadamente 0,05 ml/min/kg a aproximadamente 1 ml/min/kg, o aproximadamente 0,05 ml/min/kg a aproximadamente 0,5 ml/min/kg).

En algunas modalidades, el AUC para un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, dosificado PO en ratas a 10 mg/kg, es aproximadamente 10 µM•h a aproximadamente 350 µM•h (p. ej., 10 µM•h a aproximadamente 150 µM•h, aproximadamente 50 µM•h a aproximadamente 350 µM•h, aproximadamente 100 µM•h a aproximadamente 350 µM•h, o aproximadamente 150 µM•h a aproximadamente 350 µM•h).

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, no es un sustrato de una enzima del citocromo P450 humano. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, no es un sustrato de una enzima del citocromo P450 humano donde ≥ 25 % del aclaramiento se

atribuye a esa enzima. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, no es un inhibidor y/o un inductor de una o más enzimas del citocromo P450 humano. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, no es un inhibidor y/o un inductor de una o más enzimas del citocromo P450 humano, donde el valor de IC_{50} y/o el valor de EC_{50} para la una o más enzimas del citocromo P450 humano, respectivamente, es significativamente mayor que la concentración estimada de fracción libre de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una dosis clínicamente relevante.

Las enzimas del citocromo P450 humano ilustrativas incluyen las de las familias CYP1, CYP2, y CYP3. De esos, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2J2, CYP2S1, CYP2E1, CYP3A4, y CYP3A5 se conocen enzimas metabolizadoras de fármacos. En algunas modalidades, ninguna enzima del citocromo P450 es responsable de mayor que o igual a 25 % de la eliminación de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. La inhibición y/o actividad inductora del citocromo P450 puede determinarse usando ensayos in vitro apropiados, tales como los descritos en el documento de orientación “In Vitro Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme-

and Transporter-Mediated Drug Interactions" proporcionado por la FDA de los EE. UU. en enero de 2020, y similarmente en la guía ICH M12 finalizada en mayo de 2024. Por ejemplo, la evaluación de la inhibición del citocromo P450 puede realizarse en estudios in vitro, tanto de manera reversible como dependiente del tiempo. En un estudio de inhibición in vitro, la relación de los valores de aclaramiento intrínseco de un sustrato de sonda para una ruta enzimática en ausencia y en presencia de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede calcularse basado en estos resultados in vitro; esta relación se conoce como R_1 para inhibición reversible, donde $R_1 = 1 + (I_{máx,u}/K_{i,u})$, e $I_{máx,u}$, es la concentración plasmática máxima no unida del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, predicha en seres humanos, y $K_{i,\ u}$ es la constante de inhibición no unida determinada in vitro. Específicamente, en el caso de CYP3A mientras que la enzima también se expresa a niveles significativos en el intestino, $R_{1,intestino}$ puede calcularse donde $R_{1,\ intestino} = 1 + (I_{intestino} + K_{i,\ u})$, y donde $I_{intestino}$ se predice concentración luminal intestinal humana del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, calculado como la dosis oral humana/250 ml. De manera similar se puede calcular la relación de inhibición dependiente del tiempo R_2, donde $R_2 = (k_{obs} + k_{deg}) / k_{deg}$, y k_{obs} es la tasa de

inactivación observada (aparente de primer orden) del citocromo P450 afectado calculada por k_{obs} = (k_{inacto} *$I_{máx, u}$) / ($K_{I, u}$ + *$I_{máx, u}$), k_{deg} es la aparente constante de tasa de degradación de primer orden del citocromo P450 afectado, $K_{I, U}$ es la concentración no unida del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que causa inactivación máxima media, y k_{inacto} es la constante de tasa de inactivación máxima. Utilizando estas ecuaciones para R_1, $R_{1,intestino}$, y R_2 el compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se puede evaluar por su potencial para ser un inhibidor de un citocromo P450, y el potencial de interacción fármaco-fármaco (DDI, por sus siglas en inglés) se puede investigar adicionalmente usando modelos farmacocinéticos mecanicistas o basados en la fisiología del hígado y el intestino y/o realizando un estudio clínico de DDI con un sustrato de índice sensible. Adicionalmente, la propensión del compuesto para activar receptores nucleares (p. ej., PXR, CAR o AhR) se evalúa a través de estudios in vitro de inducción de hepatocitos del citocromo P450 y los datos resultantes se pueden evaluar mediante el método de cambio de plegado, en donde el cambio de plegado en los niveles de ARNm de la enzima citocromo P450, cuando se incuba con el compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, basado en el corte determinado a partir

de controles positivos y negativos para calibrar el sistema. Por ejemplo, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se determina inductor si: (1) aumenta la expresión del ARNm de una enzima del citocromo P450 de una manera dependiente de la concentración; y (2) el cambio de plegado de la expresión del ARNm del citocromo P450 en relación con el control del vehículo es ≥ 2 veces a las concentraciones hepáticas esperadas del fármaco. Adicionalmente, la evaluación de la inducción del citocromo P450 puede realizarse mediante un método de correlación, en donde se usan métodos de correlación para predecir la magnitud de un efecto de inducción clínica (p. ej., la relación AUC de un sustrato índice en presencia y ausencia de inductores) de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con una curva de calibración de puntuaciones de inducción relativas (RIS, por sus siglas en inglés) o $I_{máx.,u}/EC_{50}$ para un conjunto de inductores conocidos del mismo citocromo P450. Si la magnitud predicha es mayor que un corte predefinido (p. ej., relación AUC ≤ 0,8), se considera que un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tiene potencial de inducción in vivo.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede probarse para determinar su

potencia para inhibir los canales de potasio hERG. El canal de potasio cardíaco hERG es responsable de una corriente rectificadora tardía rápida (I_{Kr}) en el ventrículo humano, y la inhibición de I_{Kr} es la causa más común de prolongación del potencial de acción cardíaco por fármacos no cardíacos. El aumento de la duración del potencial de acción provoca una prolongación del intervalo QT que se ha asociado con una arritmia ventricular peligrosa, la *torsade de pointes.* Existen varios métodos para probar la potencia de inhibición de hERG, que incluye Fastpatch hERG y experimentos de fijación de parche manual.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se prueba para determinar su potencia para inhibir los canales de potasio hERG usando un ensayo de fijación de parche manual. Por ejemplo, en algunas modalidades, las soluciones o suspensiones de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a varias concentraciones (p. ej., 0,3, 1, 3 y 10 µm) puede exponerse a células únicas. El efecto del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sobre la inhibición de los canales de potasio hERG puede medirse en este sistema usando un patrón de pulso eléctrico, los datos graficados y un valor de IC_{50} calculado para la inhibición de hERG por el compuesto proporcionado en la presente, o una sal

farmacéuticamente aceptable de este. Seguidamente, se presenta un protocolo ilustrativo.

En este experimento, los canales de potasio hERG se expresan en una línea celular de riñón embrionario humano que carece de I_{Kr} endógeno (HEK-293 (ATCC 293T, CRL-3216™)). Ver, p. ej., Brown, Arthur M., and David Rampe. *Pharmaceutical News* 7.4 (2000): 15-20; Weirich, Jörg, and H. Antoni, *Basic Research in Cardiology* 93 (1998): s125-s132, doi: 10.1007/s003950050236; y Yap, Yee Guan, y A. J. Camm. *Clinical & Experimental Allergy* 29 (1999): 174-181, doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.0290s3174.x.

Todos los productos químicos usados en las preparaciones de soluciones se compran a un proveedor comercial (p. ej., Sigma-Aldrich) y son de pureza de grado reactivo ACS o superior. Se preparan soluciones madre del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, compuesto(s) de control positivo y sustancia(s) de referencia en dimetilsulfóxido (DMSO) y se almacenan congeladas. Las soluciones de cada compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, compuesto de control positivo y concentraciones de sustancias de referencia se preparan frescas diariamente diluyendo soluciones madre en solución salina fisiológica regulada con HEPES (HB-PS; 137 mM de NaCl, 4 mM de KCl, 1,8 mM de $CaCl_2$, 1 mM de $MgCl_2$, 10 mM de HEPES, y 10 mM de glucosa,

pH 7,4). Dado que resultados anteriores han demostrado que ≤ 0,3 % de DMSO no afecta la corriente del canal, todas las soluciones de prueba y control pueden contener 0,3 % de DMSO.

En algunas modalidades, puede incluirse un compuesto de control positivo en el experimento. En algunas de tales modalidades, el compuesto de control positivo puede ser terfenadina (Sigma-Aldrich), por ejemplo, en una solución de HB-PS y 0,3 % de DMSO.

En algunas modalidades, puede incluirse un compuesto de referencia en el experimento. En algunas de tales modalidades, el compuesto de referencia puede ser E-4031 (Sigma-Aldrich), por ejemplo, en una solución de HB-PS y 0,3 % de DMSO.

Si es necesario, las soluciones se sonican para facilitar la disolución. El precipitado visible observado durante la preparación o exposición de las formulaciones al sistema de prueba se anota como referencia.

El efecto de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se evalúan inicialmente en un rango de concentración de 1 a 10 µM. Las concentraciones posteriores se evalúan basadas en la inhibición observada en esa concentración inicial.

Las células HEK-293 se transfectan con ADNc de hERG. Los transfectantes estables se seleccionan por coexpresión del gen de resistencia G418 incorporado en el

plásmido de expresión. La presión de selección se mantiene mediante la inclusión de G418 en el medio de cultivo. Las células se cultivan en medio de águila modificado de Dulbecco/mezcla de nutrientes F-12 de Ham (DMEM/F-12) complementada con 10 % de suero fetal bovino y las concentraciones apropiadas de penicilina G sódica, sulfato de estreptomicina y G418.

Todos los experimentos se realizan a temperatura casi fisiológica (33 - 35 °C). Cada célula actúa como su propio control.

El efecto de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se evalúa en múltiples concentraciones (p. ej., hasta cuatro). Cada concentración se probará en al menos tres células ($n \geq 3$). La(s) concentración(es) adicional(es) puede(n) probarse debido a los límites impuestos por los efectos fisicoquímicos del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este (p. ej., solubilidad o citotoxicidad).

El compuesto de control positivo se prueba en al menos dos (2) células ($n \geq 2$).

Las células se transfieren a la cámara de registro y se superfunden con solución de control del vehículo. La solución de pipeta (intracelular) para registros de células completas está compuesta por 130 mM de aspartato de potasio, 5 mM de $MgCl_2$, 5 mM de EGTA, 4 mM de ATP, y 10 mM

de HEPES, pH 7,2. La solución de pipeta se prepara en lotes, se alícuota, se almacena congelada y se descongela una alícuota fresca cada día. El registro se realiza a una temperatura de 33 a 35 °C usando una combinación de precalentador de solución en línea, calentador de cámara y controlador de temperatura de retroalimentación. La temperatura se mide usando una sonda termistora en la cámara de registro. Las micropipetas para el registro de fijación de parche manual están hechas de tubos capilares de vidrio usando un extractor de micropipetas P-97 (Sutter Instruments). Se usa un amplificador de fijación de parche manual comercial (Molecular Devices) para registros de células de fijación de parche manual completas. Antes de la digitalización, los registros actuales se filtran a paso bajo.

Las células que expresan hERG de manera estable se mantienen a -80 mV. El inicio y la inhibición en estado estacionario de la corriente de potasio hERG debido al compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se miden usando un patrón de pulso con amplitudes fijas (condicionamiento prepulso de +20 mV durante 1 segundo; rampa de prueba repolarizante a -80 mV (a -0,5 V/segundo) repetida en intervalos de 5 segundos). Cada registro termina con una aplicación de una concentración supramaximal de la sustancia de referencia (p. ej., E-4031 en 500 nM) para

evaluar la contribución de las corrientes endógenas. La corriente desinhibida restante se resta fuera de línea digitalmente de los datos para determinar la potencia del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para la inhibición de hERG. La corriente de pico se mide durante la rampa de prueba. Se mantiene un estado estacionario durante al menos 20 segundos antes de aplicar el compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, compuesto de control positivo o sustancia de referencia. Los picos de corriente de cola se miden hasta que se alcanza un nuevo estado estacionario. Si no puede alcanzarse un estado estacionario en 12 minutos, la respuesta a los 12 minutos se sustituirá por el valor del estado estacionario y se realiza una notación.

La adquisición y análisis de datos se realizan usando el conjunto comercial de programas pCLAMP (Molecular Devices). El estado estacionario se define por la tasa constante limitante de cambio con el tiempo (dependencia lineal del tiempo). El estado estacionario antes y después de la aplicación de cada compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se usa para calcular el porcentaje de corriente inhibida en cada concentración.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, se prueba para determinar su potencia para inhibir los canales de potasio hERG (p. ej., codificados por el gen *KCNH2* y expresados en las células HEK293) usando un ensayo Fastpatch hERG. Por ejemplo, en algunas modalidades, las soluciones o suspensiones de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a varias concentraciones (p. ej., 0,3, 1, 3 y 10 µm) pueden exponerse a células en un sistema automático de fijación de parche manual paralelos. El efecto del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, sobre la inhibición de los canales de potasio hERG puede medirse en este sistema usando un patrón de pulso eléctrico, los datos graficados y un valor de IC_{50} calculado para la inhibición de hERG por el compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Seguidamente, se presenta un protocolo ilustrativo.

Los efectos in vitro de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, son evaluados a temperatura ambiente usando el QPATCH HT® (Sophion Bioscience A/S, Dinamarca), un sistema automático de fijación de parche manual paralelos. El compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se expone a hERG a 0,3, 1, 3 y 10 µM en al menos cinco células ($n \geq 5$). La

duración de la exposición a cada concentración de compuesto es al menos tres minutos.

Diariamente se preparan soluciones o suspensiones del (de los) compuesto(s) proporcionado(s) en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Se preparan diversas concentraciones diluyendo soluciones madre en una solución salina fisiológica regulada con HEPES apropiada (HB-PS).

Resultados anteriores han demostrado que 0,3 % de DMSO no afecta la corriente del canal. Por lo tanto, todas las soluciones de prueba y control pueden contener hasta 0,3 % de DMSO.

Cada formulación de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede sonicarse (p. ej., Modelo 2510/5510, Branson Ultrasonics, Danbury, CT), p. ej., a temperatura ambiente, para facilitar la disolución.

En algunas modalidades, puede incluirse un control positivo en el experimento. En algunas de tales modalidades, el compuesto de control positivo puede ser cisaprida (Tocris Bioscience), por ejemplo, en una solución de DMSO al 0,3 %.

En preparación para la sesión de registro, se carga una placa compuesta de 96 pocillos revestida de vidrio con las cantidades apropiadas de soluciones de compuesto(s) proporcionadas en la presente, o una sal farmacéuticamente

aceptable de estos, y soluciones de control, y se coloca en el pocillo de placa del QPATCH® (Sophion Bioscience A/S, Dinamarca).

Las células HEK293 (ATCC 293T, CRL-3216™) se transfectan de manera estable con el (los) ADNc de canal iónico apropiado(s). A excepción de las células que se han almacenado congeladas, los transfectantes estables se mantienen en el medio de cultivo con la presión de selección adecuada y antibióticos.

Todos los experimentos se realizan a temperatura ambiente. Cada célula actúa como su propio control.

El vehículo se aplica a través del sistema de pipeteo robot QPATCH® a células ingenuas durante un intervalo de exposición de 5-10 minutos. Después de la aplicación en vehículo, se aplican diversas concentraciones de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en al menos tres (3) intervalos de minuto (n ~ 3, donde n = el número de células/concentración). Cada intercambio de solución en el QPATCH® se realiza varias veces, lo que da como resultado un reemplazo del 100 % del compuesto en el QPlate.

El (los) control(es) positivo(s) se aplica(n) de la misma manera que el compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para verificar la sensibilidad al bloqueo del canal iónico.

En preparación para una sesión de registro, se carga una solución intracelular (p. ej., 137 mM de NaCl, 4 mM de KCl, 1,8 mM de $CaCl_2$, 1 mM de $MgCl_2$, 10 mM de HEPES y 10 mM de glucosa, pH 7,4) en los compartimentos intracelulares de la QPlate y la suspensión celular se pipetea en los compartimentos extracelulares. Después del establecimiento de una configuración de célula integral, las corrientes de membrana se registran usando hasta 48 amplificadores de fijación de parche manual paralelo en el sistema QPATCH®.

Los registros válidos de células integrales cumplen los siguientes criterios:

1. Resistencia de membrana ≥ 200 MΩ.
2. Corriente de fuga ≤ 25 % de corriente de canal o sustraída.

El inicio y bloqueo de la corriente hERG se mide usando un patrón de voltaje de estímulo que consiste en un prepulso de 500 ms a -40 mV (sustracción de fuga), un pulso de activación de 2 segundos a +40 mV seguido de un pulso de prueba de 2 segundos a -40 mV. El patrón de pulsos se repite continuamente a intervalos de 10 s a partir de un potencial de retención de -80 mV. El pico de corriente de cola se mide durante el pulso de prueba de -40 mV. La corriente de fuga se calcula a partir de la amplitud de corriente evocada por el prepulso de -40 mV y restada del registro de corriente de membrana total.

La adquisición y análisis de datos se realizan usando software convencional. El estado estacionario se define por la tasa constante limitante de cambio con el tiempo (dependencia lineal del tiempo). El estado estacionario antes y después de la aplicación de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se usará para calcular el porcentaje de corriente inhibida en cada concentración. Si la corriente está bloqueada ≥50 %, los valores estimados de IC_{50} se calcularán usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inhibición} = \{1-1/[1+ ([\text{Prueba}]/IC_{50})^{N}]\}*100$$

Cuando [Prueba] es la concentración del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la IC_{50} es la concentración del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en inhibición máxima media, N es el coeficiente de Hill, y % de inhibición es el porcentaje de corriente inhibida en cada concentración de artículo de prueba. Los ajustes de mínimos cuadrados no lineales se resuelven con el complemento Solver para Excel (Microsoft, WA). La sobreestimación de la inhibición de corriente, debido al desajuste, se evita mediante un ajuste manual que usa una fórmula de compensación exponencial en el software de análisis QPATCH®.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, no es un inhibidor de hERG. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, inhibe hERG con una IC_{50} de más de 60 nM (p. ej., más de 100 nM, 300 nM, 500 nM, 1 µM, 3 µM, 5 µM, 10 µM, 20 µM o 30 µM). Por ejemplo, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, inhibe hERG con una IC_{50} mayor que 500 nM (p. ej., 1 µM, 3 µM, 5 µM, 10 µM, 20 µM o 30 µM). En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, inhibe hERG con una IC_{50} de más de 1 µM (p. ej., más de 3 µM, 5 µM, 10 µM, 20 µM o 30 µM). En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, inhibe hERG con una IC_{50} de más de 10 µM (p. ej., más de 20 µM o 30 µM). En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, inhibe hERG con una IC_{50} de más de 30 µM.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede evaluarse para la farmacología secundaria potencial. Por ejemplo, en algunas modalidades, las soluciones de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en una sola o varias concentraciones pueden exponerse a un panel de células primarias, líneas celulares o tejidos aislados que expresan receptores farmacológicos, enzimas o transportadores conocidos. Puede determinarse el efecto del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la diana farmacológica secundaria de interés, los datos se grafican inicialmente como porcentaje de inhibición. Para dianas secundarias que exceden un umbral de inhibición (típicamente ≥ 50 %), se genera un valor de IC_{50} y se calcula siguiendo una curva de concentración de 8 puntos del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En la **Tabla 1** a continuación se incluye una lista ilustrativa de ensayos. Uno o más de estos ensayos pueden usarse para evaluar las características farmacológicas secundarias de un compuesto proporcionado en la presente. Los protocolos ilustrativos se describen en Valentin, Jean-Pierre y Tim Hammond. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 58.2 (2008): 77-87; doi: 10.1016/j.vascn.2008.05.007; Wakefield, Ian D., et al. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 16.3 (2002): 209-218, doi: 10.1046/j.1472-8206.2002.00099.x; Whitebread, Steven, et al. *Drug Discovery Today* 10.21 (2005): 1421-1433, doi: 10.1016/S1359-6446(05)03632-9; y Lounkine, Eugen, et al. *Nature* 486.7403 (2012): 361-367, doi: 10.1038/nature11159.

Tabla 1.

Proteína	**Organismo**	**Tipo de ensayo**	**Familia**
Acetilcolinesterasa	Humano	Enzimático	Metabolismo de neurotransmisores
Peptidasa convertidora de angiotensina	Humano	Enzimático	Proteasa
ATPasa (Na/K)	Cerdo	Enzimático	Transportador
Peptidasa quimotripsina catespina G	Humano	Enzimático	Proteasa
Ciclooxigenasa 1	Humano	Enzimático	Metabolismo lipídico
Ciclooxigenasa 2	Humano	Enzimático	Metabolismo lipídico
Monoaminooxidasa A	Humano	Enzimático	Oxireductasa
Monoaminooxidasa B	Humano	Enzimático	Oxireductasa
Fosfodiesterasa 3A	Humano	Enzimático	PDE
Fosfodiesterasa 4D2	Humano	Enzimático	PDE
Receptor de insulina quinasa	Humano	Enzimático	Quinasa
Quinasa Irc	Humano	Enzimático	Quinasa
PKC alfa quinasa	Humano	Enzimático	Quinasa
Receptor de adenosina A1	Humano	Unión	GPCR
Transportador de adenosina	Humano	Unión	Transportador
Receptor adrenérgico alfa 1A	Humano	Unión	GPCR
Receptor adrenérgico alfa 1B	Humano	Unión	GPCR
Receptor adrenérgico alfa 1D	Humano	Unión	GPCR
Receptor adrenérgico alfa 2A	Humano	Unión	GPCR
Receptor adrenérgico alfa 2B	Humano	Unión	GPCR
Receptor adrenérgico beta 1	Humano	Unión	GPCR
Receptor adrenérgico beta 2	Humano	Unión	GPCR
Receptor de andrógenos	Humano	Unión	Receptor de hormona nuclear
Receptor de angiotensina 1	Humano	Unión	GPCR
Receptor de bradicinina 2	Humano	Unión	GPCR
Canal de calcio Cav1.2 (diltizem tipo L)	Rata	Unión	Canal de iones

Canal de calcio Cav1.2 (dihidropiridina tipo L)	Rata	Unión	Canal de iones
Canal de calcio Cav1.2 (verpamil tipo L)	Rata	Unión	Canal de iones
Canal de calcio Cav2.2 (N-tipel)	Rata	Unión	Canal de iones
Canabinoide 1	Humano	Unión	GPCR
Canabinoide 2	Humano	Unión	GPCR
Receptor de quimiocinas 1	Humano	Unión	GPCR
Receptor de colecistoquinina 1	Humano	Unión	GPCR
Receptor de colecistoquinina 2	Humano	Unión	GPCR
Receptor de dopamina 1	Humano	Unión	GPCR
Receptor de dopamina 2L	Humano	Unión	GPCR
Receptor de dopamina 2L	Humano	Unión	GPCR
Transportador de dopamina	Humano	Unión	Transportador
Receptor endotelial A	Humano	Unión	GPCR
Receptor de estrógeno alfa	Humano	Unión	Receptor de hormona nuclear
Transportador GABA (no selectivo)	Rata	Unión	Transportador
GABA A (no selectivo) Flunitrazepam	Rata	Unión	Canal de iones
GABA A (no selectivo) Ro-15-1788	Rata	Unión	Canal de iones
GABA A (no selectivo) TBOB	Rata	Unión	Canal de iones
Receptor GABA B B1a/B2	Humano	Unión	GCPR
Receptor de glucocorticoides	Humano	Unión	Receptor de hormona nuclear
Glutamato AMPA (no selectivo)	Rata	Unión	Canal de iones
Glutamato Kainato (no selectivo)	Rata	Unión	Canal de iones
Glutamato NMDA (no selectivo) MDL 105.519	Rata	Unión	Canal de iones
Glutamato NMDA (no selectivo) TCP	Rata	Unión	Canal de iones
Glutamato NMDA (no selectivo) Ifenprodil	Rata	Unión	Canal de iones
Receptor de glutatmato metabotrópico 5	Humano	Unión	GPCR
Glicina (no selectivo) Estricina	Rata	Unión	Canal de iones
Receptor de histamina 1	Humano	Unión	GPCR
Receptor de histamina 2	Humano	Unión	GPCR
Receptor CXC 2	Humano	Unión	GPCR

Receptor de leucotrieno Cys 1	Humano	Unión	GPCR
Receptor de melanocortina 1	Humano	Unión	GPCR
Receptor de melanocortina 4	Humano	Unión	GPCR
Receptor muscarínico 1	Humano	Unión	GPCR
Receptor muscarínico 2	Humano	Unión	GPCR
Receptor muscarínico 3	Humano	Unión	GPCR
Receptor muscarínico 4	Humano	Unión	GPCR
Receptor de neuroquinina 1	Humano	Unión	GPCR
Receptor del neuropéptido Y	Humano	Unión	GPCR
Receptor de acetilcolina N alfa 1	Humano	Unión	Canal de iones
Receptor de acetilcolina N alfa 3/beta 4	Humano	Unión	Canal de iones
Receptor opioide delta	Humano	Unión	GPCR
Receptor opioide Kappa	Humano	Unión	GPCR
Receptor opioide Mu	Humano	Unión	GPCR
Receptor ATP de potasio	Hámster	Unión	Canal de iones
Dofetilida del canal de potasio hERG	Humano	Unión	Canal de iones
Receptor del proliferador de peroxisomas (agonista)	Humano	Unión	Receptor de hormona nuclear
Receptor de serotonina 1A (antagonista)	Humano	Unión	GPCR
Receptor de serotonina 2A (agonista)	Humano	Unión	GPCR
Receptor de serotonina 2B (antagonista)	Humano	Unión	GPCR
Receptor de serotonina 2C (antagonista)	Humano	Unión	GPCR
Receptor de serotonina 3 (antagonista)	Humano	Unión	Canal de iones
Transportador de serotonina	Humano	Unión	Transportador
Canal de sodio (Nav1.5) sitio 2	Humano	Unión	Canal de iones
Receptor de vasopresina 1A oxitocina	Humano	Unión	GPCR
Receptor de progesterona	Humano	Unión	Receptor de hormona nuclear
Factor activador de plaquetas (agonista)	Humano	Unión	GPCR

Los degradadores heterobifuncionales pueden, en algunos casos, inducir la degradación de proteínas fuera de la diana. Para los degradadores heterobifuncionales que utilizan CRBN, las proteínas no diana comunes que pueden degradarse incluyen GSPT1, IKZF1, IKZF2, IKZF3, y/o CK1α. Generalmente, se cree que esta degradación se debe a la entidad de unión E3 del degradador heterobifuncional que facilita la formación del complejo ternario entre la proteína fuera de la diana y CRBN. GSPT1 es un factor de terminación de traslación, y CK1α es una quinasa que está involucrada en muchos procesos celulares clave, incluida la progresión del ciclo celular y la segregación de los cromosomas; ambos son genes comúnmente esenciales, por lo que la degradación no deseada de uno o ambos puede conducir a citotoxicidad inespecífica. Las proteínas IKZF son factores de transcripción del dedo de zinc que están involucrados con el destino celular durante la hematopoyesis, y la degradación de estas proteínas se ha asociado con la hematotoxicidad. Ver, p. ej., Moreau, Kevin, et al. *British Journal of Pharmacology* 177.8 (2020): 1709-1718, doi: 10.1111/bph.15014.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente descripción, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden exhibir una inducción potente y selectiva de degradación de una proteína BCL-X_L. En algunas modalidades, un compuesto

proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede dirigirse selectivamente a una proteína BCL-X_L para su degradación sobre una proteína fuera de la diana, tal como otro miembro de la familia BCL-2 (p. ej., BCL-2 y/o MCL-1) o una diana miembro de la familia no BCL-2 (p. ej., GSPT1, IKZF1, IKZF2, IKZF3, y/o CK1α).

Como se usa en la presente descripción, "selectivo" o "selectivamente", cuando se refiere a un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en un ensayo de degradación de proteínas, indica al menos 5 veces (p. ej., al menos 10 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces o al menos 100 veces) rendimiento superior en el ensayo de degradación de proteínas para una proteína especificada con referencia a una proteína comparadora en el ensayo. En algunas modalidades, la proteína especificada es la proteína BCL-X_L y el comparador es la proteína BCL-2. Por ejemplo, si un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, "selectivamente" induce la degradación de la proteína BCL-X_L sobre la proteína BCL-2 determinada por un ensayo de degradación, entonces el compuesto tiene un valor de DC_{50} al menos 5 veces (p. ej., al menos 10 veces, al menos 25 veces, al menos 50 veces, o al menos 100 veces) menor para

la proteína BCL-X_L que para la proteína BCL-2 cuando se mide por el ensayo de degradación.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden exhibir potencia (p. ej., potencia nanomolar) contra una proteína BCL-X_L con actividad mínima (p. ej., potencia micromolar) contra miembros de la familia BCL-2 (p. ej., proteínas BCL-2 o MCL-1). En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede exhibir una degradación potente de una proteína BCL-X_L y tener una potencia mínima para degradar (p. ej., medida por los valores de $Y_{mín.}$, DC_{50}, EC_{50}, y/o $D_{máx.}$) una proteína fuera de la diana (p. ej., un miembro de la familia BCL-2 (p. ej., BCBCL-2 y/o MCL-1), GSPT1, IKZF1, IKZF2, IKZF3 y/o CK1α). En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede exhibir mayor inducción de degradación de una proteína BCL-X_L en relación con la inducción de degradación (p. ej., medida por los valores de $Y_{mín.}$, DC_{50}, EC_{50}, y/o $D_{máx.}$) de una proteína fuera de la diana (p. ej., un miembro de la familia BCL-2 (p. ej., BCL-2 y/o MCL-1), GSPT1, IKZF1, IKZF2, IKZF3, y/o CK1α). En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede exhibir al menos 2 veces, 3 veces, 5 veces, 10 veces,

25 veces, 50 veces o 100 veces mayor inducción de degradación de una proteína BCL-X_L en relación con la inducción de degradación de una proteína fuera de la diana. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede exhibir hasta 1000 veces mayor inducción de degradación de una proteína BCL-X_L en relación con la inducción de degradación de una proteína fuera de la diana. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede exhibir de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 10 veces mayor inducción de degradación de una proteína BCL-X_L en relación con la inducción de degradación de una proteína fuera de la diana (p. ej., GSPT1, IKZF1, IKZF2, y/o IKZF3 y/o CK1α) (p. ej., medida por los valores de Y_{min}, DC_{50}, EC_{50}, y/o $D_{máx.}$). En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede exhibir una inducción de aproximadamente 10 veces a aproximadamente 100 veces mayor de degradación de una proteína BCL-X_L en relación con la inducción de degradación de una proteína fuera de la diana. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede exhibir una inducción de aproximadamente 100 veces a aproximadamente 1000 veces mayor de degradación de una proteína BCL-X_L en relación con

la inducción de degradación de una proteína fuera de la diana. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede exhibir una inducción de aproximadamente 1000 veces a aproximadamente 10000 veces mayor de degradación de una proteína BCL-X_L en relación con la inducción de degradación de una proteína fuera de la diana.

Ciertos agentes que inhiben o inducen la degradación de BCL-X_L han demostrado toxicidad plaquetaria, lo que resultó en toxicidad limitante de la dosis (p. ej., trombocitopenia) en la clínica. Ver, p. ej., Adams and Cory, *Cell Death & Differentiation* 25.1 (2018): 27-36, doi: 10.1038/cdd.2017.161; Campbell and Tait. *Open Biology* 8.5 (2018): 180002, doi: 10.1098/rsob.180002; Pullarkat et al., C*ancer Discovery* (2021), doi:10.1158/2159-8290.CD-20-1465; Negi and Voisin-Chiret. *ChemBioChem* (2022), doi: 10.1002/cbic.202100689. La viabilidad de las plaquetas puede monitorizarse con cualquier ensayo apropiado, tal como los descritos en la presente. Ver, por ejemplo, el **Ejemplo B4**.

En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, da como resultado al menos aproximadamente 30 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., al

menos aproximadamente 50 % de viabilidad plaquetaria, o al menos aproximadamente 80 % de viabilidad plaquetaria) cuando se administra a un sujeto (p. ej., en comparación con el recuento de plaquetas del sujeto antes de la administración del compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este). En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, da como resultado aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria, o aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria) cuando se administra a un sujeto (p. ej., en comparación con el recuento de plaquetas del sujeto antes de la administración del compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este).

En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, da como resultado al menos aproximadamente 30 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., al menos aproximadamente 50 % de viabilidad plaquetaria, o al menos aproximadamente 80 % de viabilidad plaquetaria) cuando se administra a un sujeto (p. ej., en comparación

con el recuento de plaquetas del sujeto antes de la administración del compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y tiene un valor de $Y_{mín.}$ de aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 % para una proteína BCL-X_L. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, da como resultado al menos aproximadamente 30 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., al menos aproximadamente 50 % de viabilidad plaquetaria, o al menos aproximadamente 80 % de viabilidad plaquetaria) cuando se administra a un sujeto (p. ej., en comparación con el recuento de plaquetas del sujeto antes de la administración del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y tiene un valor de $Y_{mín.}$ de menos que aproximadamente 50 % para una proteína BCL-X_L. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, da como resultado al menos aproximadamente 30 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., al menos aproximadamente 50 % de viabilidad plaquetaria, o al menos aproximadamente 80 % de viabilidad plaquetaria) cuando se administra a un sujeto (p. ej., en comparación con el recuento de plaquetas del sujeto antes de la administración del compuesto proporcionado en la presente,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y tiene un valor de $Y_{mín.}$ de aproximadamente 0 % a aproximadamente 50 % para una proteína BCL-X_L.

En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, da como resultado entre aproximadamente 30 % y 100 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria, o aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria) cuando se administra a un sujeto (p. ej., en comparación con el recuento de plaquetas del sujeto antes de la administración del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y tiene un valor de $Y_{mín.}$ de aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 % para una proteína BCL-X_L. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, da como resultado entre aproximadamente 30 % y 100 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria, o aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria) cuando se administra a un sujeto (p. ej., en comparación con el recuento de plaquetas del sujeto antes de la administración del compuesto proporcionado en la presente, o una sal

farmacéuticamente aceptable de este) y tiene un valor de $Y_{mín.}$ de menos de aproximadamente 50 % para una proteína BCL-X_L. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, da como resultado entre aproximadamente 30 % y 100 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria, o aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria) cuando se administra a un sujeto (p. ej., en comparación con el recuento de plaquetas del sujeto antes de la administración del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y tiene un valor de $Y_{mín.}$ de aproximadamente 0 % a aproximadamente 50 % para una proteína BCL-X_L.

En algunas modalidades, cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, da como resultado al menos aproximadamente 50 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., al menos aproximadamente 80 % de viabilidad plaquetaria) cuando se administra a un sujeto (p. ej., en comparación con el recuento de plaquetas del sujeto antes de la administración del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y tiene un valor de $Y_{mín.}$ de aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 % para una

proteína BCL-X_L. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, da como resultado al menos aproximadamente 50 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., al menos aproximadamente 80 % de viabilidad plaquetaria) cuando se administra a un sujeto (p. ej., en comparación con el recuento de plaquetas del sujeto antes de la administración del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y tiene un valor de $Y_{mín.}$ de menos de aproximadamente 50 % para una proteína BCL-X_L. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, da como resultado al menos aproximadamente 50 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., al menos aproximadamente 80 % de viabilidad plaquetaria) cuando se administra a un sujeto (p. ej., en comparación con el recuento de plaquetas del sujeto antes de la administración del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y tiene un valor de $Y_{mín.}$ de aproximadamente 0 % a aproximadamente 50 % para una proteína BCL-X_L.

En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, da como resultado entre aproximadamente 50 % y 100 % de

viabilidad plaquetaria (p. ej., aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria) cuando se administra a un sujeto (p. ej., en comparación con el recuento de plaquetas del sujeto antes de la administración del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y tiene un valor de $Y_{mín.}$ de aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 % para una proteína BCL-X_L. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, da como resultado entre aproximadamente 50 % y 100 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria) cuando se administra a un sujeto (p. ej., en comparación con el recuento de plaquetas del sujeto antes de la administración del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y tiene un valor de $Y_{mín.}$ de menos de aproximadamente 50 % para una proteína BCL-X_L. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, da como resultado entre aproximadamente 50 % y 100 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria) cuando se administra a un sujeto (p. ej., en comparación con el recuento de plaquetas del sujeto antes de la administración del compuesto

proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y tiene un valor de $Y_{mín.}$ de aproximadamente 0 % a aproximadamente 50 % para una proteína BCL-X_L.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando se prueba a una concentración de aproximadamente 0,25 µM a aproximadamente 3 µM en el ensayo en el **Ejemplo B4**, muestra al menos aproximadamente 30 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., al menos aproximadamente 50 % de viabilidad plaquetaria, o al menos aproximadamente 80 % de viabilidad plaquetaria). En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando se prueba a una concentración de aproximadamente 0,25 µM a aproximadamente 3 µM en el ensayo en el **Ejemplo B4**, muestra aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria, o aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria).

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando se prueba a una concentración de aproximadamente 0,25 µM a aproximadamente 3 µM en el ensayo en el **Ejemplo B4**, muestra al menos

aproximadamente 30 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., al menos aproximadamente 50 % de viabilidad plaquetaria, o al menos aproximadamente 80 % de viabilidad plaquetaria) y tiene un valor de $Y_{mín}$ de aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 % en el ensayo descrito en el **Ejemplo B1**. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando se prueba a una concentración de aproximadamente 0,25 µM a aproximadamente 3 µM en el ensayo en el **Ejemplo B4**, muestra al menos aproximadamente 30 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., al menos aproximadamente 50 % de viabilidad plaquetaria, o al menos aproximadamente 80 % de viabilidad plaquetaria) y tiene un valor de $Y_{mín}$ de menos de aproximadamente 50 % en el ensayo descrito en el **Ejemplo B1**. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando se prueba a una concentración de aproximadamente 0,25 µM a aproximadamente 3 µM en el ensayo en el **Ejemplo B4**, muestra al menos aproximadamente 30 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., al menos aproximadamente 50 % de viabilidad plaquetaria, o al menos aproximadamente 80 % de viabilidad plaquetaria) y tiene un valor de $Y_{mín}$ de aproximadamente 0 % a aproximadamente 50 % en el ensayo descrito en el **Ejemplo B1**.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando se prueba a una concentración de aproximadamente 0,25 µM a aproximadamente 3 µM en el ensayo en el **Ejemplo B4**, muestra entre aproximadamente 30 % y 100 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria, o aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria) y tiene un valor de $Y_{mín}$ de aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 % en el ensayo descrito en el **Ejemplo B1**. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando se prueba a una concentración de aproximadamente 0,25 µM a aproximadamente 3 µM en el ensayo en el **Ejemplo B4**, muestra entre aproximadamente 30 % y 100 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria, o aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria) y tiene un valor de $Y_{mín}$. de menos de aproximadamente 50 % en el ensayo descrito en el **Ejemplo B1**. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando se prueba a una concentración de aproximadamente 0,25 µM a aproximadamente 3 µM en el ensayo en el **Ejemplo B4**, muestra entre aproximadamente 30 % y 100 %

de viabilidad plaquetaria (p. ej., aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria, o aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria) y tiene un valor de $Y_{mín.}$ de aproximadamente 0 % a aproximadamente 50 % en el ensayo descrito en el **Ejemplo B1**.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando se prueba a una concentración de aproximadamente 0,25 µM a aproximadamente 3 µM en el ensayo en el **Ejemplo B4**, muestra al menos aproximadamente 50 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., al menos aproximadamente 80 % de viabilidad plaquetaria) y tiene un valor de $Y_{mín.}$ de aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 % en el ensayo descrito en el **Ejemplo B1**. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando se prueba a una concentración de aproximadamente 0,25 µM a aproximadamente 3 µM en el ensayo en el **Ejemplo B4**, muestra al menos aproximadamente 50 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., al menos aproximadamente 80 % de viabilidad plaquetaria) y tiene un valor de $Y_{mín.}$ de menos de aproximadamente 50 % en el ensayo descrito en el **Ejemplo B1**. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando se prueba a una

concentración de aproximadamente 0,25 µM a aproximadamente 3 µM en el ensayo en el **Ejemplo B4**, muestra al menos aproximadamente 50 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., al menos aproximadamente 80 % de viabilidad plaquetaria) y tiene un valor de $Y_{mín.}$ de aproximadamente 0 % a aproximadamente 50 % en el ensayo descrito en el **Ejemplo B1**.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando se prueba a una concentración de aproximadamente 0,25 µM a aproximadamente 3 µM en el ensayo en el **Ejemplo B4**, muestra entre aproximadamente 50 % y 100 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria) y tiene un valor de $Y_{mín.}$ de aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 % en el ensayo descrito en el **Ejemplo B1**. En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando se prueba a una concentración de aproximadamente 0,25 µM a aproximadamente 3 µM en el ensayo en el **Ejemplo B4**, muestra entre aproximadamente 50 % y 100 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria) y tiene un valor de $Y_{mín.}$ de menos de aproximadamente 50 % en el ensayo descrito en el **Ejemplo B1**. En algunas modalidades, un compuesto

proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, cuando se prueba a una concentración de aproximadamente 0,25 µM a aproximadamente 3 µM en el ensayo en el **Ejemplo B4**, muestra entre aproximadamente 50 % y 100 % de viabilidad plaquetaria (p. ej., aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 % de viabilidad plaquetaria) y tiene un valor de $Y_{mín.}$de aproximadamente 0 % a aproximadamente 50 % en el ensayo descrito en el **Ejemplo B1**.

En la presente descripción se proporciona un método para tratar un cáncer en un sujeto que necesite de tal tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este. En algunas modalidades, el sujeto no ha recibido tratamiento con respecto al cáncer. En algunas modalidades, el sujeto ha recibido una o más líneas de terapia previa para el cáncer.

En la presente descripción, también se proporciona un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, como monoterapia. En algunas

modalidades, el sujeto no ha recibido tratamiento con respecto al cáncer. En algunas modalidades, el sujeto ha recibido una o más líneas de terapia previa para el cáncer.

En la presente descripción se proporciona un método para tratar un cáncer en un sujeto que necesite de tal tratamiento, el método comprende:

(a) detectar un biomarcador (p. ej., una mutación, una amplificación, un aumento del número de copias y/o la expresión (que incluye opcionalmente el nivel de expresión) del biomarcador) asociado con el cáncer; y

(b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, como monoterapia o en combinación con una terapia adicional o agente terapéutico.

En la presente descripción, también se proporciona un método para tratar un cáncer en un sujeto, en donde se ha determinado que el sujeto (p. ej., antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción) tiene un biomarcador (p. ej., una mutación, una amplificación, un aumento del número de copias y/o la expresión (que incluye opcionalmente el nivel de expresión) del biomarcador) asociado con el cáncer, el

método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, como monoterapia o en combinación con una terapia adicional o agente terapéutico.

En la presente descripción se proporciona un método para tratar un cáncer en un sujeto que necesite de tal tratamiento, el método comprende:

(a) detectar un biomarcador (p. ej., una mutación, una amplificación, un aumento del número de copias y/o la expresión (incluyendo opcionalmente el nivel de expresión) de un marcador de susceptibilidad a agentes particulares (p. ej., expresión de HER2, expresión de ER, expresión de PR, expresión del receptor de folato)) asociado con el cáncer; y

(b) administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, como monoterapia o en combinación con una terapia adicional o agente terapéutico.

En la presente descripción, también se proporciona un método para tratar un cáncer en un sujeto, en donde se ha determinado que el sujeto (p. ej., antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción) tiene un biomarcador (p. ej., una mutación, una amplificación, un aumento del número de copias y/o la expresión (que incluye opcionalmente el nivel de expresión) de un marcador de susceptibilidad a agentes particulares (p. ej., expresión de HER2, expresión de ER, expresión de PR, expresión del receptor de folato)) asociado con el cáncer, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, como monoterapia o en combinación con una terapia adicional o agente terapéutico.

En la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, cualquiera de los cánceres proporcionados en la presente.

En la presente se proporciona un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este,

para el uso en el tratamiento del cáncer, por ejemplo, cualquiera de los cánceres proporcionados en la presente.

En la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, como medicamento para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, cualquiera de los cánceres proporcionados en la presente.

En la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, cualquiera de los cánceres proporcionados en la presente.

En la presente descripción se proporciona un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para su uso como medicamento. También se proporciona en la presente un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para su uso como medicamento para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, cualquiera de los cánceres proporcionados en la presente.

En la presente descripción se proporciona un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición

farmacéutica de este, para su uso en el tratamiento de un cáncer, por ejemplo, cualquiera de los cánceres proporcionados en la presente.

Como se usa en la presente, “monoterapia”, cuando se refiere a un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, significa que el compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es el único agente terapéutico o terapia (p. ej., agente o terapia anticancerígena) administrado al sujeto durante el ciclo de tratamiento (p. ej., no se administran al sujeto terapias dirigidas adicionales, agentes anticancerígenos, quimioterapéuticos o inhibidores de puntos de control durante el ciclo de tratamiento). Como entendería una persona experta en la técnica, la monoterapia no excluye la administración conjunta de medicamentos (a veces también se denominan medidas de cuidados de apoyo) para el tratamiento de efectos secundarios o síntomas generales asociados con el cáncer o tratamiento, tales como dolor, erupción cutánea, edema, fotosensibilidad, pruritis, decoloración de la piel, cabello quebradizo, pérdida de cabello, uñas quebradizas, uñas agrietadas, uñas decoloradas, cutículas hinchadas, fatiga, pérdida de peso, malestar general, dificultad para respirar, infección, trombocitopenia, neutropenia, anemia o síntomas

gastrointestinales, que incluyen náuseas, diarrea y falta de apetito.

Por ejemplo, en algunas modalidades, la medida de atención de apoyo puede ser factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés), un agonista del receptor de trombopoyetina (TpoR, por sus siglas en inglés) o un esteroide.

En algunas modalidades, el agonista de TpoR es avatrombopag (p. ej., maleato de avatrombopag), eltrombopag (p. ej., eltrombopag olamina), lusutrombopag, megapoietina (KRN-9000), pegacaristim, rafutrombopag (p. ej., ratrombofupag olamina), trombopoyetina humana recombinante, romiplostim, totrombopag (p. ej., totrombopag), trombopoyetina humana recombinante, romiplostim, totrombopag (p. ej., totrombopag pag colina), o una combinación de estas.

Como se usa en la presente descripción, “el sujeto ha recibido previamente uno o más agentes terapéuticos o terapias para el cáncer” significa que al sujeto se le han administrado previamente uno o más agentes terapéuticos o terapias (p. ej., agente o terapia anticancerígena) para el cáncer distintos de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, durante un ciclo de tratamiento previo. En algunas modalidades, el sujeto no puede tolerar uno o más agentes terapéuticos o terapias administradas previamente para el

cáncer. En algunas modalidades, el sujeto no respondió a uno o más agentes terapéuticos o terapias administradas previamente para el cáncer. En algunas modalidades, el sujeto no respondió adecuadamente a uno o más agentes terapéuticos o terapias administradas previamente para el cáncer. En algunas modalidades, el sujeto ha dejado de responder a uno o más agentes terapéuticos o terapias administradas previamente para el cáncer. En algunas modalidades, la falta de respuesta, una respuesta inadecuada o una respuesta descontinuada pueden determinarse mediante criterios objetivos (p. ej., volumen tumoral, o por criterios tales como RECIST 1.1, los criterios de Lugano 2014 (Cheson, Bruce D., et al. *Journal of Clinical Oncology* 32.27 (2014): 3059-3067; doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800) o los Global Response Criteria (Olsen, Elise A., et al. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 140.5 (2022): 419-437; doi: 10.1182/blood.2021012057)). En algunas modalidades, el médico del sujeto puede determinar una falta de respuesta, una respuesta inadecuada o una respuesta descontinuada.

Como se usa en la presente, “el sujeto no ha recibido tratamiento con respecto al cáncer” significa que al sujeto no se le ha administrado previamente uno o más agentes terapéuticos o terapias para el cáncer.

Para cualquiera de los tumores sólidos descritos en la presente, los tumores sólidos pueden ser tumores

primarios o tumores metastásicos (o secundarios). Como se usa en la presente, los tumores “primarios” son aquellos ubicados en el sitio donde el tumor comenzó a crecer (es decir, donde se originó). Como se usa en la presente, los tumores “metastásicos” (o “secundarios”) son aquellos que se han diseminado a otras partes del cuerpo desde el sitio original del tumor. En algunas modalidades, los tumores metastásicos o secundarios son del mismo tipo de cáncer que el tumor primario. En algunas modalidades, los tumores metastásicos o secundarios no son genéticamente idénticos al tumor primario.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos o usos descritos en la presente, el cáncer es cáncer de mama (p. ej., carcinoma invasivo de mama, carcinoma ductal invasivo de mama), cáncer de tejido del sistema nervioso central o periférico (p. ej., cáncer de cerebro (p. ej., astrocitoma, glioblastoma, glioma, oligoastrocitoma)), cáncer endocrino o neuroendocrino (p. ej., cáncer suprarrenal (p. ej., carcinoma adrenocortical, neuroblastoma, feocromocitoma, paraganglioma), múltiples tumores neuroendocrinos de tipo I y tipo II, cáncer de paratiroides, tumores pituitarios, cáncer de tiroides (p. ej., cáncer papilar de tiroides)), cáncer ocular (p. ej., cáncer de uveal (p. ej., melanoma uveal)), cáncer gastrointestinal (p. ej., cáncer anal, cáncer de vías biliares (p. ej., colangiocarcinoma (p. ej.,

colangiocarcinoma intrahepático)), cáncer colorrectal (p. ej., adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma rectal, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma mucinoso), cáncer de esófago (p. ej., adenocarcinoma de esófago), cáncer de vesícula biliar, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés), cáncer de hígado (p. ej., carcinoma hepatocelular, cáncer de las vías biliares intrahepáticas), cáncer pancreático (p. ej., adenocarcinoma de páncreas, cáncer de células de los islotes pancreáticos), cáncer de intestino delgado o cáncer de estómago (p. ej., adenocarcinoma de estómago, carcinoma de células en anillo de sello del estómago)), cáncer genitourinario (p. ej., cáncer de vejiga (p. ej., carcinoma urotelial de vejiga), cáncer de riñón (ej., carcinoma renal de células claras, carcinoma de células papilar renal, cromófobo renal), cáncer de próstata (p. ej., adenocarcinoma de próstata), cáncer testicular (p. ej., tumores de células germinales testiculares) o cáncer de uréter), cáncer ginecológico (p. ej., cáncer de cuello uterino (p. ej., carcinoma de células escamosas de cuello uterino, adenocarcinoma endocervical, carcinoma mucinoso), cáncer de ovario (p. ej., cáncer de ovario seroso, cistadenocarcinoma seroso de ovario), cáncer de útero (p. ej., carcinosarcoma uterino, carcinoma endometrioide uterino, carcinoma seroso uterino, carcinoma seroso papilar uterino, carcinoma endometrial del cuerpo uterino) o cáncer

de vulva), cáncer de cabeza y cuello (p. ej., cáncer de oído (p. ej., cáncer de oído medio), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de cavidad nasal, cáncer oral, cáncer de faringe (p. ej., cáncer de hipofaringe, cáncer de nasofaringe, cáncer de orofaringe), cáncer hematológico (p. ej., leucemia (p. ej., leucemia eosinofílica crónica (CEL), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia neutrofílica crónica (CNL), leucemia linfocítica aguda (ALL) (p. ej., ALL con cromosoma Filadelfia positivo o ALL de célula T (T-ALL)), leucemia mieloide aguda (AML) (p. ej., leucemia promielocítica aguda (APL), AML post-MPN, AML con síndrome posmielodisplásico (post-MDS), M6-AML (también conocida como leucemia eritroide pura (PEL)) o M7-AML (también conocida como leucemia megacarioblástica aguda (AKML))), leucemia mieloide crónica (CML)), linfoma (p. ej., linfoma de Hodgkin (p. ej., linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares (NLPHL)) o linfoma no Hodgkin (p. ej., linfoma de Burkitt (BL), linfoma difuso de células B grandes linfoma (DLBCL), linfoma histiocítico difuso (DHL), linfoma folicular (FL), linfoma intravascular de células B grandes (IVLBCL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), un linfoma de células T (p. ej., linfoma anaplásico de células T grandes, linfoma cutáneo de células T o linfoma periférico de células T))), trombocitemia esencial, policitemia vera, mielofibrosis (p.

ej., mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-trombocitemia esencial o mielofibrosis vera post-policitemia), un síndrome mielodisplásico (MDS) (p. ej., M6 MDS o M7 MDS), o mieloma (p. ej., mieloma múltiple)), tumores de Li-Fraumeni, cáncer de mesenterio (p. ej., cáncer de epiplón, cáncer peritoneal), cáncer pleural, cáncer respiratorio (p. ej., cáncer de laringe, cáncer de pulmón (p. ej., carcinoma de células escamosas de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, mesotelioma pleural maligno, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células pequeñas) cáncer traqueal), sarcoma (p. ej., cáncer de huesos (p. ej., osteosarcoma, condrosarcoma) o sarcoma de tejido blando (p. ej., sarcoma de Ewing, leiomiosarcoma, mixofibrosarcoma, rabdomiosarcoma)), cáncer de piel (p. ej., melanoma o carcinoma de célula Merkel), cáncer de timo (p. ej., timoma), o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama, cáncer gastrointestinal (p. ej., cáncer del conducto biliar (p. ej., colangiocarcinoma (p. ej., colangiocarcinoma intrahepático)), cáncer colorrectal (CCR), tumor estromal gastrointestinal o cáncer pancreático), cáncer genitourinario (p. ej., cáncer de vejiga (p. ej., carcinoma urotelial de vejiga) o cáncer de riñón), cáncer ginecológico (p. ej., cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario (cáncer de ovario seroso de alto

grado (HGSOC), cáncer de ovario seroso de bajo grado (LGSOC) o cáncer de útero), cáncer de cabeza y cuello (p. ej., carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello), cáncer hematológico (p. ej., leucemia (p. ej., leucemia linfocítica aguda (ALL) (p. ej., T-ALL), leucemia mieloide aguda (LMA) (p. ej., APL, AML post-MPN, AML post-MDS, M6-AML o M7-AML), leucemia linfocítica crónica (CLL)), linfoma (p. ej., linfoma folicular (FL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), un linfoma de células T (p. ej., linfoma anaplásico de células T grandes, linfoma cutáneo de células T o linfoma periférico de células T) o linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)), trombocitemia esencial, policitemia vera, mielofibrosis (p. ej., mielofibrosis primaria, mielofibrosis post- trombocitemia esencial, o mielofibrosis vera post-policitemia), o un síndrome mielodisplásico (MDS) (p. ej., M6 MDS o M7 MDS)), cáncer de pulmón (p. ej., cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), carcinoma de células escamosas de pulmón o mesotelioma pleural maligno (MPM), neuroblastoma, sarcoma (p. ej., cáncer de hueso (p. ej., osteosarcoma, condrosarcoma) o sarcoma de tejidos blandos (sarcoma de Ewing, leiomiosarcoma, mixofibrosarcoma, rabdomiosarcoma)), o cáncer de piel (p. ej., melanoma o carcinoma de células de Merkel).

En algunas modalidades, el cáncer es una neoplasia mieloproliferativa (MPN). En algunas modalidades, la neoplasia mieloproliferativa es CEL, CML, CNL, trombocitemia esencial, policitemia vera o mielofibrosis (p. ej., mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-trombocitemia esencial, o mielofibrosis vera post-policitemia). En algunas modalidades, la MPN tiene una mutación JAK2 (p. ej., mutación JAK2 V617F). En algunas modalidades, la MPN no tiene una mutación JAK2. En algunas modalidades, el cáncer es mielofibrosis de riesgo bajo. En algunos casos, el cáncer es mielofibrosis de riesgo intermedio (p. ej., intermedio 1 y/o intermedio-2) o de riesgo alto (p. ej., mielofibrosis primaria, mielofibrosis post- trombocitemia esencial o mielofibrosis vera post-policitemia). En algunas modalidades, el cáncer es mielofibrosis de riesgo intermedio o alto (p. ej., mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-trombocitemia esencial o mielofibrosis vera post-policitemia) con una mutación JAK2 (p. ej., una mutación JAK2 V617F). En algunos casos, el cáncer es mielofibrosis de riesgo intermedio o alto (p. ej., mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-trombocitemia esencial o mielofibrosis vera post-policitemia) sin una mutación JAK2 V617F. En algunas modalidades, el sujeto tiene un recuento de plaquetas por debajo de 50 x 10^9/L.

En algunas modalidades, el cáncer es policitemia vera. En algunas modalidades, el cáncer es la policitemia vera, y el sujeto ha tenido una respuesta inadecuada a o es intolerante a la hidroxiurea.

En algunas modalidades, el cáncer es un MDS. En algunas modalidades, el cáncer es M6 MDS. En algunas modalidades, el cáncer es M7 MDS.

En algunas modalidades, el cáncer es T-ALL. En algunas modalidades, el cáncer es T-ALL recidivante/refractaria.

En algunas modalidades, el cáncer es CRC (p. ej., CRC con mutante Braf (p. ej., CRC Braf V600E) o CRC con mutante KRas (p. ej., CRC KRas G12C o CRC KRas G12D)).

En algunas modalidades, el cáncer es SCLC (p. ej., SCLC subtipo ASCL1 o SCLC subtipo NEUROD1).

En algunas modalidades, el cáncer es NSCLC (p. ej., NSCLC con mutante Braf (p. ej., NSCLC Braf V600E), NSCLC con mutante EGFR (p. ej., NSCLC EGFR L858R o NSCLC con deleción del exón 19 de EGFR), NSCLC con mutante MET (p. ej., NSCLC con deleción del exón 14 de MET, NSCLC con amplificación de MET), NSCLC con mutante KRas CLC (p. ej., NSCLC KRas G12C)).

En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma de células escamosas de pulmón.

En algunas modalidades, el cáncer es mesotelioma pleural maligno (p. ej., mesotelioma pleural maligno con

mutante BAP1). En algunas modalidades, el cáncer es mesotelioma pleural maligno, y un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra como monoterapia.

En algunas modalidades, el cáncer es melanoma (p. ej., melanoma con mutante Braf (p. ej., melanoma Braf V600E)).

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama (p. ej., cáncer de mama HER2+ (p. ej., cáncer de mama HER2+ con expresión ER, cáncer de mama HER2+ sin expresión de ER), cáncer de mama HER2 negativo (p. ej., cáncer de mama HER2 negativo con expresión de ER, cáncer de mama HER2 negativo sin expresión de ER), cáncer de mama con HER2 bajo, cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama positivo al receptor hormonal (ER+ y/o PR+, con o sin positividad de HER2)).

En algunas modalidades, el cáncer es linfoma. En algunas modalidades, el linfoma es un linfoma de células T (p. ej., linfoma anaplásico de células T grandes, linfoma cutáneo de células T o linfoma periférico de células T). En algunas modalidades, el linfoma es un linfoma no Hodgkin (p. ej., DLBCL, linfoma anaplásico de células T grandes, linfoma cutáneo de células T o linfoma periférico de células T). En algunas modalidades, el linfoma es linfoma periférico de células T.

En algunas modalidades, el cáncer es leucemia. En algunas modalidades, la leucemia es una leucemia de células T (p. ej., ALL de células T). En algunas modalidades, el cáncer es una leucemia post-MPN. En algunas modalidades, el cáncer es una leucemia de células T (p. ej., ALL de células T), y un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra como monoterapia.

En algunas modalidades, el cáncer es M6-AML. En algunas modalidades, la M6-AML es una AML post-MPN. En algunas modalidades, la M6-AML es una AML post-síndrome mielodisplásico (MDS). En algunas modalidades, el cáncer es M6-AML, y el compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra como monoterapia.

En algunas modalidades, el cáncer es M7-AML. En algunas modalidades, la M7-AML es una AML post-MPN. En algunas modalidades, la M7-AML es una AML post-MDS. En algunas modalidades, el cáncer es M7-AML, y el compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra como monoterapia.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de cabeza y cuello.

En algunas modalidades, el cáncer es trombocitemia esencial.

En algunas modalidades, el cáncer es policitemia vera.

En algunas modalidades, el cáncer es mielofibrosis. En algunas modalidades, el cáncer es mielofibrosis primaria. En algunas modalidades, el cáncer es mielofibrosis post-trombocitemia esencial. En algunas modalidades, el cáncer es mielofibrosis vera post-policitemia.

En algunas modalidades, el cáncer es un MDS. En algunas modalidades, el MDS es M6 MDS. En algunas modalidades, el MDS es M7 MDS. En algunas modalidades, el cáncer es un MDS, y un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra como monoterapia.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer pancreático.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de vejiga (p. ej., carcinoma urotelial de vejiga).

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de ovario (p. ej., cáncer de ovario con mutante BRCA1 o cáncer de ovario con mutante BRCA2). En algunas modalidades, el cáncer es HGSOC (p. ej., HGSOC con mutante BRCA1 o HGSOC con mutante BRCA2).

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de cuello uterino.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer colorrectal.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de piel. En algunos casos, el cáncer de piel es melanoma. En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma de célula Merkel. En algunas modalidades, el cáncer es carcinoma de célula Merkel, y un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra como monoterapia.

En algunas modalidades, el cáncer es neuroblastoma.

En algunas modalidades, el cáncer es colangiocarcinoma intrahepático.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer mesenquimal. En algunas modalidades, el cáncer mesenquimal es cáncer de mama mesenquimal o cáncer de riñón mesenquimal.

En algunas modalidades, puede detectarse una ganancia en el número de copias de BCL-X_L o una amplificación de BCL-X_L en una muestra del sujeto (p. ej., detectar tres o más copias de un gen *BCL2L1* en la muestra del sujeto). En algunas modalidades, se determinó que el sujeto (p. ej., antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción) tenía un cáncer que tenía una ganancia en el número de copias de BCL-X_L o una amplificación de BCL-X_L.

En algunas modalidades, el cáncer tiene una ganancia en el número de copias de BCL-X_L.

En algunas modalidades, el cáncer tiene una amplificación de BCL-X_L.

Los ejemplos no limitantes de la participación de BCL-X_L en cánceres pueden encontrarse en: Wilson, Wyndham H., et al. *The Lancet Oncology* 11.12 (2010): 1149-1159, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70261-8; Keitel, Ulrike, et al. *Oncotarget* 5.23 (2014): 11778, doi: 10.18632/oncotarget.2634; Chonghaile, Triona Ni, et al. *Cancer Discovery* 4.9 (2014): 1074-1087, doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0353; Zaanan, Aziz, et al. *Journal of Biological Chemistry* 290.39 (2015): 23838-23849, doi: 10.1074/jbc.M115.657833; Zhang, Haichao, et al. *Molecular Cancer* 14.1 (2015): 1-9, doi: 10.1186/s12943-015-0397-y; Soderquist, Ryan S., et al. *Nature Communications* 9.1 (2018): 1-13, doi: 10.1038/s41467-018-05815-z; Stover, Elizabeth H., et al. *Molecular Cancer Research* 17.11 (2019): 2281-2293, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-18-1243; Concoran, R.B., et al. *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl_5): v164, doi: 10.1093/annonc/mdz244.009; Lakhani, Nehal J., et al. Journal of Clinical Oncology (2020): 3509-3509, doi: 10.1200/JCO.2020.38; He, Yonghan, et al. *Journal of Hematology & Oncology* 13.1 (2020): 1-13, doi: 10.1186/s13045-020-00928-9; Grubb, Treg, et al. *Clinical Cancer Research* (2022), doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-

0669; Joly, Florence, et al. *Gynecologic Oncology* 165.1 (2022): 30-39, doi: 10.1016/j.ygyno.2022.01.021; and Nanjo, Shigeki, et al. *The Journal of Clinical Investigation* (2022), doi: 10.1172/JCI145099.

En algunas modalidades, el sujeto ha sido tratado previamente con otro agente anticancerígeno, un agente quimioterapéutico, radiación, cirugía, un inhibidor de multiquinasas, o una combinación de estos.

En la presente descripción se proporciona un método para tratar una enfermedad o afección ocular en un sujeto que necesite de tal tratamiento, el método comprende administrar (p. ej., por vía intravítrea o tópica) al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este. En algunas modalidades, la enfermedad o afección ocular es edema macular diabético. En algunas modalidades, la afección, la enfermedad o afección es la degeneración macular relacionada con la edad. En algunas modalidades, la enfermedad o afección ocular es retinopatía diabética. Ver, p. ej., Crespo-Garcia, Sergio, et al. *Cell Metabolism* 33.4 (2021): 818-832, doi: 10.1016/j.cmet.2021.01.011; Hassan, Jannah Waled, and Ashay D. Bhatwadekar, *Frontiers in Pharmacology* 13 (2022): 896907, doi: 10.3389/fphar.2022.896907.

En la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para el tratamiento de una enfermedad o afección ocular, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades o afecciones oculares proporcionadas en la presente descripción.

En la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, como medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección ocular, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades o afecciones oculares proporcionadas en la presente descripción.

En la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección ocular, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades o afecciones oculares proporcionadas en la presente descripción.

En la presente descripción, también se proporciona un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para su uso como medicamento para el tratamiento de una enfermedad o

afección ocular, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades o afecciones oculares proporcionadas en la presente descripción.

En la presente descripción se proporciona un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para el uso en el tratamiento de una enfermedad o afección ocular, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades o afecciones oculares proporcionadas en la presente descripción.

En la presente descripción, también se proporciona un método para tratar una enfermedad o afección fibrótica y/o una enfermedad o afección asociada con células senescentes en un sujeto que necesite de tal tratamiento, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este. Los ejemplos no limitantes de enfermedades o afecciones fibróticas y/o enfermedades o afecciones asociadas con células senescentes incluyen fibrosis pulmonar (p. ej., fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar asociada a la fibrosis sistémica, fibrosis pulmonar asociada a radiación), fibrosis cutánea asociada a la radiación, fibrosis hepática, colangitis esclerosante primaria, edema macular diabético,

degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética, atrofia geográfica, lesión por isquemia y reperfusión, insuficiencia cardíaca, recuperación de infarto agudo de miocardio, hipertensión pulmonar, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis, enfermedad de Crohn, diabetes, envejecimiento de la piel (incluida la pigmentación relacionada con el fotoenvejecimiento), supervivencia y función del trasplante de órganos donantes, supervivencia y función del trasplante de células madre, osteoartritis, recuperación de una lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, tauopatías, parálisis supranuclear progresiva y deterioro neurológico relacionado con la edad (p. ej., relacionado con un acoplamiento neurovascular alterado). Ver, p. ej., Zhu, Y. I., et al. *Aging Cell* 14.4 (2015): 644-658, doi: 10.1111/acel.12344; Zhu, Y. I., et al. *Aging Cell* 15.3 (2016): 428-435, doi: 10.1111/acel.12445; Chang, Jianhui, et al. *Nature Medicine* 22.1 (2016): 78-83, doi: 10.1038/nm.4010; Zhu, Yi, et al. *Aging (Albany NY)* 9.3 (2017): 955, doi: 10.18632/aging.101202; Lagares, David, et al. *Science Translational Medicine* 9.420 (2017): eaal3765, doi: 10.1126/scitranslmed.aal3765; Pan, Jin, et al. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 99.2 (2017): 353-361, doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.02.216; Bussian, Tyler J., et al. *Nature* 562.7728 (2018): 578-582, doi: 10.1038/s41586-

018-0543-y; Moncsek, Anja, et al. *Hepatology* 67.1 (2018): 247-259, doi: 10.1002/hep.29464; van Willigenburg, Hester, Peter LJ de Keizer, and Ron WF de Bruin. *Pharmacological Research* 130 (2018): 322-330, doi: 10.1016/j.phrs.2018.02.015; Walaszczyk, Anna, et al. *Aging Cell* 18.3 (2019): e12945, doi: 10.1111/acel.12945; Aguayo-Mazzucato, Cristina, et al. *Cell Metabolism* 30.1 (2019): 129-142, doi: 10.1016/j.cmet.2019.05.006; Sessions, Garrett A., et al. *The FASEB Journal* 33.11 (2019): 12364, doi: 10.1096/fj.201900815RR; Gerdes, Erin O. Wissler, et al. *International Review of Neurobiology* 155 (2020): 203-234, doi: 10.1016/bs.irn.2020.03.019; Sasaki, Motoko, Yasunori Sato, and Yasuni Nakanuma. *Journal of Autoimmunity* 107 (2020): 102377, doi: 10.1016/j.jaut.2019.102377; Yabluchanskiy, Andriy, et al. *Geroscience* 42 (2020): 409-428, doi: 10.1007/s11357-020-00154-8; Dookun, Emily, et al. *Aging Cell* 19.10 (2020): e13249, doi: 10.1111/acel.13249; Jia, Kangni, et al. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 76.4 (2020): 452-460, doi: 10.1097/FJC.0000000000000878; Sierra-Ramirez, Arantzazu, et al. *Aging (Albany NY)* 12.12 (2020): 11337, doi: 10.18632/aging.103607; Yang, Hao, et al. *Aging (Albany NY)* 12.13 (2020): 12750, doi: 10.18632/aging.103177; Lawrie, Allan, and Sheila E. Francis. *The Journal of Clinical Investigation* 131.11 (2021): e149721, doi: 10.1172/JCI149721; Paramos-de-Carvalho, Diogo, et al. *Cell*

Reports 36.1 (2021): 109334, doi: 10.1016/j.celrep.2021.109334; Tarantini, Stefano, et al. *GeroScience* 43.5 (2021): 2427-2440, doi: 10.1007/s11357-021-00440-z; Park, Ji Hee, et al. *The British Journal of Dermatology* (2022) 186(4):740-742, doi: 10.1111/bjd.20893; Fielder, Edward, et al. *ELife* 11 (2022): e75492, doi: 10.7554/eLife.75492; Suzuki, Keiji, et al. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 876 (2022): 503448, doi: 10.1016/j.mrgentox.2022.503448; He, An, et al. *American Journal of Transplantation* 22.11 (2022): 2529-2547, doi: 10.1111/ajt.17154; Johnson, Laura A., et al. *Inflammatory Bowel Diseases* 28.2 (2022): 161-175, doi: 10.1093/ibd/izab166; Miura, Yugo, et al. *Stem Cell Research & Therapy* 13.1 (2022): 222, doi: 10.1186/s13287-022-02901-4; Cooley, Joseph C., et al. *JCI Insight* 8.3 (2023): e163762, doi: 10.1172/jci.insight.163762; Watanabe, Yusuke, et al. *Hepatology Research* 53 (2023): 460-472, doi: 10.1111/hepr.13879; y Takaya, Kento, et al., *Rejuvenation Research* 26.1 (2023): 9-20, doi: 10.1089/rej.2022.0048.

En la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para el tratamiento de una enfermedad o afección fibrótica y/o una enfermedad o afección asociada con células senescentes, por ejemplo,

cualquiera de las enfermedades o afecciones fibróticas y/o enfermedades o afecciones asociadas con células senescentes proporcionadas en la presente descripción.

En la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, como medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección fibrótica y/o una enfermedad o afección asociada con células senescentes, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades o afecciones fibróticas y/o enfermedades o afecciones asociadas con células senescentes proporcionadas en la presente descripción.

En la presente descripción se proporciona el uso de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección fibrótica y/o una enfermedad o afección asociada con células senescentes, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades o afecciones fibróticas y/o enfermedades o afecciones asociadas con células senescentes proporcionadas en la presente descripción.

En la presente descripción, también se proporciona un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para su uso como

un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección fibrótica y/o una enfermedad o afección asociada con células senescentes, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades o afecciones fibróticas y/o enfermedades o afecciones asociadas con células senescentes proporcionadas en la presente descripción.

En la presente descripción se proporciona un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, para el uso en el tratamiento de una enfermedad o afección fibrótica y/o una enfermedad o afección asociada con células senescentes, por ejemplo, cualquiera de las enfermedades o afecciones fibróticas y/o enfermedades o afecciones asociadas con células senescentes proporcionadas en la presente descripción.

También se proporciona un método para modular (p. ej., disminuir) la actividad de la proteína BCL-X_L en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto efectivo proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el contacto es in vitro. En algunas modalidades, el contacto es in vivo. En algunas modalidades, el contacto es in vivo, en donde el método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto. En algunas modalidades, la

célula es una célula cancerosa. En algunas modalidades, la célula es una célula de mamífero. En algunas modalidades, la célula es una célula cancerosa de mamífero. En algunas modalidades, la célula cancerosa es de cualquier cáncer que se describe en la presente.

Como se usa en la presente descripción, el término "poner en contacto" se refiere a unir las porciones indicadas en un sistema in vitro o en un sistema in vivo. Por ejemplo, "poner en contacto" una célula con un compuesto proporcionado en la presente descripción incluye la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción a la célula, in vitro o in vivo, que incluye, por ejemplo, introducir un compuesto proporcionado en la presente descripción en una muestra que contiene células (p. ej., cultivadas en cultivo o derivadas de un paciente), un organoide o un organismo (p. ej., un animal (p. ej., un animal que tenga un tumor), o un ser humano).

También se proporciona un método para modular (p. ej., disminuir) el nivel de proteína BCL-X_L en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el nivel de proteína BCL-X_L disminuye en al menos 30 % (p. ej., al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 97 %, o al menos 99 %) en comparación con

una célula no puesta en contacto con el compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el contacto es in vitro. En algunas modalidades, el contacto es in vivo. En algunas modalidades, el contacto es in vivo, en donde el método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto que tiene una célula que tiene una proteína BCL-X_L. En algunas modalidades, la célula es una célula cancerosa. En algunas modalidades, la célula es una célula de mamífero. En algunas modalidades, la célula es una célula cancerosa de mamífero. En algunas modalidades, la célula cancerosa es de cualquier cáncer que se describe en la presente.

También se proporcionan un método para inducir la ubiquitinación de una proteína BCL-X_L en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el contacto es in vitro. En algunas modalidades, el contacto es in vivo. En algunas modalidades, el contacto es in vivo, en donde el método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto que tiene

una célula que tiene una proteína BCL-X_L. En algunas modalidades, la célula es una célula cancerosa. En algunas modalidades, la célula es una célula de mamífero. En algunas modalidades, la célula es una célula cancerosa de mamífero. En algunas modalidades, la célula cancerosa es de cualquier cáncer que se describe en la presente.

También se proporciona un método para formar un complejo ternario que comprende una proteína BCL-X_L, un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una proteína CRBN o fragmento de esta en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, el contacto es in vitro. En algunas modalidades, el contacto es in vivo. En algunas modalidades, el contacto es in vivo, en donde el método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto que tiene una célula que tiene una proteína BCL-X_L. En algunas modalidades, la célula es una célula cancerosa. En algunas modalidades, la célula es una célula de mamífero. En algunas modalidades, la célula es una célula cancerosa de mamífero. En algunas modalidades, la célula cancerosa es de cualquier cáncer que se describe en la presente.

En la presente descripción, también se proporciona un método para inhibir la proliferación celular, in vitro o in vivo, el método comprende poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una composición farmacéutica de este como se define en la presente.

En la presente descripción, se proporciona además un método para incrementar la muerte celular, in vitro o in vivo, el método comprende poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este como se define en la presente. También se proporciona en la presente descripción un método para aumentar la muerte de células tumorales en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en una cantidad efectiva para aumentar la muerte de células tumorales.

Cuando se usan como productos farmacéuticos, los compuestos proporcionados en la presente, o sales farmacéuticamente aceptables de este, pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas como se describe en la presente.

En la presente descripción, también se proporciona un método para inducir la degradación de una proteína BCL-X_L en una célula de mamífero, el método comprende poner en contacto la célula de mamífero con una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En la presente descripción, también se proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene un cáncer, en donde el método comprende:

administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como una monoterapia o junto con un primer agente anticancerígeno al sujeto al que se le ha administrado una o más dosis del primer agente anticancerígeno al sujeto.

En la presente descripción, también se proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene un cáncer, en donde el método comprende:

(a) administrar uno o más dosis de un primer agente anticancerígeno al sujeto; y

(b) después de (a), administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como

monoterapia o junto con el primer agente anticancerígeno al sujeto.

En la presente descripción, también se proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene un cáncer, en donde el método comprende:

(a) administrar uno o más dosis de un primer agente anticancerígeno al sujeto; y

(b) después de (a), administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como monoterapia o junto con un segundo agente anticancerígeno al sujeto.

Combinaciones

En cualquiera de las indicaciones descritas en la presente, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede usarse como una monoterapia. En algunas modalidades, puede usarse un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, antes de la administración de un agente terapéutico adicional o tratamiento adicional. Por ejemplo, a un sujeto que lo necesita se le puede administrar una o más dosis de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, durante un período de

tiempo y, después, el sujeto puede someterse a al menos una resección parcial del tumor. En algunas modalidades, el tratamiento con una o más dosis de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, reduce el tamaño del tumor (p. ej., la carga tumoral) antes la al menos resección parcial del tumor.

En algunas modalidades, a un sujeto que lo necesita se le puede administrar una o más dosis de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, durante un período de tiempo y después de una o más rondas de radioterapia. En algunas modalidades, el tratamiento con una o más dosis de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, reduce el tamaño del tumor (p. ej., la carga tumoral) antes de la una o más rondas de radioterapia.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos que se describen en la presente descripción, el compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente terapéutico adicional seleccionado de una o más terapias o agentes terapéuticos (p. ej., quimioterapéuticos) adicionales.

Los ejemplos no limitantes de terapias adicionales y agentes terapéuticos adicionales incluyen: Agentes terapéuticos dirigidos a la ruta de RAS (p. ej., inhibidores de la ruta de Ras/RAF/MEK/PI3K, (p. ej., inhibidores de Ras (p. ej., inhibidores de KRas), agentes terapéuticos dirigidos a KRas, inhibidores de SOS1, inhibidores de la interacción proteína-proteína SOS1/Ras, inhibidores de SHP2, inhibidores de la ruta de PI3K-AKT-mTOR)), terapias dirigidas a quinasas (p. ej., inhibidores de MEK, inhibidores de ERK, inhibidores de Raf (p. ej., inhibidores de BRaf), inhibidores de PI3K, inhibidores de Abl (p. ej., inhibidores de BCR-Abl), inhibidores de ALK, inhibidores de AKT, inhibidores de AURKA, inhibidores de mTOR, inhibidores de CDK2, inhibidores de CDK4/5, inhibidores de CDK4/6, inhibidores de CDK7, inhibidores de CDK9, inhibidores de MET (también conocido como cMET), inhibidores de FAK, inhibidores de FGFR1, inhibidores de FGFR2, inhibidores de FGFR3, inhibidores de FGFR4 inhibidores, inhibidores de la familia ErbB (p. ej., inhibidores de EGFR, anticuerpos anti-EGFR o conjugados anticuerpo-fármaco anti-EGFR, inhibidores de HER2, anticuerpos anti-HER2 o productos biológicos que usan anticuerpos anti-HER2), inhibidores de JAK (p. ej., inhibidores de JAK que tienen actividad contra JAK1, JAK2 y/o JAK1/2), inhibidores de Src, inhibidores de VEGFR), inhibidores de LSD1, inhibidores de EZH2, inhibidores de

BET, agonistas de STING, inhibidores de telomerasa, inhibidores de mTORC1, inhibidores de YAP, inhibidores del proteasoma, inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de Hif2α, inhibidores de HSP90, inhibidores de PTEN, inhibidores de PARP, inhibidores de la ruta de transducción de señales, inhibidores de puntos de control, moduladores de la ruta de apoptosis (p. ej., inhibidores de BCL-2), quimioterapéuticos, terapias dirigidas a la angiogénesis, agentes dirigidos al sistema inmunitario, que incluye fármacos imida inmunomoduladores (a veces denominados “IMiDs” o “CELMoDs”) e inmunoterapia (p. ej., terapia anti-PD1 o terapia anti-PD-L1) y radioterapia.

Como se usa en la presente descripción, un anticuerpo biosimilar se refiere a un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que tiene la misma secuencia de aminoácidos primaria en comparación con un anticuerpo de referencia y, opcionalmente, puede tener diferencias detectables en las modificaciones posteriores a la traducción (p. ej., glicosilación y/o fosforilación) en comparación con el anticuerpo de referencia (p. ej., una glicoforma diferente).

En algunas modalidades, la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de Abl (p. ej., un inhibidor de BCR-Abl), un inhibidor de ALK, un inhibidor de AURKA, un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de Braf, un inhibidor de CDK2, un inhibidor de CDK4/6, un inhibidor de

CDK7, un inhibidor de CDK9, un inhibidor de EGFR, un anticuerpo anti-EGFR o conjugado anticuerpo-fármaco anti-EGFR, un inhibidor de ERK, un inhibidor de EZH2, un inhibidor de FGFR1, un inhibidor de FGFR2, un inhibidor de FGFR3, un inhibidor de FGFR4, un inhibidor de HER2, un anticuerpo anti-HER2 o un conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER2, un inhibidor de JAK, un inhibidor de KRas, un inhibidor de MEK, un inhibidor de MET, un inhibidor de Hif2α, un inhibidor de PARP, un inhibidor de VEGFR, un inhibidor de LSD1, un inhibidor de BET, un agonista de STING, un inhibidor de la telomerasa, un inhibidor de TORC1/2, un fármaco imida inmunomodulador, inmunoterapia (p. ej., un inhibidor de PD-1 (p. ej., terapia anti-PD1), un inhibidor de PD-L1 (p. ej., terapia anti-PD-L1)), L-asparaginasa, quimioterapia, radioterapia, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, la terapia adicional o el agente terapéutico es un degradador de Abl (p. ej., un degradador de BCR-Abl), un degradador de ALK, un degradador de AURKA, un degradador de BCL-2, un degradador de BRaf, un degradador de CDK2, un degradador de CDK4/6, un degradador de CDK7, un degradador de CDK9, un degradador de EGFR, un degradador de ERK, un degradador de EZH2, un degradador de FGFR1, un degradador de FGFR2, un degradador de FGFR3, un degradador de FGFR4, un degradador de HER2, un degradador de JAK2, un degradador de KRas, un degradador

de MEK, un degradador de MET, un degradador de Hif2α, un degradador de PARP, un degradador de VEGFR, un degradador de LSD1, un degradador de BET, un degradador de telomerasa, un degradador de TORC1/2, un fármaco imida inmunomodulador, inmunoterapia (p. ej., terapia anti-PD1 o terapia anti-PD-L1), quimioterapia, radioterapia o una combinación de estas.

En algunas modalidades, el inhibidor de Abl (p. ej., inhibidor de BCR-Abl) es asciminib (p. ej., clorhidrato de asciminib), bafetinib, bosutinib (p. ej., monohidrato de bosutinib), danusertib, dasatinib (p. ej., monohidrato de dasatinib), flumatinib (p. ej., mesilato de flumatinib), imatinib (p. ej., mesilato de flumatinib), imatinib (p. ej., mesilato de atinib), nilotinib (p. ej., monocloruro de monohidrato de nilotinib), olverembatinib (p. ej., mesilato de olverembatinib), ponatinib (p. ej., clorhidrato de ponatinib), radotinib (p. ej., diclorhidrato de radotinib), ruserontinib, vandetanib, AN-019, AT-9283, IkT-148009, NPB-001-056, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el inhibidor de ALK es alectinib (p. ej., clorhidrato de alectinib), brigatinib, ceritinib, crizotinib, ensartinib (p. ej., clorhidrato de ensartinib), entrectinib, fidrisertib, lorlatinib, TQ-B-3101, TQ-B-3139, o una combinación de estos. En algunas modalidades, el inhibidor de ALK es alectinib (p. ej., clorhidrato de alectinib), brigatinib, ceritinib,

crizotinib, ensartinib (p. ej., clorhidrato de ensartinib), fidrisertib, lorlatinib, TQ-B-3101, TQ-B-3139, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el inhibidor de AURKA es alisertib, danusertib, ilorasertib, tinengotinib, AT-9283, BI-811283, ENMD-2076, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el inhibidor de BCL-2 es lisaftoclax, navitoclax, obatoclax, venetoclax, oblimersen (p. ej., oblimersen sódico), beclanorsen, AZD-0466, BGB-11417, UBX-1325 (o un profármaco fosfato de este), UBX-1967 (o un profármaco fosfato de este), ZN-d5, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón (p. ej., SCLC), y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de BCL-2 (p. ej., lisaftoclax, navitoclax, obatoclax, venetoclax, oblimersen (p. ej., oblimersen sódico), beclanorsen, AZD-0466, BGB-11417, UBX-1325 (o un profármaco fosfato de este), UBX-1967 (o un profármaco fosfato de este), o ZN-d5). En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón (p. ej., SCLC), y la terapia adicional o agente terapéutico es venetoclax.

En algunas modalidades, el cáncer es un linfoma no Hodgkin, y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de BCL-2 (p. ej., lisaftoclax, navitoclax, obatoclax, venetoclax, oblimersen (p. ej., oblimersen

sódico), beclanorsen, AZD-0466, BGB-11417, UBX-1325 (o un profármaco fosfato de este), UBX-1967 (o un profármaco fosfato de este), o ZN-d5). En algunas modalidades, el cáncer es un linfoma no Hodgkin, y la terapia adicional o agente terapéutico es venetoclax.

En algunas modalidades, el inhibidor de BRaf es avutometinib (RO5126766), dabrafenib (p. ej., mesilato de dabrafenib, GSK2118436), encorafenib (p. ej., BRAFTOVI™, LGX818), naporafenib (LXH254), sorafenib (p. ej., tosilato de sorafenib), vemurafenib (p. ej., ZELBORAF®, RO5185426), ARQ-736, AZ304, BMS-908662 (XL281), C17071479-F, CHIR-265 (RAF265), FORE-8394 (PLX-8394), GDC-0879, GDC-5573 (HM95573), HLX-208, PLX-3603, PLX-4720, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, puede detectarse una mutación BRaf V600E en una muestra del sujeto (p. ej., detectar un gen *BRAF* que tiene una mutación correspondiente a una mutación V600E en la proteína BRaf y/o detectar una proteína BRaf que tiene una mutación V600E). En algunas modalidades, se determinó que el sujeto (p. ej., antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción) tenía un cáncer que tenía una mutación BRaf V600E.

En algunas modalidades, el cáncer es un CRC con mutante BRaf (p. ej., CRC con mutante BRaf V600E), y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de

BRaf (p. ej., avutometinib (RO5126766), dabrafenib (p. ej., mesilato de dabrafenib, GSK2118436), encorafenib (p. ej., BRAFTOVI™, LGX818), naporafenib (LXH254), sorafenib (p. ej., tosilato de sorafenib), vemurafenib (p. ej., ZELBORAF®, RO5185426), ARQ-736, AZ304, BMS-908662 (XL281), C17071479-F, CHIR-265 (RAF265), FORE-8394 (PLX-8394), GDC-0879, GDC-5573 (HM95573), HLX-208, PLX-3603, o PLX-4720). En algunas modalidades, el cáncer es un CRC con mutante BRaf (p. ej., CRC con mutante BRaf V600E), y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de BRaf (p. ej., avutometinib (RO5126766), dabrafenib (p. ej., mesilato de dabrafenib, GSK2118436), encorafenib (p. ej., BRAFTOVI™, LGX818), naporafenib (LXH254), sorafenib (p. ej., tosilato de sorafenib), vemurafenib (p. ej., ZELBORAF®, RO5185426), ARQ-736, AZ304, BMS-908662 (XL281), C17071479-F, CHIR-265 (RAF265), FORE-8394 (PLX-8394), GDC-0879, GDC-5573 (HM95573), HLX-208, PLX-3603, o PLX-4720) y un anticuerpo anti-EGFR o conjugado anticuerpo-fármaco anti-EGFR (p. ej., amivantamab (p. ej., amivantamab-vmjw, o un biosimilar de este), cetuximab (p. ej., ERBITUX® (cetuximab), o un biosimilar de este (p. ej., CMAB-009, CPGJ-602 o KL-140)), cetuximab sarotalocan (AKALUX® (cetuximab sarotalocan), o un biosimilar de este), depatuxizumab, duligotuzumab, futuximab, imgatuzumab, modotuximab, necitumumab (p. ej., PORTRAZZA® (necitumumab), o un biosimilar de este), nimotuzumab (p. ej., BIOMAb EGFR® (nimotuzumab), o un

biosimilar de este), panitumumab (p. ej., VECTIBIX® (panitumumab), o un biosimilar de este), tomuzotuximab, zalutumumab, EMD-55900, EMD-82633, GC-1118, HLX-07, ICR-62, SCT-200, SI-B-001, TAS-0313, o biosimilares de estos). En algunas modalidades, el cáncer es un CRC con mutante BRaf (p. ej., CRC con mutante BRaf V600E), y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de BRaf (p. ej., avutometinib (RO5126766), dabrafenib (p. ej., mesilato de dabrafenib, GSK2118436), encorafenib (p. ej., BRAFTOVI™, LGX818), naporafenib (LXH254), sorafenib (p. ej., tosilato de sorafenib), vemurafenib (p. ej., ZELBORAF®, RO5185426), ARQ-736, AZ304, BMS-908662 (XL281), C17071479-F, CHIR-265 (RAF265), FORE-8394 (PLX-8394), GDC-0879, GDC-5573 (HM95573), HLX-208, PLX-3603, o PLX-4720) y cetuximab (p. ej., ERBITUX® (cetuximab), o un biosimilar de este (p. ej., CMAB-009, CPGJ-602 o KL-140)). En algunas modalidades, el cáncer es un CRC con mutante BRaf (p. ej., CRC con mutante BRaf V600E), y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de BRaf (p. ej., avutometinib (RO5126766), dabrafenib (p. ej., mesilato de dabrafenib, GSK2118436), encorafenib (p. ej., BRAFTOVI™, LGX818), naporafenib (LXH254), sorafenib (p. ej., tosilato de sorafenib), vemurafenib (p. ej., ZELBORAF®, RO5185426), ARQ-736, AZ304, BMS-908662 (XL281), C17071479-F, CHIR-265 (RAF265), FORE-8394 (PLX-8394), GDC-0879, GDC-5573 (HM95573), HLX-208, PLX-3603, o PLX-4720) y panitumumab (p. ej., VECTIBIX®

(panitumumab), o un biosimilar de este). En algunas modalidades, el cáncer es un CRC con mutante BRaf (p. ej., CRC con mutante BRaf V600E), y la terapia adicional o agente terapéutico es un dabrafenib (p. ej., mesilato de dabrafenib, GSK2118436), encorafenib (p. ej., BRAFTOVI™, LGX818) o vemurafenib (p. ej., ZELBORAF®, RO5185426) y cetuximab (p. ej., ERBITUX® (cetuximab), o un biosimilar de este (p. ej., CMAB-009, CPGJ-602 o KL-140)). En algunas modalidades, el cáncer es un CRC con mutante BRaf (p. ej., CRC con mutante BRaf V600E), y la terapia adicional o agente terapéutico es dabrafenib (p. ej., mesilato de dabrafenib, GSK2118436), encorafenib (p. ej., BRAFTOVI™, LGX818)o vemurafenib (p. ej., ZELBORAF®, RO5185426) y panitumumab (p. ej., VECTIBIX® (panitumumab), o un biosimilar de este). En algunas modalidades, el cáncer es un CRC con mutante BRaf (p. ej., CRC con mutante BRaf V600E), y la terapia adicional o agente terapéutico es un dabrafenib (p. ej., mesilato de dabrafenib, GSK2118436) y cetuximab (p. ej., ERBITUX® (cetuximab), o un biosimilar de estos (p. ej., CMAB-009, CPGJ-602, o KL-140)). En algunas modalidades, el cáncer es un CRC con mutante BRaf (p. ej., CRC con mutante BRaf V600E), y la terapia adicional o agente terapéutico es dabrafenib (p. ej., mesilato de dabrafenib, GSK2118436) y panitumumab (p. ej., VECTIBIX® (panitumumab), o un biosimilar de este).

En algunas modalidades, el cáncer es un NSCLC con mutante BRaf (p. ej., NSCLC con mutante BRaf V600E), y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de BRaf (p. ej., avutometinib (RO5126766), dabrafenib (p. ej., mesilato de dabrafenib, GSK2118436), encorafenib (p. ej., BRAFTOVI™, LGX818), naporafenib (LXH254), sorafenib (p. ej., tosilato de sorafenib), vemurafenib (p. ej., ZELBORAF®, RO5185426), ARQ-736, AZ304, BMS-908662 (XL281), C17071479-F, CHIR-265 (RAF265), FORE-8394 (PLX-8394), GDC-0879, GDC-5573 (HM95573), HLX-208, PLX-3603, o PLX-4720) y un inhibidor de MEK (p. ej., avutometinib, binimetinib, cobimetinib (p. ej., fumarato de cobimetinib), mirdametinib, pimasertib, refametinib, selumetinib (p. ej., sulfato de selumetinib), trametinib (p. ej., trametinib dimetil sulfóxido), zapnometinib, FCN-159, GSK-1120212, NFX-179, o TAK-733). En algunas modalidades, el cáncer es un NSCLC con mutante BRaf (p. ej., NSCLC con mutante BRaf V600E), y la terapia adicional o agente terapéutico es dabrafenib (p. ej., mesilato de dabrafenib, GSK2118436), encorafenib (p. ej., BRAFTOVI™, LGX818) o vemurafenib (p. ej., ZELBORAF®, RO5185426), y binimetinib, cobimetinib (p. ej., fumarato de cobimetinib), selumetinib (p. ej., sulfato de selumetinib) o trametinib (p. ej., trametinib dimetil sulfóxido). En algunas modalidades, el cáncer es un NSCLC con mutante BRaf (p. ej., NSCLC con mutante BRaf V600E), y la terapia adicional o agente terapéutico es dabrafenib (p.

ej., mesilato de dabrafenib, GSK2118436) y trametinib (p. ej., trametinib dimetil sulfóxido). En algunas modalidades, el cáncer es un NSCLC con mutante BRaf (p. ej., NSCLC con mutante BRaf V600E), y la terapia adicional o agente terapéutico es vemurafenib (p. ej., ZELBORAF®, RO5185426) y cobimetinib (p. ej., fumarato de cobimetinib). En algunas modalidades, el cáncer es un NSCLC con mutante BRaf (p. ej., NSCLC con mutante BRaf V600E), y la terapia adicional o agente terapéutico es encorafenib (p. ej., BRAFTOVI™, LGX818) y binimetinib.

En algunas modalidades, el cáncer es un melanoma con mutante BRaf (p. ej., melanoma con mutante BRaf V600E), y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de BRaf (p. ej., avutometinib (RO5126766), dabrafenib (p. ej., mesilato de dabrafenib, GSK2118436), encorafenib (p. ej., BRAFTOVI™, LGX818), naporafenib (LXH254), sorafenib (p. ej., tosilato de sorafenib), vemurafenib (p. ej., ZELBORAF®, RO5185426), ARQ-736, AZ304, BMS-908662 (XL281), C17071479-F, CHIR-265 (RAF265), FORE-8394 (PLX-8394), GDC-0879, GDC-5573 (HM95573), HLX-208, PLX-3603, o PLX-4720). En algunas modalidades, el cáncer es un melanoma con mutante BRaf (p. ej., melanoma con mutante BRaf V600E), y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de BRaf (p. ej., avutometinib (RO5126766), dabrafenib (p. ej., mesilato de dabrafenib, GSK2118436), encorafenib (p. ej., BRAFTOVI™, LGX818), naporafenib (LXH254), sorafenib (p. ej., tosilato

de sorafenib), vemurafenib (p. ej., ZELBORAF®, RO5185426), ARQ-736, AZ304, BMS-908662 (XL281), C17071479-F, CHIR-265 (RAF265), FORE-8394 (PLX-8394), GDC-0879, GDC-5573 (HM95573), HLX-208, PLX-3603, o PLX-4720) y un inhibidor de MEK (p. ej., avutometinib, binimetinib, cobimetinib (p. ej., fumarato de cobimetinib), mirdametinib, pimasertib, refametinib, selumetinib (p. ej., sulfato de selumetinib), trametinib dimetil sulfóxido), zapnometinib, GCN-159, SK-1120212, NFX-179 o TAK-733). En algunas modalidades, el cáncer es un melanoma con mutante BRaf (p. ej., melanoma con mutante BRaf V600E), y la terapia adicional o agente terapéutico es dabrafenib (p. ej., mesilato de dabrafenib, GSK2118436), encorafenib (p. ej., BRAFTOVI™, LGX818) o vemurafenib (p. ej., ZELBORAF®, RO5185426), y binimetinib, cobimetinib (p. ej., fumarato de cobimetinib), selumetinib (p. ej., sulfato de selumetinib) o trametinib (p. ej., trametinib dimetil sulfóxido). En algunas modalidades, el cáncer es un melanoma con mutante BRaf (p. ej., melanoma con mutante BRaf V600E), y la terapia adicional o agente terapéutico es dabrafenib (p. ej., mesilato de dabrafenib, GSK2118436) y trametinib (p. ej., trametinib dimetil sulfóxido). En algunas modalidades, el cáncer es un melanoma con mutante BRaf (p. ej., melanoma con mutante BRaf V600E), y la terapia adicional o agente terapéutico es vemurafenib (p. ej., ZELBORAF®, RO5185426) y cobimetinib (p. ej., fumarato de cobimetinib). En algunas modalidades,

el cáncer es un melanoma con mutante BRaf (p. ej., melanoma con mutante BRaf V600E), y la terapia adicional o agente terapéutico es encorafenib (p. ej., BRAFTOVI™, LGX818) y binimetinib. En algunas modalidades, el sujeto ha sido tratado previamente con una inmunoterapia.

En algunas modalidades, el inhibidor de CDK2 es ebvaciclib, fadraciclib, milciclib, pacritinib (p. ej., citrato de pacritinib), roniciclib, roscovitine, BLU-222, NUV-422, PF-07104091, TQB-3616, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el inhibidor de CDK4/6 es abemaciclib, birociclib, dalpiciclib, lerociclib, milciclib, palbociclib, ribociclib (p. ej., succinato de ribociclib), riviciclib, roniciclib, trilaciclib (p. ej., diclorhidrato de trilaciclib), FCN-437, TQB-3616 o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el inhibidor de CDK7 es milciclib, roscovitine, samuraciclib, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el inhibidor de CDK9 es fadraciclib, riviciclib, roniciclib, roscovitine, zotiraciclib, AZD-4573, KB-0742, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el inhibidor de EGFR es abivertinib, afatinib (p. ej., dimaleato de afatinib), alflutinib (p. ej., mesilato de alflutinib), almonertinib (p. ej., mesilato de almonertinib), befotertinib,

brigatinib, canertinib, dacomitinib (p. ej., monohidrato de dacomitinib), dovitinib, erlotinib (p. ej., clorhidrato de erlotinib), gefitinib, icotinib, lapatinib (p. ej., ditosilato de lapatinib monohidrato), larotinib, lazertinib, limertinib, mobocertinib (p. ej., succinato de mobocertinib), nazartinib, neratinib (p. ej., maleato de neratinib), olmutinib, osimertinib (p. ej., mesilato de osimertinib), pelitinib, poziotinib, pirotinib (p. ej., maleato de pirotinib), ruserontinib (SKLB-1028), sapitinib, sunvozertinib, tesevatinib, vandetanib, varlitinib, zorifertinib, BIBW-2948, BPI-7711, HA-121-28, SH-1028, un anticuerpo anti-EGFR o conjugado anticuerpo-fármaco anti-EGFR o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-EGFR o conjugado anticuerpo-fármaco anti-EGFR es amivantamab (p. ej., amivantamab-vmjw o un biosimilar de este), cetuximab (p. ej., ERBITUX® (cetuximab) o un biosimilar de este (p. ej., CMAB-009, CPGJ-602 o KL-140)), cetuximab sarotalocan (AKALUX® (cetuximab sarotalocan), o un biosimilar de este), depatuxizumab, duligotuzumab, futuximab, imgatuzumab, modotuximab, necitumumab (p. ej., PORTRAZZA® (necitumumab), o un biosimilar de este), nimotuzumab (p. ej., BIOMAb EGFR® (nimotuzumab), o un biosimilar de este), panitumumab (p. ej., VECTIBIX® (panitumumab), o un biosimilar de este), tomuzotuximab, zalutumumab, EMD-55900, EMD-82633, GC-1118, HLX-07, ICR-62, SCT-200, SI-B-001, TAS-0313, biosimilares

de estos, o una combinación de estos. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-EGFR o conjugados anticuerpo-fármaco anti-EGFR es amivantamab (p. ej., amivantamab-vmjw o un biosimilar de este), cetuximab (p. ej., ERBITUX® (cetuximab) o un biosimilar de este (p. ej., CMAB-009, CPGJ-602 o KL-140)), cetuximab sarotalocan (AKALUX® (cetuximab sarotalocan), o un biosimilar de este), depatuxizumab, duligotuzumab, futuximab, imgatuzumab, modotuximab, necitumumab (p. ej., PORTRAZZA® (necitumumab), o un biosimilar de este), nimotuzumab (p. ej., BIOMAb EGFR® (nimotuzumab), o un biosimilar de este), panitumumab (p. ej., VECTIBIX® (panitumumab), o un biosimilar de este), tomuzotuximab, zalutumumab, EMD-55900, EMD-82633, GC-1118, HLX-07, ICR-62, SCT-200, SI-B-001, biosimilares de estos, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, una mutación de EGFR (p. ej., una deleción del exón 19 de EGFR o una mutación L858R de EGFR (con o sin una mutación T790M de EGFR)) puede detectarse en una muestra del sujeto (p. ej., detectar un gen EGFR que tiene una mutación (p. ej., una mutación correspondiente a una deleción del exón 19 de *EGFR* o una mutación L858R de EGFR (con o sin una mutación T790M de EGFR) en una proteína EGFR) y/o detectar una proteína EGFR que tiene una mutación (p. ej., una deleción del exón 19 de EGFR o una mutación L858R de EGFR (con o sin una mutación T790M de EGFR))). En algunas modalidades, se determinó que

el sujeto (p. ej., antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción) tenía un cáncer que tenía una mutación de EGFR (p. ej., una deleción del exón 19 de EGFR o una mutación L858R de EGFR (con o sin una mutación T790M de EGFR)).

En algunas modalidades, el cáncer es un NSCLC con mutante EGFR (p. ej., NSCLC con deleción del exón 19 de EGFR o NCLC mutante L858R de EGFR (con o sin T790M)), y la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de EGFR (p. ej., abivertinib, afatinib (p. ej., dimaleato de afatinib), alflutinib (p. ej., mesilato de alflutinib), almonertinib (p. ej., mesilato de almonertinib), befotertinib, brigatinib, canertinib, dacomitinib (p. ej., monohidrato de dacomitinib), dovitinib, erlotinib (p. ej., clorhidrato de erlotinib), gefitinib, icotinib, lapatinib (p. ej., ditosilato de lapatinib monohidrato), larotinib, lazertinib, limertinib, mobocertinib (p. ej., succinato de mobocertinib), nazartinib, neratinib (p. ej., maleato de neratinib), olmutinib, osimertinib (p. ej., mesilato de osimertinib), pelitinib, poziotinib, pirotinib (p. ej., maleato de pirotinib), ruserontinib (SKLB-1028), sapitinib, sunvozertinib, tesevatinib, vandetanib, varlitinib, zorifertinib, BIBW-2948, BPI-7711, HA-121-28, SH-1028, o un anticuerpo anti-EGFR o conjugado anticuerpo-fármaco anti-EGFR). En algunas modalidades, el cáncer es un NSCLC con mutante EGFR (p. ej., NSCLC con deleción del exón 19

de EGFR o NCLC con mutante EGFR L858R (con o sin T790M)), y la terapia adicional o agente terapéutico es osimertinib (p. ej., mesilato de osimertinib).

En algunas modalidades, el inhibidor de ERK es rineterkib, temuterkib, ulixertinib, ASN-0007, ASTX-029, ATG-017, BPI-27336, HH-2710, JSI-1187, MK-8353 o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el inhibidor de EZH2 es lirametostat, tazemetostato (p. ej., bromhidrato de tazemetostat), valemetostat (p. ej., tosilato de valemetostat), tulmimetostat (CPI-0209), EBI-2511, HH-2853, HM-97662, PF-6821497, SHR-2554, XNW-5004, o una combinación de estos. En algunas modalidades, el inhibidor de EZH2 también inhibe EZH1 (también denominado inhibidor de EZH1/2).

En algunas modalidades, el cáncer es linfoma periférico de células T, y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de EZH2 (p. ej., lirametostat, tazemetostat (p. ej., hidrobromuro de tazemetostat), valemetostat (p. ej., tosilato de valemetostat), tulmimetostat (CPI-0209), EBI-2511, HH-2853, HM-97662, F-6821497, SHR-2554 o XNW-5004).

En algunas modalidades, el inhibidor de FGFR1 es danusertib, dovitinib, erdafitinib, futibatinib, infigratinib (p. ej., fosfato de infigratinib), lenvatinib (p. ej., mesilato de lenvatinib), lucitanib, nintedanib (p.

ej., esilato de nintedanib), pemigatinib, surufatinib, tasurgratinib, tinengotinib, zoligratinib, FH-2001, HMPL-453, LY-2874455, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el inhibidor de FGFR2 es erdafitinib, futibatinib, infigratinib (p. ej., fosfato de infigratinib), lucitanib, pemigatinib, tasurgratinib, bemarituzumab (o biosimilares de estos), FH-2001, HMPL-453, LY-2874455, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el inhibidor de FGFR3 es dovitinib, erdafitinib, futibatinib, infigratinib (p. ej., fosfato de infigratinib), lucitanib, masitinib, nintedanib, pemigatinib, tasurgratinib, zoligratinib, vofatamab (o biosimilares de estos), EXEL-0999, FH-2001, HMPL-453, LY-2874455, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el inhibidor de FGFR4 es axitinib, erdafitinib, futibatinib, infigratinib (p. ej., fosfato de infigratinib), irpagratinib, nintedanib, pemigatinib, FH-2001, H3B-6527, LY-2874455, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el inhibidor de HER2 es afatinib (p. ej., dimaleato de afatinib), dacomitinib (p. ej., monohidrato de dacomitinib), lapatinib (p. ej., ditosilato de lapatinib monohidrato), mobocertinib (p. ej., succinato de mobocertinib), neratinib (p. ej., maleato de neratinib), poziotinib, pirotinib (p. ej., maleato de pirotinib), sunvozertinib, tesevatinib, tucatinib,

varlitinib, un anticuerpo anti-HER2 o conjugado de anticuerpo-fármaco anti-HER2, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el anticuerpo anti-HER2 o el conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER2 es anbenitamab, cinrebafusp alfa, coprelotamab, ddisitamab vedotin, ertumaxomab, gancotamab, inetetamab, margetuximab (p. ej., margetuximab-cmkb, o un biosimilar de este), pertuzumab (p. ej., margetuximab-cmkb, o un biosimilar de este), pertuzumab, (p. ej. PERJETA® (pertuzumab), o un biosimilar de este (p. ej., HLX-11)), trastuzumab (p. ej., HERCEPTIN® (trastuzumab), o un biosimilar de este (p. ej., FACEPTOR® (trastuzumab), HERTICAD® (trastuzumab), TUZNUE® (trastuzumab), ZERCEPAC® (trastuzumab), trastuzumab-anns, trastuzumab-dkst, trastuzumab-dttb, trastuzumab-pkrb, trastuzumab-qyyp, EG-12014, o TX-05)), trastuzumab deruxtecan (p. ej., fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, o un biosimilar de este), trastuzumab duocarmazina, trastuzumab emtansine (p. ej., KADCYLA® (trastuzumab emtansina), o un biosimilar de este (p. ej., UJVIRA® (trastuzumab emtansina)), hialuronidasa de trastuzumab (p. ej., hialuronidasa de trastuzumab -oysk, o un biosimilar de este), zanidatamab, zenocutuzumab, AVX-901, IDM-1, TPIV-100, TAA-013, SHR-A1811, BAT-8001, MDX-210, Alpha-Her2-pAF1-AS-269, MRG-002, DF-1001, AC-101, MM-111, biosimilares de estos, o combinación de estos. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-HER2 o conjugado anticuerpo-fármaco

anti-HER2 es anbenitamab, cinrebafusp alfa, coprelotamab, disitamab vedotin, ertumaxomab, gancotamab, inetetamab, margetuximab (p. ej., margetuximab-cmkb o un biosimilar de este), pertuzumab (p. ej., PERJETA® (pertuzumab) o un biosimilar de este (p. ej., HLX-11)), trastuzumab (p. ej., HERCEPTIN® (trastuzumab), o un biosimilar de este (p. ej., FACEPTOR® (trastuzumab), HERTICAD® (trastuzumab), TUZNUE® (trastuzumab), ZERCEPAC® (trastuzumab), trastuzumab-anns, trastuzumab-dkst, trastuzumab-dttb, trastuzumab-pkrb, trastuzumab-qyyp, EG-12014 o TX-05)), trastuzumab deruxtecan (p. ej., fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, o un biosimilar de este), trastuzumab duocarmazina, trastuzumab emtansina (p. ej., KADCYLA® (trastuzumab emtansina), o un biosimilar de este (p. ej., UJVIRA® (trastuzumab emtansina))), trastuzumab hialuronidasa (p. ej., trastuzumab hialuronidasa-oysk, o un biosimilar de este), zanidatamab, zenocutuzumab, TAA-013, SHR-A1811, BAT-8001, MDX-210, Alpha-Her2-pAF1-AS-269, MRG-002, DF-1001, AC-101, MM-111, biosimilares de estos, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el estado HER2+ puede detectarse en una muestra del sujeto (p. ej., a través de inmunohistoquímica (IHC) y/o hibridación fluorescente *in situ* (FISH)). En algunas modalidades, se determinó que el sujeto (p. ej., antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción) tenía un cáncer con el estado HER2+.

En algunas modalidades, el estado bajo de HER2 puede detectarse en una muestra del sujeto (p. ej., a través de IHC y/o FISH). En algunas modalidades, se determinó que el sujeto (p. ej., antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción) tenía un cáncer con el estado bajo de HER2.

En algunas modalidades, el estado de HER2- puede detectarse en una muestra del sujeto (p. ej., a través de IHC y/o FISH). En algunas modalidades, se determinó que el sujeto (p. ej., antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción) tenía un cáncer con el estado HER2-.

En algunas modalidades, el estado de expresión de ER puede detectarse en una muestra del sujeto (p. ej., a través de IHC y/o FISH). En algunas modalidades, se determinó que el sujeto (p. ej., antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción) tenía un cáncer con expresión de ER. En algunas modalidades, se determinó que el sujeto (p. ej., antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción) tenía un cáncer sin expresión de ER.

En algunas modalidades, el estado de expresión de PR puede detectarse en una muestra del sujeto (p. ej., a través de IHC y/o FISH). En algunas modalidades, se determinó que el sujeto (p. ej., antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción)

tenía un cáncer con expresión de PR. En algunas modalidades, se determinó que el sujeto (p. ej., antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción) tenía un cáncer sin expresión de PR.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de mama HER2+ (p. ej., cáncer de mama HER2+ con expresión de ER, cáncer de mama HER2+ sin expresión de ER), y la terapia adicional es un inhibidor de HER2 (p. ej., afatinib (p. ej., dimaleato de afatinib), dacomitinib (p. ej., monohidrato de dacomitinib), lapatinib (p. ej., ditosilato de lapatinib monohidrato), lapatinib (p. ej., ditosilato de lapatinib monohidrato), mobocertinib (p. ej., succinato de mobocertinib), neratinib (p. ej., maleato de neratinib), poziotinib, pirotinib (p. ej., maleato de pirotinib), sunvozertinib, tesevatinib, tucatinib, varlitinib, o un anticuerpo anti-HER2 o conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER2). En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de mama HER2+ (p. ej., cáncer de mama HER2+ con expresión de ER, cáncer de mama HER2+ sin expresión de ER), y la terapia adicional es tucatinib. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de mama HER2+ (p. ej., cáncer de mama HER2+ con expresión de ER, cáncer de mama HER2+ sin expresión de ER), y la terapia adicional es un anticuerpo anti-HER2 o un conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER2 (p. ej., anbenitamab, cinrebafusp alfa, coprelotamab, disitamab vedotin, ertumaxomab, gancotamab, inetetamab, margetuximab

(p. ej., margetuximab-cmkb, o un biosimilar de este), pertuzumab (p. ej., PERJETA® (pertuzumab), o un biosimilar de este (p. ej., HLX-11)), trastuzumab (p. ej., HERCEPTIN® (trastuzumab), o un biosimilar de estos (p. ej., FACEPTOR® (trastuzumab), HERTICAD® (trastuzumab), TUZNUE® (trastuzumab), ZERCEPAC® (trastuzumab), trastuzumab-anns, trastuzumab-dkst, trastuzumab-dttb, trastuzumab-pkrb, trastuzumab-qyyp, EG-12014, o TX-05)), trastuzumab deruxtecan (p. ej., fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, o un biosimilar de este), trastuzumab duocarmazina, trastuzumab emtansina (p. ej., KADCYLA® (trastuzumab emtansina), o un biosimilar de estos (p. ej., UJVIRA® (trastuzumab emtansina)), hialuronidasa de trastuzumab (p. ej., hialuronidasa de trastuzumab-oysk, o un biosimilar de este), zanidatamab, zenocutuzumab, AVX-901, IDM-1, TPIV-100, TAA-013, SHR-A1811, BAT-8001, MDX-210, Alpha-Her2-pAF1-AS-269, MRG-002, DF-1001, AC-101, MM-111, o biosimilares de estos). En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de mama HER2+ (p. ej., cáncer de mama HER2+ con expresión de ER, cáncer de mama HER2+ sin expresión de ER), y la terapia adicional es trastuzumab (p. ej., HERCEPTIN® (trastuzumab), o un biosimilar de este (p. ej., FACEPTOR® (trastuzumab), HERTICAD® (trastuzumab), TUZNUE® (trastuzumab), ZERCEPAC® (trastuzumab), trastuzumab-anns, trastuzumab-dkst, trastuzumab-dttb, trastuzumab-pkrb, trastuzumab-qyyp, EG-12014, o TX-05)). En algunas

modalidades, el cáncer es un cáncer de mama HER2+ (p. ej., cáncer de mama HER2+ con expresión de ER, cáncer de mama HER2+ sin expresión de ER), y la terapia adicional es trastuzumab deruxtecan (p. ej., fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, o un biosimilar de este). En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de mama HER2+ (p. ej., cáncer de mama HER2+ con expresión de ER, cáncer de mama HER2+ sin expresión de ER), y la terapia adicional es trastuzumab emtansina, o un biosimilar de este. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de mama con HER2 bajo, y la terapia adicional es un anticuerpo anti-HER2 o un conjugado anticuerpo-fármaco anti-HER2. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de mama con HER2 bajo, y la terapia adicional es trastuzumab deruxtecan (p. ej., fam-trastuzumab deruxtecan-nxki o un biosimilar de este).

En algunas modalidades, el inhibidor de JAK es adelatinib, baricitinib, brepocitinib, deuruxolitinib, fedratinib (p. ej., diclorhidrato de fedratinib monohidrato), filgotinib (p. ej., maleato de filgotinib), gandotinib, gusacitinib, ilginatinib, izencitinib, jaktinib, momelotinib (p. ej., diclorhidrato de momelotinib), nezulcitinib, pacritinib (p. ej., citrato de pacritinib), peficitinib (p. ej., bromhidrato de peficitinib), ropsacitinib, ruxolitinib (p. ej., fosfato de ruxolitinib), tasocitinib (p. ej., citrato de tofacitinib), AT-9283, TQ-05105, o una combinación de

estos. En algunas modalidades, el inhibidor de JAK es fedratinib (p. ej., diclorhidrato de fedratinib monohidrato), momelotinib (p. ej., diclorhidrato de momelotinib), pacritinib (p. ej., citrato de pacritinib), ruxolitinib (p. ej., fosfato de ruxolitinib), o una combinación de estos. En algunas modalidades, el inhibidor de JAK es fedratinib (p. ej., diclorhidrato de fedratinib monohidrato). En algunas modalidades, el inhibidor de JAK es momelotinib (p. ej., diclorhidrato de momelotinib). En algunas modalidades, el inhibidor de JAK es pacritinib (p. ej., citrato de pacritinib). En algunas modalidades, el inhibidor de JAK es ruxolitinib (p. ej., fosfato de ruxolitinib).

En algunas modalidades, puede detectarse una mutación V617F de JAK en una muestra del sujeto (p. ej., detectar un gen *JAK2* que tiene una mutación correspondiente a una mutación V617F en la proteína JAK2 y/o detectar una proteína JAK2 que tiene una mutación V617F). En algunas modalidades, se determinó que el sujeto (p. ej., antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción) tenía un cáncer que tenía una mutación V617F de JAK2. En algunas modalidades, se determinó que el sujeto (p. ej., antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción) tenía un cáncer que carecía de una mutación V617F de JAK2.

En algunas modalidades, el cáncer es AML post-MPN, M6-AML o M7-AML, y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de JAK (p. ej., ruxolitinib (p. ej., fosfato de ruxolitinib), fedratinib (p. ej., diclorhidrato de fedratinib monohidrato), momelotinib (p. ej., diclorhidrato de momelotinib), o pacritinib (p. ej., citrato de pacritinib)). En algunas modalidades, el paciente ha recibido una línea de terapia previa que incluye un inhibidor de JAK. En algunas modalidades, el paciente no ha recibido una línea de terapia previa que incluya un inhibidor de JAK.

En algunas modalidades, el cáncer es intermedio (p. ej., intermedio-1 y/o intermedio-2) o mielofibrosis de alto riesgo (p. ej., mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-trombocitemia esencial, o mielofibrosis vera post-policitemia), y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de JAK (p. ej., ruxolitinib (p. ej., fosfato de ruxolitinib), fedratinib (p. ej., diclorhidrato de fedratinib monohidrato), momelotinib (p. ej., diclorhidrato de momelotinib) o pacritinib (p. ej., citrato de pacritinib)). En algunas modalidades, el cáncer es mielofibrosis de riesgo intermedio (p. ej., intermedio 1 y/o intermedio-2) o de riesgo alto (p. ej., mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-trombocitemia esencial o mielofibrosis vera post-policitemia), y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de JAK (p.

ej., ruxolitinib (p. ej., fosfato de ruxolitinib), fedratinib (p. ej., diclorhidrato de fedratinib monohidrato), momelotinib (p. ej., diclorhidrato de momelotinib) o pacritinib (p. ej., citrato de pacritinib)) y un inhibidor de BET (p. ej., alobresib, apabetalone, mivebresib, pelabresib, trotabresib, ABBV-744, BI-2536, BMS-986158, INCB-057643, JAB-8263, ODM-207, PLX-2853, o ZEN-003694). En algunas modalidades, el cáncer es mielofibrosis de riesgo intermedio (p. ej., intermedio-1 y/o intermedio-2) o de riesgo alto (p. ej., mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-trombocitemia esencial, o mielofibrosis vera post-policitemia) con una mutación JAK2 (p. ej., una mutación V617F de JAK2), y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de JAK (p. ej., ruxolitinib (p. ej., fosfato de ruxolitinib), fedratinib (p. ej., diclorhidrato de fedratinib monohidrato), momelotinib (p. ej., diclorhidrato de momelotinib) o pacritinib (p. ej., citrato de pacritinib)). En algunas modalidades, el cáncer es mielofibrosis de riesgo intermedio (p. ej., intermedio-1 y/o intermedio-2) o de riesgo alto (p. ej., mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-trombocitemia esencial, o mielofibrosis vera post-policitemia) con una mutación JAK2 (p. ej., una mutación V617F de JAK2), y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de JAK (p. ej., ruxolitinib (p. ej., fosfato de ruxolitinib), fedratinib (p. ej., diclorhidrato de

fedratinib monohidrato), momelotinib (p. ej., diclorhidrato de momelotinib) o pacritinib (p. ej., citrato de pacritinib)) y un inhibidor de BET (p. ej., alobresib, apabetalone, mivebresib, pelabresib, trotabresib, ABBV-744, BI-2536, BMS-986158, INCB-057643, JAB-8263, ODM-207, PLX-2853, o ZEN-003694). En algunas modalidades, el inhibidor de JAK es fedratinib (p. ej., diclorhidrato de fedratinib monohidrato). En algunas modalidades, el inhibidor de JAK es momelotinib (p. ej., diclorhidrato de momelotinib). En algunas modalidades, el inhibidor de JAK es pacritinib (p. ej., citrato de pacritinib). En algunas modalidades, el inhibidor de JAK es ruxolitinib (p. ej., fosfato de ruxolitinib). En algunas modalidades, el paciente ha recibido una línea de terapia previa que incluye un inhibidor de JAK. En algunas modalidades, el paciente no ha recibido una línea de terapia previa que incluya un inhibidor de JAK. En algunas modalidades, el efecto del tratamiento puede medirse mediante la reducción del volumen del bazo (p. ej., reducción del volumen del bazo mayor o igual al 35 % (SVR_{35}), por ejemplo, medida por MRI o CT), puntuación total de síntomas (p. ej., reducción de la puntuación total de síntomas de mayor o igual al 50 % (TSS_{50}), por ejemplo, medida mediante el Formulario de evaluación de síntomas de mielofibrosis (MFSAF) versión 4.0), o ambos, a las 24 semanas después del inicio del tratamiento; ver, p. ej., Harrison, Claire, et al., *New*

England Journal of Medicine 366.9 (2012): 787-798, doi: 10.1056/NEJMoa1110556; y Verstovsek, Srdan, et al. *New England Journal of Medicine* 366.9 (2012): 799-807, doi: 10.1056/NEJMoa1110557. En algunas modalidades, el efecto del tratamiento puede medirse (p. ej., además de o en lugar de SVR_{35} y/o TSS_{50}) mediante la respuesta a la anemia (p. ej., medido por los criterios actuales del Grupo de Trabajo Internacional - Investigación de Neoplasias Mieloproliferativas y European LeukemiaNet (IWG-MRT/ELN)), fibrosis de médula ósea (p. ej., de acuerdo con el Sistema Europeo de Clasificación por Consenso a través de biopsia de médula ósea, tal como a las 24 o 96 semanas después del inicio del tratamiento), fracción variante de alelo (p. ej., fracción variante de alelo JAK2 V617F), independencia transfusional, supervivencia global, supervivencia libre de leucemia, cambio en el funcionamiento físico (p. ej., medido por el dominio de funcionamiento físico de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) Cuestionario de Calidad de Vida (QLQ) - C30 o muerte), cambio en la fatiga (p. ej., evaluado usando el Sistema de Información de Medición de Resultados Reportados por el Paciente (PROMIS) Fatiga SF 7a), o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el inhibidor de KRas es adagrasib, divarasib (GDC-6036), sotorasib, ARS-1620, ARS-3248, ARS-853, ASP-3082, ATG-012, BI-1701963, BI-1823911,

BPI-421286, D-1553, ERAS-3490, GFH-925, JAB-21822, JDQ-443, LY-3537982, MRTX-1133, MRTX-1257, RMC-6236, RMC-6291, RSC-1255 o un combinación de estos. Se describen inhibidores de KRas adicionales, por ejemplo, en las publicaciones internacionales núms. WO 2024/040131 y WO 2024/112654.

En algunas modalidades, una mutación KRas (p. ej., una mutación G12C de KRas o una mutación G12D de KRas) puede detectarse en una muestra del sujeto (p. ej., detectar un gen *KRAS* que tiene una mutación correspondiente a una mutación G12C o una mutación G12D en la proteína KRas y/o detectar una proteína KRas que tiene una mutación G12C o una mutación G12D). En algunas modalidades, se determinó que el sujeto (p. ej., antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción) tenía un cáncer que tenía una mutación G12C de KRas. En algunas modalidades, se determinó que el sujeto (p. ej., antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción) tenía un cáncer que tenía una mutación G12D de KRas.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón con mutante KRas (p. ej., un NSCLC con mutante KRas), un CRC con mutante KRas o un cáncer pancreático con mutante KRas, y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de KRas (p. ej., adagrasib, divarasib (GDC-6036), sotorasib, ARS-1620, ARS-3248, ARS-853, ASP-3082, ATG-012, BI-1701963, BI-1823911, BPI-421286, D-1553, ERAS-3490, GFH-

925, JAB-21822, JDQ-443, LY-3537982, MRTX-1133, MRTX-1257, RMC-6236, RMC-6291, o RSC-1255). En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón con mutante KRas (p. ej., un NSCLC con mutante KRas (p. ej., un NSCLC con mutante KRas G12C)), un CRC con mutante KRas (p. ej., un CRC con mutante KRas G12C), o un cáncer pancreático con mutante KRas (p. ej., un cáncer pancreático con mutante KRas G12C), y la terapia o agente terapéutico adicional es adagrasib. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón con mutante KRas (p. ej., un NSCLC con mutante KRas (p. ej., un NSCLC con mutante KRas G12C)), un CRC con mutante KRas (p. ej., un CRC con mutante KRas G12C), o un cáncer pancreático con mutante KRas (p. ej., un cáncer pancreático con mutante KRas G12C), y la terapia o agente terapéutico adicional es divarasib. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón KRas mutante (p. ej., un NSCLC KRas mutante (p. ej., un NSCLC KRas G12C mutante)), un CRC KRas mutante (p. ej., un CRC KRas G12C mutante), o un cáncer de páncreas KRas mutante (p. ej., un cáncer de páncreas KRas G12C mutante), y la terapia adicional o agente terapéutico es sotorasib. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón con mutante KRas (p. ej., un NSCLC con mutante KRas (p. ej., un NSCLC con mutante KRas G12D)), un CRC con mutante KRas (p. ej., un CRC con mutante KRas G12D) o un cáncer pancreático con mutante KRas (p. ej., un cáncer

pancreático con mutante KRas G12D), y la terapia o agente terapéutico adicional es MRTX1133.

En algunas modalidades, el inhibidor de MEK es avutometinib, binimetinib, cobimetinib (p. ej., fumarato de cobimetinib), mirdametinib, pimasertib, refametinib, selumetinib (p. ej., sulfato de selumetinib), trametinib (p. ej., dimetilsulfóxido de trametinib), zapnometinib, FCN-159, GSK-1120212, NFX-179, TAK-733, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, puede detectarse una mutación BRCA1 en una muestra del sujeto (p. ej., detectar un gen *BRCA1* que tiene una mutación y/o detectar una proteína BRCA1 que tiene una mutación). En algunas modalidades, se determinó que el sujeto (p. ej., antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción) tenía un cáncer que tenía una mutación BRCA1.

En algunas modalidades, puede detectarse una mutación BRCA2 en una muestra del sujeto (p. ej., detectar un gen *BRCA2* que tiene una mutación y/o detectar una proteína BRCA2 que tiene una mutación). En algunas modalidades, se determinó que el sujeto (p. ej., antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción) tenía un cáncer que tenía una mutación BRCA2.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de ovario (p. ej., cáncer de ovario con mutante BRCA1 o cáncer de ovario con mutante BRCA2, HGSOC (p. ej., HGSOC con mutante BRCA1 o HGSOC con mutante BRCA2), o LGSOC), y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de MEK (p. ej., binimetinib, cobimetinib, selumetinib, o trametinib). En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de ovario con mutante BRCA1, y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de MEK (p. ej., binimetinib, cobimetinib, selumetinib o trametinib). En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de ovario con mutante BRCA2, y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de MEK (p. ej., binimetinib, cobimetinib, selumetinib o trametinib). En algunas modalidades, el cáncer es HGSOC (p. ej., HGSOC con mutante BRCA1 o HGSOC con mutante BRCA2), y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de MEK (p. ej., binimetinib, cobimetinib, selumetinib o trametinib). En algunas modalidades, el cáncer es LGSOC (p. ej., HGSOC con mutante BRCA1 o HGSOC con mutante BRCA2), y la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor de MEK (p. ej., binimetinib, cobimetinib, selumetinib o trametinib).

En algunas modalidades, el cáncer es un CRC con mutante KRas (p. ej., un NSCLC con mutante KRas G12C), y la terapia o agente terapéutico adicional es un inhibidor

de MEK (p. ej., binimetinib, cobimetinib, selumetinib o trametinib).

En algunas modalidades, el inhibidor de MET es cabozantinib (p. ej., cabozantinib S-malato), capmatinib (p. ej., clorhidrato de capmatinib), crizotinib, foritinib, glesatinib, gumarontinib, merestinib, pamufetinib, savolitinib, sitravatinib, tepotinib (p. ej. hidrato de clorhidrato de tepotinib), vebreltinib, zanzalintinib (XL-092), amivantamab (p. ej., amivantamab-vmjw, o un biosimilar de este), emibetuzumab (o biosimilares de este), RC-108, telisotuzumab vedotin (o biosimilares de estos), ABBV-400, ABN-401, AL-2846, AMG-337, SAR-125844, TQ-B-3139, o un combinación de estos.

En algunas modalidades, puede detectarse una alteración de MET en una muestra del sujeto (p. ej., detectar un gen *MET* que tiene una alteración (p. ej., amplificación génica u omisión de exon14) y/o detectar una proteína MET que tiene una mutación (p. ej., omisión de exon14)). En algunas modalidades, se determinó que el sujeto (p. ej., antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción) tenía un cáncer que tenía una alteración de MET.

En algunas modalidades, el cáncer es un NCLC alterado con MET (p. ej., NSCLC amplificado con MET o NSCLC con omisión del exon14 de MET), y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de MET (p. ej.,

cabozantinib (p. Ej., cabozantinib S-malato), capmatinib (p. ej., clorhidrato de capmatinib), crizotinib, foritinib, glesatinib, gumarontinib, merestinib, pamufetinib, savolitinib, sitravatinib, tepotinib (p. ej., clorhidrato de tepotinib hidrato), vebreltinib, zanzalintinib (XL-092), amivantamab (p. ej., amivantamab-vmjw, o un biosimilar de este), emibetuzumab (o biosimilares de este), RC-108, telisotuzumab vedotin (o biosimilares de este), ABBV-400, ABN-401, AL-2846, AMG-337, SAR-125844, o TQ-B-3139). En algunas modalidades, el cáncer es un NCLC alterado con MET (p. ej., NSCLC amplificado con MET o NSCLC con omisión del exon14 de MET), y la terapia adicional o agente terapéutico es capmatinib (p. ej., clorhidrato de capmatinib) o tepotinib (p. ej., clorhidrato de tepotinib hidrato). En algunas modalidades, el cáncer es un NCLC alterado con MET (p. ej., NSCLC amplificado con MET o NSCLC con omisión del exon14 de MET), y la terapia adicional o agente terapéutico es telisotuzumab vedotin (o biosimilares de este).

En algunas modalidades, el inhibidor de Hif2α es belzutifan, AB-521, DFF-332, NKT-2152, PT-2399, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el inhibidor de PARP es fuzuloparib (fluzoparib), niraparib (p. ej., tosilato de niraparib monohidrato), olaparib, pamiparib, rucaparib (p. ej., camsilato de rucaparib), saruparib (AZD5305), senaparib, estenoparib, talazoparib (p. ej., tosilato de

talazoparib), veliparib, CEP-9722, JPI-289, NMS-03305293, o una combinación de estos. En algunas modalidades, el inhibidor de PARP es un inhibidor de PARP1. En algunas modalidades, el inhibidor de PARP1 es saruparib (AZD5305), NMS-03305293 o una combinación de estos.

En algunos casos, el cáncer es cáncer de mama con mutante BRCA1 o cáncer de mama con mutante BRCA2, y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de PARP (p. ej., fuzuloparib (fluzoparib), niraparib (p. ej., tosilato de niraparib monohidrato), olaparib, pamiparib, rucaparib (p. ej., camsilato de rucaparib), saruparib (AZD5305), senaparib, estenoparib, talazoparib (p. ej., tosilato de talazoparib), veliparib, CEP-9722, JPI-289, o NMS-03305293). En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama con mutante BRCA1 o cáncer de mama con mutante BRCA2, y la terapia adicional o agente terapéutico es saruparib.

En algunos casos, el cáncer es cáncer de mama triple negativo, y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de PARP (p. ej., fuzuloparib (fluzoparib), niraparib (p. ej., tosilato de niraparib monohidrato), olaparib, pamiparib, rucaparib (p. ej., camsilato de rucaparib), saruparib (AZD5305), senaparib, estenoparib, talazoparib (p. ej., tosilato de talazoparib), veliparib, CEP-9722, JPI-289, o NMS-03305293). En algunas

modalidades, el cáncer es cáncer de mama triple negativo, y la terapia adicional o agente terapéutico es saruparib.

En algunas modalidades, el cáncer es HGSOC (p. ej., HGSOC con mutante BRCA1 o HGSOC con mutante BRCA2), y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de PARP (p. ej., fuzuloparib (fluzoparib), niraparib (p. ej., tosilato de niraparib monohidrato), olaparib, pamiparib, rucaparib (p. ej., camsilato de rucaparib), saruparib (AZD5305), senaparib, estenoparib, talazoparib (p. ej., tosilato de talazoparib), veliparib, CEP-9722, JPI-289 o NMS-03305293). En algunas modalidades, el cáncer es HGSOC (p. ej., HGSOC con mutante BRCA1 o HGSOC con mutante BRCA2), y la terapia adicional o agente terapéutico es saruparib.

En algunas modalidades, el inhibidor de LSD1 es bomedemstat, iadademstat, pulrodemstat, seclidemstat (HCI-2577), vafidemstat, GSK-2879552, INCB-059872, JBI-802, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el inhibidor de BET es alobresib, apabetalone, mivebresib, pelabresib, trotabresib, ABBV-744, BI-2536, BMS-986158, INCB-057643, JAB-8263, ODM-207, PLX-2853, ZEN-003694, o una combinación de estos.

En algunos casos, el cáncer es mielofibrosis (p. ej., mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-trombocitemia esencial, o mielofibrosis vera post-

policitemia), y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de BET (p. ej., alobresib, apabetalone, mivebresib, pelabresib, trotabresib, ABBV-744, BI-2536, BMS-986158, INCB-057643, JAB-8263, ODM-207, PLX-2853, o ZEN-003694).

En algunas modalidades, el agonista de STING es ulevostinag, ADU-S100 o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el inhibidor de la telomerasa es imetelstat (p. ej., imetelstat sódico).

En algunas modalidades, el inhibidor de TORC1/2 es apitolisib, bimiralisib, dactolisib, deforolimus, everolimus, fosciclopirox (p. ej., fosciclopirox de sodio), gedatolisib, onatasertib, paxalisib, sapanisertib, sirolimus, 2-hidroxilinoleato de sodio, temsirolimus, umirolimus, vistusertib, zandelisib, zotarolimus, BI-860585, CC-115, CLL-442, PF-04691502, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el inhibidor de VEGFR es apatinib, axitinib, cabozantinib (p. ej., cabozantinib S-malato), catequentinib (alontinib), cediranib, dovitinib, famitinib, fruquintinib, glesatinib, ibcasertib, ilorasertib, lenvatinib (p. ej., mesilato de lenvatinib), lucitanib, nintedanib (p. ej., esilato de nintedanib), pamufetinib, pazopanib (p. ej., clorhidrato de pazopanib), regorafenib (p. ej., regorafenib monohidrato), sitravatinib, sorafenib (p. ej., tosilato de sorafenib),

sunitinib (p. ej., malato de sunitinib), surufatinib (sulfatinib), telatinib, tinengotinib, tivozanib (p. ej., clorhidrato de tivozanib monohidrato), vandetanib, vorolanib, zanzalintinib, olinvacimab (o biosimilares de este), ramucirumab (o biosimilares de este), CEP-11981, ENMD-2076, ODM-203, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, la quimioterapia es un complejo de platino, un inhibidor de microtúbulos (p. ej., un desestabilizador de microtúbulos o un estabilizador de microtúbulos), un inhibidor de topoisomerasa, un agente hipometilante, o un conjugado anticuerpo-fármaco que incluye cualquiera de estos. En algunas modalidades, el complejo de platino es carboplatino, cisplatino, lobaplatino, miriplatino, oxaliplatino o una combinación de estos. En algunas modalidades, el inhibidor de microtúbulos es cabazitaxel, colchicina, desoxiepotilona B, docetaxel, eribulina, ixabepilona, nab-paclitaxel, paclitaxel, plinabulina, sabizabulina, tirbanibulina, vinblastina, vinflunina, vinorelbina o una combinación de estos. En algunas modalidades, el inhibidor de microtúbulos es cabazitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel, paclitaxel o una combinación de estos. En algunas modalidades, el inhibidor de la topoisomerasa es aclarubicina, amsacrina, belotecán, camptotecina, daunorrubicina, dexrazoxano, eliptinio, epirrubicina, etopósido, gepotidacina, idarrubicina, mitoxantrona, nemonoxacina, pirarubicina, pixantrona,

razoxano, rubitecán, sobuzoxano, temozolomida, tenipósido, topotecán, SN-38, o una combinación de estos. En algunas modalidades, el agente hipometilante es azacitidina, decitabina o una combinación de estos. En algunas modalidades, la quimioterapia es un complejo de platino y un inhibidor de la topoisomerasa (p. ej., cisplatino y etopósido). En algunas modalidades, el conjugado anticuerpo-fármaco que incluye el inhibidor de microtúbulos es belantamab mafodotin, brentuximab vedotin, cofetuzumab pelidotin, disitamab vedotin, enfortumab vedotin (p. ej., enfortumab vedotin-ejfv o un biosimilar de este), mirvetuximab soravtansina (p. ej., mirvetuximab soravtansina-ginx, o un biosimilar de este), polatuzumab vedotin, telisotuzumab vedotin, tisotumab vedotin, trastuzumab emtansina (p. ej., ado-trastuzumab emtansina, o un biosimilar de este), tusamitamab ravtansina, upifitamab rilsodotin, zilovertamab vedotin, Alpha-Her2-pAF1-AS-269, BAT-8001, TAA-013, biosimilares de estos o una combinación de estos. En algunas modalidades, el conjugado anticuerpo-fármaco que incluye el inhibidor de microtúbulos es enfortumab vedotin (p. ej., enfortumab vedotin-ejfv o un biosimilar de este). En algunas modalidades, el conjugado anticuerpo-fármaco que incluye el inhibidor de microtúbulos es mirvetuximab soravtansina (p. ej., mirvetuximab soravtansina-gynx o un biosimilar de este). En algunas modalidades, el conjugado anticuerpo-fármaco que

incluye el inhibidor de microtúbulos es trastuzumab emtansina (p. ej., ado-trastuzumab emtansina o un biosimilar de este). En algunas modalidades, el conjugado anticuerpo-fármaco que incluye el inhibidor de la topoisomerasa es datopotamab deruxtecan, patritumab deruxtecan, sacituzumab govitecan (p. ej., sacituzumab govitecan-hziy, o un biosimilar de este), trastuzumab deruxtecan (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, o un biosimilar de este), o una combinación de estos. En algunas modalidades, el conjugado anticuerpo-fármaco que incluye el inhibidor de la topoisomerasa es sacituzumab govitecan (p. ej., sacituzumab govitecan-hziy o un biosimilar de este). En algunas modalidades, el conjugado anticuerpo-fármaco que incluye el inhibidor de la topoisomerasa es trastuzumab deruxtecan (p. ej., fam-trastuzumab deruxtecan-nxki o un biosimilar de este).

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón (p. ej., NSCLC (p. ej., carcinoma de células escamosas)), y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de microtúbulos (p. ej., cabazitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel, o paclitaxel). En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón (p. ej., NSCLC (p. ej., carcinoma de células escamosas)), y la terapia adicional o agente terapéutico es docetaxel.

En algunas modalidades, el cáncer es NSCLC (p. ej., NSCLC con una amplificación MET), y la terapia adicional o agente terapéutico es telisotuzumab vedotin.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón (p. ej., NSCLC), y la terapia adicional o agente terapéutico es un complejo de platino (p. ej., carboplatino, cisplatino, lobaplatino, miriplatino u oxaliplatino) y terapia anti-PD1.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón (p. ej., NSCLC), y la terapia adicional o agente terapéutico es un complejo de platino (p. ej., carboplatino, cisplatino, lobaplatino, miriplatino u oxaliplatino) y terapia anti-PD-L1.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón (p. ej., NSCLC), y la terapia adicional o agente terapéutico es una terapia con pemetrexed y anti-PD1.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón (p. ej., NSCLC), y la terapia adicional o agente terapéutico es una terapia con pemetrexed y anti-PD-L1.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón (p. ej., SCLC), y la terapia adicional o agente terapéutico es un complejo de platino (p. ej., carboplatino, cisplatino, lobaplatino, miriplatino u oxaliplatino) y un inhibidor de topoisomerasa (p. ej., aclarubicina, amsacrina, belotecán, camptotecina, daunorubicina, dexrazoxano, eliptinium, epirrubicina,

etopósido, gepotidacina, idarubicina, mitoxantrona, nemonoxacina, pirarrubicina, pixantrona, razoxano, rubitecan, sobuzoxano, temozolomida, tenipósido, topotecán, o SN-38). En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón (p. ej., SCLC), y la terapia adicional o agente terapéutico es carboplatino y etopósido. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de pulmón (p. ej., SCLC), y la terapia adicional o agente terapéutico es cisplatino y etopósido.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama (p. ej., cáncer de mama HER2+ (p. ej., cáncer de mama HER2+ con expresión de ER, cáncer de mama HER2+ sin expresión de ER), cáncer de mama HER2 negativo (p. ej., cáncer de mama HER2 negativo con expresión de ER, cáncer de mama HER2 negativo sin expresión de ER), cáncer de mama triple negativo o cáncer de mama con HER2 bajo), y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de microtúbulos (p. ej., cabazitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel, o paclitaxel). En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama triple negativo, y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de microtúbulos (p. ej., cabazitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel, o paclitaxel). En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama triple negativo, y la terapia adicional o agente terapéutico es nab-paclitaxel o paclitaxel.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama (p. ej., cáncer de mama HER2+ (p. ej., cáncer de mama HER2+ con expresión de ER, cáncer de mama HER2+ sin expresión de ER), cáncer de mama HER2 negativo (p. ej., cáncer de mama HER2 negativo con expresión de ER, cáncer de mama HER2 negativo sin expresión de ER), cáncer de mama triple negativo o cáncer de mama con HER2 bajo), y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de microtúbulos (p. ej., cable, cable, azitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel, o paclitaxel) y terapia anti-PD1.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama (p. ej., cáncer de mama HER2+ (p. ej., cáncer de mama HER2+ con expresión de ER, cáncer de mama HER2+ sin expresión de ER), cáncer de mama HER2 negativo (p. ej., cáncer de mama HER2 negativo con expresión de ER, cáncer de mama HER2 negativo sin expresión de ER), cáncer de mama triple negativo o cáncer de mama con HER2 bajo), y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de microtúbulos (p. ej., cable, cable, azitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel, o paclitaxel) y terapia anti-PD-L1.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama (p. ej., cáncer de mama HER2+ (p. ej., cáncer de mama HER2+ con expresión de ER, cáncer de mama HER2+ sin expresión de ER), cáncer de mama HER2 negativo (p. ej., cáncer de mama HER2 negativo con expresión de ER, cáncer de mama HER2 negativo sin expresión de ER), cáncer de mama

triple negativo o cáncer de mama con HER2 bajo), y la terapia adicional o agente terapéutico es capecitabina.

En algunos casos, el cáncer es cáncer de mama (p. ej., cáncer de mama HER2+ (p. ej., cáncer de mama HER2+ con expresión de ER, cáncer de mama HER2+ sin expresión de ER), cáncer de mama HER2 negativo (p. ej., cáncer de mama HER2 negativo con expresión de ER, cáncer de mama HER2 negativo sin expresión de ER), cáncer de mama triple negativo o cáncer de mama con HER2 bajo), y la terapia adicional o agente terapéutico es sacituzumab goecvitan (p.ej., sacituzumab govitecan-hziy, o un biosimilar de este).

En algunos casos, el cáncer es cáncer de mama (p. ej., cáncer de mama HER2+ (p. ej., cáncer de mama HER2+ con expresión de ER, cáncer de mama HER2+ sin expresión de ER), cáncer de mama HER2 negativo (p. ej., cáncer de mama HER2 negativo con expresión de ER, cáncer de mama HER2 negativo sin expresión de ER), cáncer de mama triple negativo o cáncer de mama con HER2 bajo), y la terapia adicional o agente terapéutico es trastuzumab deruxtecan (p.ej., fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, o un biosimilar de este).

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama (p. ej., cáncer de mama HER2+ (p. ej., cáncer de mama HER2+ con expresión de ER, cáncer de mama HER2+ sin expresión de ER), cáncer de mama HER2 negativo (p. ej., cáncer de mama HER2 negativo con expresión de ER, cáncer de mama HER2 negativo sin expresión de ER), cáncer de mama

triple negativo o cáncer de mama HER2 bajo), y la terapia adicional o agente terapéutico es trastuzumab (p. ej., HERCEPTIN® (trastuzumab), o un biosimilar de este (p. ej., FACEPTOR® (trastuzumab), HERTICAD® (trastuzumab), TUZNUE® (trastuzumab), ZERCEPAC® (trastuzumab), trastuzumab-anns, trastuzumab-dkst, trastuzumab-dttb, trastuzumab-pkrb, trastuzumab-qyyp, EG-12014, o TX-05)).

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama con receptor hormonal positivo, y la terapia adicional o agente terapéutico es terapia hormonal (p. ej., tamoxifeno, toremifeno, o una combinación de estos).

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama con receptor hormonal positivo, y la terapia adicional o agente terapéutico es un degradador selectivo del receptor de estrógeno (SERD) (p. ej., fulvestrant, elacestrant, o una combinación de estos).

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de mama HER2+ (p. ej., cáncer de mama HER2+ con expresión de ER, cáncer de mama HER2+ sin expresión de ER), y la terapia adicional o agente terapéutico es trastuzumab deruxtecan (p. ej., fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, o un biosimilar de este) o trastuzumab emtansina (p. ej., KADCYLA® (trastuzumab emtansina), o un biosimilar de este (p. ej., UJVIRA® (trastuzumab emtansina))).

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de mama con HER2 bajo, y la terapia adicional o agente

terapéutico es trastuzumab deruxtecan (p. ej., fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, o un biosimilar de este).

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de cabeza y cuello, y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de microtúbulos (p. ej., cabazitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel, o paclitaxel). En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de cabeza y cuello, y la terapia adicional o agente terapéutico es docetaxel.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de cuello uterino, y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de microtúbulos (p. ej., cabazitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel, o paclitaxel).

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer endometrial, y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de microtúbulos (p. ej., cabazitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel, o paclitaxel).

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de próstata, y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de microtúbulos (p. ej., cabazitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel, o paclitaxel).

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de ovario (p. ej., HGSOC) y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de microtúbulos (p. ej., cabazitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel, o paclitaxel). En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de ovario (p. ej., HGSOC) y la terapia adicional o agente terapéutico es

un inhibidor de microtúbulos (p. ej., cabazitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel o paclitaxel) y un complejo de platino (p. ej., carboplatino, cisplatino, lobaplatino, miriplatino u oxaliplatino). En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de ovario (p. ej., HGSOC) y la terapia adicional o agente terapéutico es nab-paclitaxel o paclitaxel y carboplatino.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer pancreático, y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de microtúbulos (p. ej., cabazitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel, o paclitaxel). En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer pancreático, y la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de microtúbulos (p. ej., cabazitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel o paclitaxel) y gemcitabina.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de vejiga (p. ej., carcinoma urotelial de vejiga), y la terapia adicional o agente terapéutico es enfortumab vedotin (p. ej., enfortumab vedotin-ejfv, o un biosimilar de este).

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de vejiga (p. ej., carcinoma urotelial de vejiga), y la terapia adicional o agente terapéutico es sacituzumab govitecan (p. ej., sacituzumab govitecan-hziy, o un biosimilar de este).

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de mama triple negativo, y la terapia adicional o agente

terapéutico es sacituzumab govitecan (p. ej., sacituzumab govitecan-hziy, o un biosimilar de este).

En algunas modalidades, el estado de positividad del receptor de folato puede detectarse en una muestra del sujeto (p. ej., mediante inmunohistoquímica (IHC) y/o hibridación fluorescente *in situ* (FISH)). En algunas modalidades, se determinó que el sujeto (p. ej., antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente descripción) tenía un cáncer que es positivo al receptor de folato.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de ovario positivo al receptor de folato (p. ej., HGSOC positivo al receptor de folato), y la terapia adicional o agente terapéutico es mirvetuximab soravtansine-ginge (p. ej., mirvetuximab soravtansine-ginge, o un biosimilar de este).

En algunas modalidades, el fármaco imida inmunomodulador es talidomida, lenalidomida, pomalidomida, iberdomida, avadomida, CC-99282, o una combinación de estos.

En algunas modalidades, la terapia anti-PD1 es balstilimab, budigalimab, cadonilimab, camrelizumab, cemiplimab (p. ej., cemiplimab-rwlc o un biosimilar de este), cetrelimab, dostarlimab (p. ej., dostarlimab-gxly o un biosimilar de este), ezabenlimab, geptanolimab, ivonescimab, nivolumab (p. ej., OPDIVO® (nivolumab), o un

biosimilar de este), nofazinlimab, pembrolizumab (p. ej., KEYTRUDA® (pembrolizumab), o un biosimilar de este), penpulimab, pidilizumab, pimivalimab, prolgolimab, pucotenlimab, retifanlimab (p. ej., retifanlimab-dlwr, o un biosimilar de este), rilvegostomig, rosnilimab, rulonilimab, sasanlimab, serplulimab, sintilimab (p. ej., TYVYT® (sintilimab), o un biosimilar de este), espartalizumab, tebotelimab, tislelizumab, toripalimab, volrustomig, vudalimab, zimberelimab, QL-1604, HX-009, INCB-086550, RG-6139, BAT-1306, SG-001, biosimilares de estos o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el inhibidor de PD-L1 es INCB-086550.

En algunas modalidades, la terapia anti-PD-L1 es adebrelimab, atezolizumab (p. ej., TECENTRIQ® (atezolizumab) o un biosimilar de este), avelumab (p. ej., BAVENCIO® (avelumab) o un biosimilar de este), bintrafusp alfa, cosibelimab, danburstotug, durvalumab (p. ej., IMFINZI® (durvalumab), o un biosimilar de este), envafolimab (p. ej., ENWEIDA® (envafolimab), o un biosimilar de este), erfonrilimab, pacmilimab, socazolimab, sugemalimab (p. ej., CEJEMLY® (sugemalimab), o un biosimilar de este), A-167, APL-502, AUPM-170, BNT-311, SHR-1701, biosimilares de estos o una combinación de estos.

En algunas modalidades, el tratamiento adicional es radioterapia.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de cabeza y cuello (p. ej., carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello), y la terapia adicional es radioterapia.

En algunas modalidades, la terapia adicional incluye un inhibidor de BRaf y un inhibidor de MEK. Por ejemplo, la terapia adicional puede incluir dabrafenib y trametinib, vemurafenib y cobimetinib, o encorafenib y binimetinib.

Las descripciones ilustrativas de agentes en combinación con inhibidores de la familia BCL-2 pueden encontrarse en: Hikita, Hayato, et al. *Hepatology* 52.4 (2010): 1310-1321, doi: 10.1002/hep.23836; Chen, Jun, et al. *Molecular Cancer Therapeutics* 10.12 (2011): 2340-2349, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0415; Inuzuka, Hiroyuki, et al. *Nature* 471.7336 (2011): 104-109, doi: 10.1038/nature09732; Wertz, Ingrid E., et al. *Nature* 471.7336 (2011): 110-114, doi: 10.1038/nature09779; Tan, Nguyen, et al. *Clinical Cancer Research* 17.6 (2011): 1394-1404, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2353; Wong, Maureen, et al. *Molecular Cancer Therapeutics* 11.4 (2012): 1026-1035, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0693; Corcoran, Ryan B., et al. *Cancer Cell* 23.1 (2013): 121-128, doi: 10.1016/j.ccr.2012.11.007; Waibel, Michaela, et al. *Cell Reports* 5.4 (2013): 1047-1059, doi: 10.1016/j.celrep.2013.10.038; Frederick, Dennie T., et al. *PloS One* 9.7 (2014): e101286, doi:

10.1371/journal.pone.0101286; Vlahovic, Gordana, et al. *Investigational New Drugs* 32.5 (2014): 976-984, doi: 10.1007/s10637-014-0116-3; Faber, Anthony C., et al. *Cancer Discovery* 4.1 (2014): 42-52, doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0315; Leverson, Joel D., et al. *Science Translational Medicine* 7.279 (2015): 279ra40-279ra40, doi: 10.1126/scitranslmed.aaa4642; Guo, Jun, et al. *PLoS One* 10.3 (2015): e0114363, doi: 10.1371/journal.pone.0114363; Lheureux, Stéphanie, et al. *International Journal of Cancer* 136.5 (2015): E340-E350, doi: 10.1002/ijc.29104; Zoeller, Jason J., et al. *Cancer Research* 76.14_Supplement (2016): 4358-4358, doi: 10.1158/1538-7445.AM2016-4358; Weeden, Clare E., et al. *Oncogene* 37.32 (2018): 4475-4488, doi: 10.1038/s41388-018-0268-2; Lucantoni, Federico, et al. *Cell Death & Disease* 9.2 (2018): 1-13, doi: 10.1038/s41419-017-0039-y; Iavarone, Claudia, et al. *Molecular Cancer Therapeutics* 18.3 (2019): 642-655, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-18-0413; Fleury, Hubert, et al. *Nature Communications* 10.1 (2019): 2556, doi: 10.1038/s41467-019-10460-1; Lohard, Steven, et al. *Nature Communications* 11.1 (2020): 259, doi: 10.1038/s41467-019-13689-y; Bertino, Erin M., et al. *Clinical Cancer Research* 27.6 (2021): 1604-1611, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4084; Guo, Ting, et al. *Aging* 13.15 (2021): 19750, doi: 10.18632/aging.203386; Puglisi, Martina, et al. *Future Oncology* 17.21 (2021): 2747-2758, doi: 10.2217/fon-2021-0140; Harrison, Claire N., et al.

Journal of Clinical Oncology 40.15 (2022): 1671, doi: 10.1200/JCO.21.02188; Köhler, Jens, et al. *Molecular Cancer Therapeutics* 20.4 (2021): 641-654, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0531; Jaaks, Patricia, et al. *Nature* 603.7899 (2022): 166-173, doi: 10.1038/s41586-022-04437-2; Sobol, Benjamin, et al. *International Journal of Molecular Sciences* 23.14 (2022): 7850, doi: 10.3390/ijms23147850; Passamonti, *J Clin Oncol* 40, (2022) (suppl 16; abstr 7015), doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7015; Qin, *J Clin Oncol* 40, (2022) (suppl 16; abstr e20612), doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e20612; Potter, Danielle S., et al. *Cancer Research* 82.12_Supplement (2022): 3691-3691, doi: 10.1158/1538-7445.AM2022-3691; y Shebl, Bassem, et al. *Cancer Research* 82.12_Supplement (2022): 3888-3888, doi: 10.1158/1538-7445.AM2022-3888.

En la presente descripción, también se proporciona un método para tratar el cáncer, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita (a) un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (b) un agente terapéutico adicional, para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento del cáncer, en donde las cantidades del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el agente terapéutico adicional son juntos efectivos en el tratamiento del cáncer. En algunas modalidades, el método

comprende administrar (c) al menos un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Estos agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse con una o más dosis del compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o composición farmacéutica de este, como parte de las mismas o separadas formas de dosificación, mediante las mismas o diferentes vías de administración, y/o en los mismos o diferentes programas de administración de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar conocida por un experto en la técnica. En algunas modalidades, el compuesto proporcionado por la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el agente terapéutico adicional se administran simultáneamente como dosificaciones separadas. En algunas modalidades, el compuesto proporcionado por la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el agente terapéutico adicional se administran como dosis separadas secuencialmente en cualquier orden, en cantidades efectivas terapéuticamente en conjunto, p. ej., en dosis diarias o intermitentes. En algunas modalidades, el compuesto proporcionado por la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el agente terapéutico adicional se administran simultáneamente como una dosificación combinada.

En la presente descripción, también se proporciona (i) una combinación farmacéutica para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, que comprende (a) un compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (b) al menos un agente terapéutico adicional (p. ej., cualquiera de los agentes terapéuticos adicionales ilustrativos descritos en la presente descripción o conocidos en la técnica), para uso simultáneo, separado o secuencial para el tratamiento del cáncer, en donde las cantidades del compuesto proporcionado en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y del agente terapéutico adicional son juntos efectivos en el tratamiento del cáncer; (ii) una composición farmacéutica que comprende dicha combinación; (iii) el uso de dicha combinación para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer; y (iv) un envase o producto comercial que comprende tal combinación como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial; y a un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesita. En algunas modalidades, la combinación farmacéutica comprende (c) al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en la presente descripción, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a medidas terapéuticas o paliativas. Los resultados clínicos beneficiosos o

deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio total o parcial de los síntomas asociados con una enfermedad, trastorno o afección, disminución de la extensión de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, sin empeoramiento) de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado de la enfermedad (p. ej., uno o más síntomas de la enfermedad) y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento.

Como se usan en la presente descripción, los términos "sujeto", "individuo" o "paciente", se usan indistintamente y se refieren a cualquier animal, que incluyen mamíferos tales como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos, primates y seres humanos. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el sujeto ha experimentado y/o presentado al menos un síntoma de la enfermedad, el trastorno o la afección a tratar y/o prevenir.

En algunas modalidades, el sujeto es un sujeto pediátrico.

El término "sujeto pediátrico" como se usa en la presente, se refiere a un sujeto menor de 21 años al momento del diagnóstico o tratamiento. El término "pediátrico" puede

dividirse, además, en diversas subpoblaciones que incluyen: los neonatos (desde el nacimiento hasta el primer mes de vida); infantes (1 mes hasta dos años de edad); niños (dos años de edad hasta 12 años de edad); y adolescentes (12 años de edad hasta 21 años de edad (hasta, pero sin incluir, el cumpleaños vigésimo segundo)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson *Textbook of Pediatrics*, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. *Rudolph's Pediatrics*, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; y Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. En algunas modalidades, un sujeto pediátrico es desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida, desde los 29 días hasta menos de dos años, desde los dos años hasta menos de 12 años o desde los 12 años hasta los 21 años (hasta, pero no se incluye el vigésimo segundo cumpleaños). En algunas modalidades, un sujeto pediátrico es desde el nacimiento hasta los primeros 28 días de vida, desde los 29 días hasta menos de 1 año, desde un mes hasta menos de cuatro meses, desde los tres meses hasta menos de siete meses, desde los seis meses hasta menos de 1 año, desde 1 año hasta menos de 2 años, desde los 2 años hasta menos de 3 años, desde los 2 años hasta menos de 7 años, desde los 3 años hasta menos de 5 años, desde los 5 años hasta menos de 10 años, desde los 6 años hasta menos de 13 años, desde los 10 años

hasta menos de 15 años o desde los 15 años hasta menos de 22 años.

El término “prevenir” como se usa en la presente descripción significa retrasar la aparición, recidiva o propagación, total o parcial, de la enfermedad o condición como se describe en la presente descripción, o un síntoma de esta.

El término “agencia reguladora” se refiere a la agencia de un país que se encarga de aprobar el uso médico de agentes farmacéuticos con el país. Por ejemplo, un ejemplo no limitante de una agencia reguladora es la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos.

La frase “cantidad efectiva terapéuticamente” significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un sujeto que lo necesita, es suficiente para (i) tratar una enfermedad o trastorno, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, trastorno o afección particular, o (iii) retrasar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, trastorno o afección particular que se describe en la presente. La cantidad de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que corresponderá a tal cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la condición de la enfermedad y su gravedad, la identidad (p. ej., el

peso) del sujeto que necesita tratamiento, pero, no obstante, puede determinarse de forma rutinaria por un experto en la técnica.

La frase “cantidad efectiva” de un compuesto proporcionado en la presente descripción, como se usa en la presente descripción, significa una cantidad del compuesto que, cuando se administra a una célula, in vitro o in vivo, es suficiente para reducir la proliferación de la célula o para matar la célula. La cantidad de un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que corresponderá a tal cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular y la genética de la célula que se tratará, pero, no obstante, puede determinarse de forma rutinaria por un experto en la técnica.

Composiciones farmacéuticas y administración

General

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado por la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra como una composición farmacéutica que incluye el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente,

uno o más agentes terapéuticos adicionales descritos en la presente.

En algunas modalidades, los compuestos pueden administrarse en combinación con uno o más excipientes farmacéuticos convencionales. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d-α-tocoferol polietilenglicol 1000, surfactantes usados en formas de dosificación farmacéutica tales como Tweens, poloxámeros u otras matrices de administración polimérica similares, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, tris, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato disódico de hidrógeno, fosfato de hidrógeno potásico, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno y grasa lanar. Las ciclodextrinas tales como α-, β-, γ-ciclodextrina, o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, que incluyen 2- y 3-

hidroxipropil-β-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados también pueden usarse para potenciar la administración de los compuestos descritos en la presente. Pueden prepararse formas de dosificación o composiciones que contienen un compuesto descrito en la presente en el rango de 0,005 % a 100 %, en donde el resto es un excipiente no tóxico. Las composiciones contempladas pueden contener 0,001 %-100 % de un compuesto proporcionado en la presente descripción, en una modalidad 0,1-95 %, en otra modalidad 75-85 %, en una modalidad adicional 20-80 %. Los métodos reales para preparar tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, ver *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd Edition (Pharmaceutical Press, London, UK. 2012).

Vías de administración y componentes de composición

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de este, puede administrarse a un sujeto que lo necesita por cualquier vía de administración aceptada. Las vías de administración aceptables incluyen, pero no se limitan a, bucal, cutánea, endocervical, endosinusal, endotraqueal, enteral, epidural, intersticial, intraabdominal, intraarterial, intrabronquial, intrabursal, intracerebral,

intracisternal, intracoronario, intradérmico, intraductal, intraduodenal, intradural, intraepidérmica, intraesofágica, intragástrica, intragingival, intraileal, intralifática, intramedular, intrameníngea, intramuscular, intraovariana, intraperitoneal, intraprostática, intrapulmonar, intrasinal, intraespinal, intrasinovial, intratesticular, intratecal, intratubular, intratumoral, intrauterino, intravascular, intravenosa, intravítrea, nasal, nasogástrica, oral, parenteral, percutánea, peridural, rectal, respiratoria (inhalación), subcutánea, sublingual, submucosa, tópica, transdérmica, transmucosa, transtraqueal, ureteral, uretral y vaginal. En ciertas modalidades, una vía de administración preferida es la parenteral (p. ej., intratumoral).

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente, o una composición farmacéutica de este, puede administrarse por vía oral a un sujeto que lo necesita. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que los pacientes pueden preferir la dosificación oral (p. ej., vs. la dosificación IV) por conveniencia, percepción de eficacia y/o experiencia pasada.

Las composiciones se pueden formular para la administración parenteral, p. ej., formularse para inyección mediante vías intravenosa, intramuscular,

subcutánea o incluso intraperitoneal. Típicamente, tales composiciones se pueden preparar como inyectables, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas; también se pueden preparar formas sólidas adecuadas para usar en la preparación de soluciones o suspensiones mediante la adición de un líquido antes de la inyección; y las preparaciones también se pueden emulsionar. Los expertos en la técnica conocerán la preparación de tales formulaciones a la luz de la presente descripción.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles; formulaciones que incluyen aceite de sésamo, aceite de maní o propilenglicol acuoso; y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida al punto de que pueda inyectarse fácilmente. También debe ser estable en las condiciones de elaboración y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos, como bacterias y hongos.

El portador también puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares), mezclas adecuadas de estos, y aceites vegetales. La correcta fluidez se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento,

tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede lograr mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. Se puede lograr una absorción prolongada de las composiciones inyectables mediante el uso en las composiciones de agentes que retarden la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación de los compuestos activos en la cantidad necesaria en el solvente adecuado con diversos de los otros ingredientes mencionados anteriormente, según sea necesario, y la posterior esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son las técnicas de secado al vacío y liofilización, con las cuales se obtiene un polvo del ingrediente activo, más cualquier

ingrediente deseado adicional de una solución filtrada previamente de manera estéril de este.

Las inyecciones intratumorales se analizan, p. ej., en Lammers, et al., “Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems” *Neoplasia*. **2006**, *10*, 788–795, doi: 10.1593/neo.06436.

Los excipientes farmacológicamente aceptables que pueden usarse en la composición rectal como un gel, crema, enema o supositorio rectal incluyen, pero no se limitan a, uno cualquiera o más de glicéridos de manteca de cacao, polímeros sintéticos tales como la polivinilpirrolidona, PEG (como pomadas de PEG), glicerina, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, poloxámeros, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol vaselina, lanolina anhidra, aceite de hígado de tiburón, sacarinato de sodio, mentol, aceite de almendra dulce, sorbitol, benzoato de sodio, SBN de anóxido, aceite esencial de vainilla, aerosol, parabenos en fenoxietanol, metil p-oxibenzoato de sodio, propil p-oxibenzoato de sodio, dietilamina, carbómeros, carbopol, metiloxibenzoato, macrogol cetoestearil éter, cocoilcaprilocaprato, alcohol isopropílico, propilenglicol, parafina líquida, goma xantana, carboxi-metabisulfito, edetato de sodio, benzoato de sodio, metabisulfito de potasio, extracto de semilla de

pomelo, metil sulfonil metano (MSM), ácido láctico, glicina, vitaminas, tales como vitamina A y E, y acetato de potasio.

En ciertas modalidades, pueden prepararse supositorios al mezclar el compuesto descrito en la presente con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto y liberan el compuesto activo. En otras modalidades, las composiciones para la administración rectal se encuentran en la forma de un enema.

En otras modalidades, los compuestos descritos en la presente o una composición farmacéutica de estos son adecuados para la administración local al tracto digestivo o GI mediante administración oral (p. ej., formas de dosificación sólidas o líquidas).

Las formas de dosis sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto se mezcla con uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) agentes de relleno o extensores, tales como almidón, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina,

polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia, c) humectantes, tales como glicerol, d) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la solución, tales como parafina, f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonítica, e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de estos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosis también puede comprender agentes amortiguadores. También se pueden usar composiciones sólidas de un tipo similar como agentes de relleno en cápsulas de gelatina con relleno blando y duro mediante el uso de excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

En una modalidad, las composiciones tomarán la forma de una forma de dosificación unitaria tal como una píldora o tableta y, por lo tanto, la composición puede contener, junto con un compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, proporcionada en la presente descripción, un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico o lo similar; un lubricante tal como

estearato de magnesio o lo similar; y un aglutinante tal como almidón, goma arábiga, polivinilpirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o lo similar. En otra forma de dosificación sólida, un polvo, marume, solución o suspensión (p. ej., en carbonato de propileno, aceites vegetales, PEG, poloxámero 124 o triglicéridos) se encapsula en una cápsula (cápsula a base de gelatina o celulosa). También se contemplan formas de dosificación unitarias en las que uno o más compuestos proporcionados en la presente o agentes activos adicionales están separados físicamente; *p. ej.*, cápsulas con gránulos (o tabletas en una cápsula) de cada fármaco; tabletas de dos capas; cápsulas de gel de dos compartimentos, etc. También se contemplan formas de dosificación oral con recubrimiento entérico o de liberación retardada.

Otros compuestos aceptables desde el punto de vista fisiológico incluyen agentes humectantes, agentes emulgentes, agentes dispersantes o conservantes que son particularmente útiles para prevenir el crecimiento o la acción de microorganismos. Se conocen diversos conservantes y estos incluyen, por ejemplo, fenol y ácido ascórbico.

En ciertas modalidades, los excipientes son estériles y se encuentran generalmente libres de materia no deseada. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización conocidas y convencionales. En el caso de diversos excipientes de forma

de dosis oral, tales como comprimidos y cápsulas, no se requiere esterilidad. El estándar USP/NF suele ser suficiente.

En ciertas modalidades, las formas de dosificación oral sólidas pueden incluir además uno o más componentes que predisponen química y/o estructuralmente la composición para la administración de los compuestos al estómago o el GI inferior; p. ej., el colon ascendente y/o el colon transverso y/o el colon distal y/o el intestino delgado. Las técnicas de formulación ilustrativas se describen en, p. ej., Filipski, K.J., et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry,* **2013**, *13,* 776-802, doi: 10.2174/1568026611313070002.

Los ejemplos incluyen técnicas dirigidas al tracto GI superior, p. ej., píldora acordeón (Intec Pharma), cápsulas flotantes, y materiales capaces de adherirse a las paredes mucosas.

Otros ejemplos incluyen técnicas que se dirigen al tracto GI inferior. Para el direccionamiento a diversas regiones del tracto intestinal, se encuentran disponibles varios excipientes y recubrimientos entéricos/sensibles al pH. Estos materiales son por lo general polímeros que están diseñados para disolverse o erosionarse en rangos de pH específicos, seleccionados en función de la región GI en donde se desea liberar el fármaco. Estos materiales también cumplen la función de proteger a los fármacos lábiles al

ácido del fluido gástrico o limitar la exposición en los casos en los que el ingrediente activo pueda generar irritación en el tracto GI superior (por ejemplo, serie de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, Coateric (acetato ftalato de polivinilo), acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, serie de Eudragit (copolímeros de ácido metacrílico-metilmetacrilato) y Marcoat). Otras técnicas incluyen formas de dosificación que responden a la flora local en el tracto GI, cápsula de administración en colon controlada por presión y Pulsincap.

Las composiciones oculares pueden incluir, sin limitación, uno o más de cualquiera de los siguientes: viscogénicos (p. ej., carboximetilcelulosa, glicerina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol); Estabilizadores (p. ej., Pluronic (copolímeros tribloque), ciclodextrinas); Conservantes (p. ej., cloruro de benzalconio, ETDA, SofZia (ácido bórico, propilenglicol, sorbitol y cloruro de zinc); Alcon Laboratories, Inc.), Purite (complejo de oxicloro estabilizado; Allergan, Inc.)).

Las composiciones tópicas pueden incluir pomadas y cremas. Las pomadas son preparaciones semisólidas que por lo general son a base de petrolato u otros derivados del petróleo. Las cremas que contienen el agente activo seleccionado son por lo general emulsiones semisólidas o líquidas viscosas, a menudo aceite en agua o agua en aceite.

Las bases cremosas son típicamente lavables con agua, y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa, también denominada a veces fase "interna", generalmente comprende de vaselina y un alcohol graso tal como el alcohol cetílico o estearílico; la fase acuosa normalmente, aunque no necesariamente, excede en volumen a la fase oleosa, y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación en crema es generalmente un surfactante no iónico, aniónico, catiónico o anfótero. Como sucede con otros portadores o vehículos, una base en pomada debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante.

En cualquiera de las modalidades anteriores, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden incluir uno o más de los siguientes: lípidos, vesículas multilamerales reticuladas interbicapa, poli(ácido D,L-láctico-co-glicólico) [PLGA] biodegradable o nanopartículas o micropartículas basadas en polianhídrido y bicapas lipídicas soportadas por partículas nanoporosas.

Dosificación

Las dosis pueden variar dependiendo de las necesidades del paciente, la gravedad de la condición que se trata y el compuesto particular que se usa. La determinación de la dosis adecuada para una situación particular se puede determinar por un experto en la técnica

médica. La dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones a lo largo del día o mediante medios que proporcionen administración continua.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se administran en una dosis de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg (p. ej., de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg; de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,1 mg/kg; de aproximadamente 0. 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg; de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg).

Regímenes

Las dosis anteriores pueden administrarse a diario (por ejemplo, como una dosis única o como dos o más dosis divididas) o no a diario (por ejemplo, día por medio, cada dos días, cada tres días, una vez a la semana, dos veces a la semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes).

En algunas modalidades, el período de administración de un compuesto descrito en la presente dura 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, o más. En una modalidad adicional, un período durante el cual se detiene la administración dura 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, o más. En una modalidad, un compuesto proporcionado en la presente se administra a un individuo durante un período de tiempo seguido de un período de tiempo separado (p. ej., descanso farmacológico). En otra modalidad, un compuesto

proporcionado en la presente se administra durante un primer período y un segundo período seguido del primer período, con la administración detenida durante el segundo período (p. ej., descanso farmacológico), seguido de un tercer período donde se inicia la administración del compuesto proporcionado en la presente y después un cuarto período seguido del tercer período donde se detiene la administración (p. ej., descanso farmacológico). En un aspecto de esta modalidad, el período de administración de un compuesto proporcionado en la presente seguido de un período donde se detiene la administración (p. ej., descanso farmacológico) se repite durante un período determinado o indeterminado de tiempo. En una modalidad adicional, un período de administración dura 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, o más. En una modalidad adicional, un período durante el cual se detiene la administración (p. ej., descanso farmacológico) dura 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses,

7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, o más.

El término “aceptable” con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa en la presente, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se trata.

“API” se refiere a un ingrediente farmacéutico activo.

El término “excipiente” o “excipiente farmacéuticamente aceptable” significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno, diluyente, portador, solvente o material encapsulante líquido o sólido. En una modalidad, cada componente es “farmacéuticamente aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y adecuado para usar en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin provocar toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad excesiva, u otros problemas o complicaciones, en proporción con una relación riesgo/beneficio razonable. *Ver, p. ej., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.*; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.*; Rowe *et al.*, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical

Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.*; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.*; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

El término “sal farmacéuticamente aceptable ” se refiere a una formulación de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En ciertos casos, se obtienen sales farmacéuticamente aceptables al hacer reaccionar un compuesto descrito en la presente con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y lo similar. En algunos casos, se obtienen sales farmacéuticamente aceptables al hacer reaccionar un compuesto que tiene el grupo ácido descrito en la presente con una base para formar una sal, tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o de magnesio, una sal de bases orgánicas tal como diciclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y lo similar, o mediante otros métodos determinados anteriormente. El término “sales farmacéuticamente aceptables” no se limita específicamente

en la medida en que se pueda usar en medicamentos. Los ejemplos de una sal que los compuestos descritos en la presente forman con una base incluyen los siguientes: sales de esta con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio; sales de estos con bases orgánicas tales como metilamina, etilamina y etanolamina; sales de estos con aminoácidos básicos tales como lisina y ornitina; y sal de amonio. Las sales pueden ser sales de adición ácida, que se ejemplifican específicamente mediante sales de adición ácida con lo siguiente: ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico: ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, y ácido etanosulfónico; aminoácidos ácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico.

En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal aniónica seleccionada del grupo que consiste en: una sal de mesilato, una sal de besilato, una sal de acetato, una sal de bencenosulfonato, una sal de benzoato, una sal de bicarbonato, una sal de bitartrato, una sal de bromuro, una sal de edetato de calcio, una sal de camsilato, una sal de carbonato, una sal de cloruro, una sal de citrato, una sal de dihidrocloruro, una sal de

edetato, una sal de edisilato, una sal de estolato, una sal de esilato, una sal de fumarato, una sal de gluceptato, una sal de gluconato, una sal de glucuronato, una sal de glutamato, una sal de glicolilarsanilato, una sal de hexilresorcinol, una sal de hidramina, una sal de hidrobromuro, una sal de hidrocloruro, una sal de hidroxinaftoato, una sal de yoduro, una sal de isetionato, una sal de lactato, una sal de lactobionato, una sal de malato, una sal de maleato, una sal de mandelato, una sal de mesilato, una sal de metilbromuro, una sal de metilnitrato, una sal de metilsulfato, una sal de mucato, una sal de napsilato, una sal de nitrato, una sal de pamoato (embonato), una sal de pantotenato, una sal de fosfato/difosfato, una sal de poligalacturonato, una sal de salicilato, una sal de estearato, una sal de subacetato, una sal de succinato, una sal de sulfato, una sal de oleato, una sal de tanato, una sal de tartrato, una sal de teoclato y una sal de trietioduro.

En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de catión seleccionada del grupo que consiste en: una sal de benzatina, una sal de cloroprocaína, una sal de colina, una sal de trometamina, una sal de dietanolamina, una sal de etilendiamina, una sal de meglumina, una sal de procaína, una sal de aluminio, una sal de calcio, una sal de litio, una sal de magnesio, una sal de potasio, una sal de sodio y una sal de zinc.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables también incluyen aquellos descritos en, p. ej., Berge, Stephen M., Lyle D. Bighley, y Donald C. Monkhouse. "Pharmaceutical salts." *Journal of pharmaceutical sciences* 66.1 (1977): 1-19 doi: 10.1002/jps.2600660104, Bharate, Sonali S. "Recent developments in pharmaceutical salts: FDA approvals from 2015 to 2019." *Drug Discovery Today* 26.2 (2021): 384-398 doi: 10.1016/j.drudis.2020.11.016, and Bharate, Sonali S. "Modulation of biopharmaceutical properties of drugs using sulfonate counterions: A critical analysis of FDA-approved pharmaceutical salts." *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 66 (2021): 102913 doi: 10.1016/j.jddst.2021.102913.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en la presente con otros componentes químicos (denominados "excipientes" colectivamente en la presente), tales como portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión y/o agentes espesantes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un sujeto. Existen múltiples técnicas de administración de un compuesto en la técnica que incluyen, entre otras: administración rectal, oral, intravenosa, por aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

Tal como se usa en la presente descripción, “reaccionar” se refiere a poner una porción química en contacto físico con una o más porciones químicas adicionales (reactantes, reactivos, catalizadores, etc.) en condiciones apropiadas (p. ej., temperatura apropiada, disolvente apropiado, atmósfera de reacción apropiada, etc.) para facilitar una o más transformaciones químicas que conducen al (los) producto (s) como se describe en la presente descripción.

Preparación del compuesto

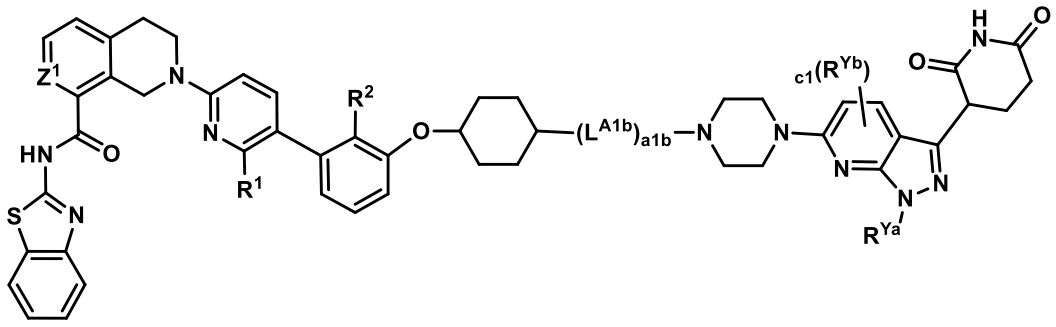
Los compuestos descritos en la presente pueden prepararse de diversas maneras mediante el uso de materiales de partida disponibles comercialmente, compuestos conocidos en la bibliografía o a partir de intermedios fácilmente preparados, empleando métodos y procedimientos sintéticos estándar conocidos por los expertos en la técnica o a la luz de las enseñanzas en la presente.

Los métodos y procedimientos sintéticos estándar para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales pueden obtenerse de la literatura científica relevante o de libros de texto estándar en el campo. Aunque no se limitan a una cualquiera o varias fuentes, los textos clásicos tales como R. Larock, Comprehensive Organic

Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; and Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999, son libros de texto de referencia útiles y reconocidos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica. Las siguientes descripciones de métodos sintéticos están diseñadas para ilustrar, pero no para limitar, los procedimientos generales para la preparación de los compuestos de la presente descripción.

Los procesos sintéticos descritos en la presente pueden tolerar una amplia variedad de grupos funcionales; por lo tanto, se pueden usar diversos materiales de partida sustituidos. Los procesos generalmente proporcionan el compuesto final deseado al final o cerca del final del proceso general, aunque puede ser deseable en ciertos casos convertir adicionalmente el compuesto en una sal farmacéuticamente aceptable de este.

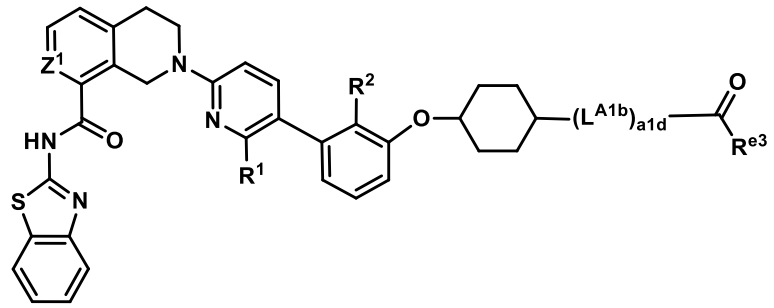
En la presente descripción se proporcionan métodos para preparar un compuesto de la Fórmula (**I-d1**):



Fórmula (**I-d1**)

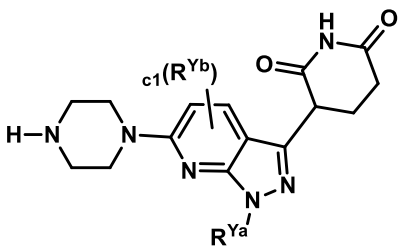
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (**SI-d1**):



Fórmula (**SI-d1**)

o una sal de este, con un compuesto de la Fórmula (**SII-d1**):



Fórmula (**SII-d1**)

o una sal de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(O)OH;

(b) C(O)Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$; y

(c) C(O)-(alquileno C_{0-3})-fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$; $\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

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

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -alcoxi C_{1-6}, -haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

a1b es 2, 3, o 4;

a1d es 2 o 3;

$\mathbf{R^{e3}}$ es -H o $\mathbf{R^L}$;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

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

c1 es 0, 1, o 2;

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

(a) halo;

(b) CN;

(c) -OH;

(d) oxo;

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

(f) $-N\mathbf{R^dR^e}$;

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

(h) $C(=O)$alquilo OC_{1-6};

(i) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

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

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

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

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

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

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

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

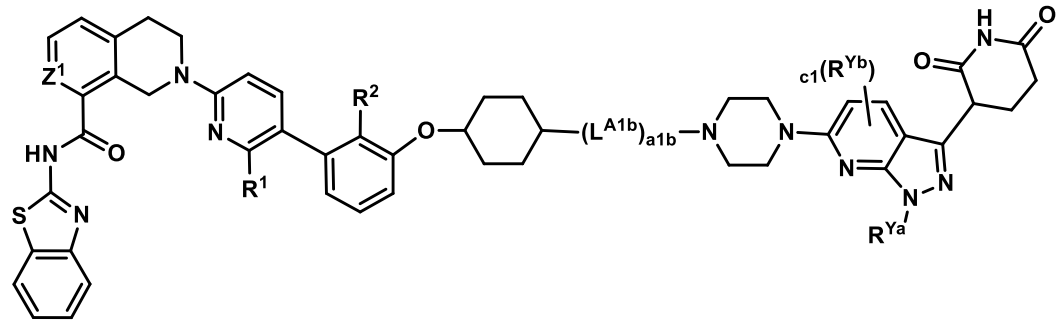
En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-d1**), $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{L^{A1b}}$, $\mathbf{L^{A1}}$, **a1b**, **a1d**, $\mathbf{R^{e3}}$, $\mathbf{R^L}$, **c1**, $\mathbf{R^{Ya}}$, $\mathbf{R^{Yb}}$, $\mathbf{R^a}$, $\mathbf{R^c}$, $\mathbf{R^d}$, $\mathbf{R^e}$, $\mathbf{R^f}$, y $\mathbf{R^h}$ son cada uno como se define en la presente descripción.

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-d1**), $\mathbf{R^2}$ es $-CF_3$.

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-d1**), R^{e3} es -H.

En algunas modalidades de los métodos para preparar un compuesto de la Fórmula (**I-d1**), o una sal de este, los métodos comprenden hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (**SI-d1**), o una sal de este, con un compuesto de la Fórmula (**SII-d1**), o una sal de este, en presencia de un agente reductor (p. ej., un agente reductor basado en hidruro tal como $NaBH_4$, $NaBH_3CN$, o $NaBH(OAc)_3$).

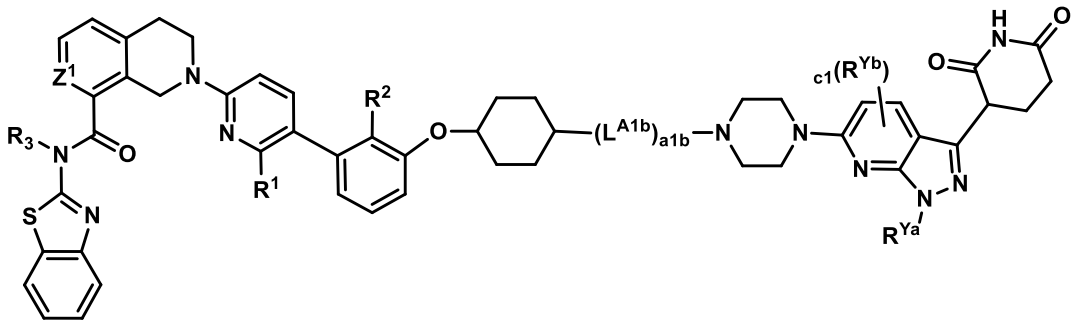
También se proporcionan en la presente descripción métodos para preparar un compuesto de la Fórmula (**I-d1**):



Fórmula (**I-d1**)

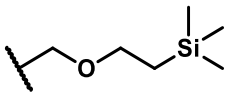
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (**SI-d2**):



Fórmula (**SI-d2**)

o una sal de este, con una fuente de fluoruro (p. ej., CsF) o un ácido (p. ej., TFA), en donde:

R^3 es  ;

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(O)OH;

(b) C(O)Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c**; y

(c) C(O)-(alquileno C_{0-3})-fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 **R^a**;

R^2 es CH_3 o CF_3;

cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente;

cada **L^{A1}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-CH_2-$, $-CHR^L-$, y $-C(R^L)_2-$, en donde:

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -alcoxi C_{1-6}, -haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

a1b es 2, 3, o 4;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

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

c1 es 0, 1, o 2;

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

(a) halo;

(b) CN;

(c) -OH;

(d) oxo;

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

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

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

(h) C(=O)alquilo OC_{1-6};

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

(j) S(O)$_{0-2}$(alquilo C$_{1-6}$);

(k) S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C$_{1-6}$); y

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

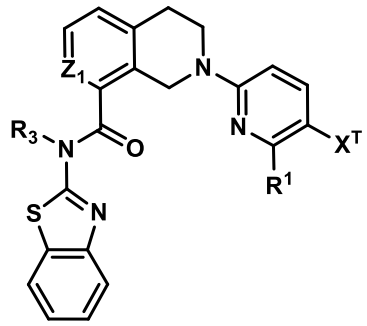
cada **R^c** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, -OH, alcoxi -C$_{1-6}$, haloalcoxi C$_{1-6}$,-N**R^{d}R^e**, C(=O)alquilo C$_{1-6}$, C(=O)alquilo OC$_{1-6}$, C(=O)N(**R^f**)$_2$, S(O)$_{0-2}$(alquilo C$_{1-6}$), y S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C$_{1-6}$);

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

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

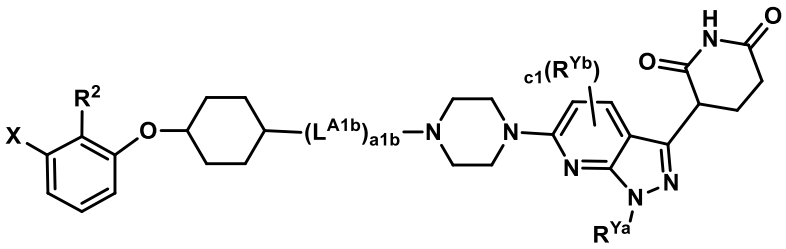
cada **R^h** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, -OH, -(alquileno C$_{0-3}$)-alcoxi C$_{1-6}$, -(alquileno C$_{0-3}$)-haloalcoxi C$_{1-6}$, -(alquileno C$_{0-3}$)-NH$_2$, -(alquileno C$_{0-3}$)-N(H)(alquilo C$_{1-3}$), y -(alquileno C$_{0-3}$)-N(alquilo C$_{1-3}$)$_2$.

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**SI-d2**) o una sal de este, comprende preparar un compuesto de la Fórmula (**SI-d2**), o una sal de este, haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (**SI-d2-a**):



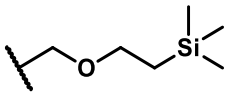
Fórmula (**SI-d2-a**)

o una sal de este, con un compuesto de la Fórmula (**SI-d2-b**):



Fórmula (**SI-d2-b**)

o una sal de este, en la presencia de un catalizador metálico (p. ej., un catalizador de paladio tal como cataCXium A Pd G_3), en donde:

$\mathbf{R^3}$ es  ;

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(O)OH;

(b) C(O)Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$; y

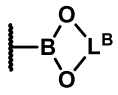
(c) C(O)-(alquileno C_{0-3})-fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$;

$\mathbf{X^T}$ y $\mathbf{X}$ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo;

$-B(OH)_2$;

$-BF_3^-$;

$-B(O\mathbf{R^T})_2$, en donde cada $\mathbf{R^T}$ es independientemente alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$; y

 , en donde $\mathbf{L^B}$ es alquileno C_{2-6} opcionalmente sustituido con 1-4 $\mathbf{R^a}$;

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

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

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -alcoxi C_{1-6}, -haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

a1b es 2, 3, o 4;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

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

c1 es 0, 1, o 2;

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

(a) halo;

(b) CN;

(c) -OH;

(d) oxo;

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

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

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

(h) $C(=O)$alquilo OC_{1-6};

(i) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

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

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

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

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

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

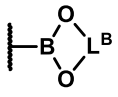
cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$; y

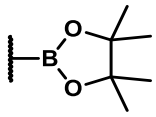
cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, -OH, -(alquileno C_{0-3})-alcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-}

$_3$)-haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-NH_2, -(alquileno C_{0-3})-N(H)(alquilo C_{1-3}), y -(alquileno C_{0-3})-N(alquilo C_{1-3})$_2$.

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**SI-d1**), $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{X^T}$, **X**, $\mathbf{R^T}$, $\mathbf{L^B}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{L^{A1b}}$, $\mathbf{L^{A1}}$, **a1b**, $\mathbf{R^L}$, **c1**, $\mathbf{R^{Ya}}$, $\mathbf{R^{Yb}}$, $\mathbf{R^a}$, $\mathbf{R^c}$, $\mathbf{R^d}$, $\mathbf{R^e}$, $\mathbf{R^f}$, y $\mathbf{R^h}$ son cada uno como se define en la presente descripción.

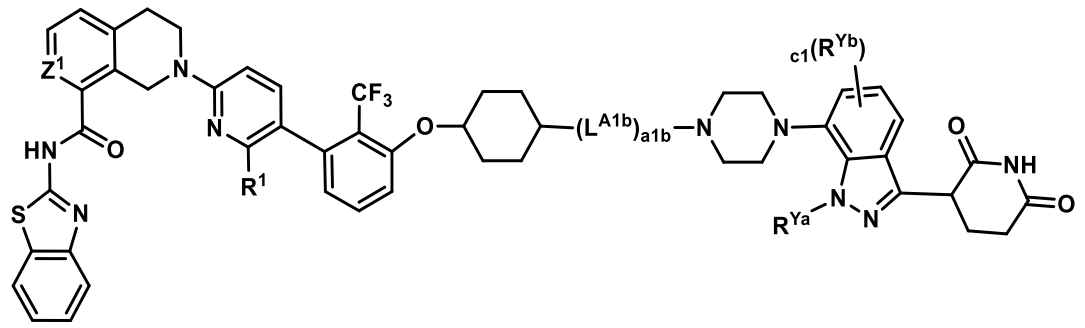
En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**SI-d2**), **X** es halo (p. ej., Br).

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**SI-d2**), $\mathbf{X^T}$ es  , en donde $\mathbf{L^B}$ es un alquileno C_{2-6} opcionalmente sustituido con 1-4 $\mathbf{R^a}$ (p. ej., $\mathbf{R^a}$ es alquilo C_{1-6}).

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**SI-d2**), $\mathbf{X^T}$ es  .

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**SI-d2**), $\mathbf{R^2}$ es CF_3.

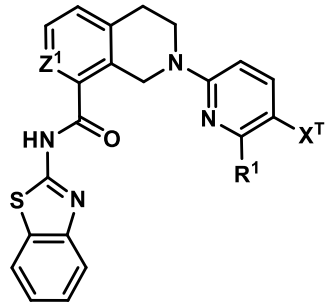
También se proporcionan en la presente descripción métodos para preparar un compuesto de la Fórmula (**I-e1-a**):



Fórmula (**I-e1-a**)

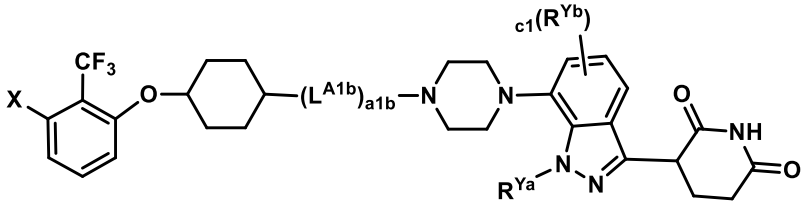
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (**SI-e1-a**):



Fórmula (**SI-e1-a**)

o una sal de este, con un compuesto de la Fórmula (**SII-e1-a**):



Fórmula (**SII-e1-a**)

o una sal de este, en la presencia de un catalizador metálico (p. ej., un catalizador de paladio tal como cataCXium A Pd G_3), en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(O)OH;

(b) C(O)Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$; y

(c) C(O)-(alquileno C_{0-3})-fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$;

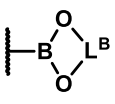
$\mathbf{X^T}$ y **X** se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en:

halo;

$-B(OH)_2$;

$-BF_3^-$;

$-B(O\mathbf{R^T})_2$, en donde cada $\mathbf{R^T}$ es independientemente alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$; y



, en donde $\mathbf{L^B}$ es alquileno C_{2-6} opcionalmente sustituido con 1-4 $\mathbf{R^a}$;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

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

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -alcoxi C_{1-6}, -haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

a1b es 2, 3, o 4;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

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

c1 es 0, 1, o 2;

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

(a) halo;

(b) CN;

(c) -OH;

(d) oxo;

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

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

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

(h) $C(=O)$alquilo OC_{1-6};

(i) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

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

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

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

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

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

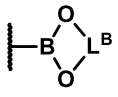
cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$; y

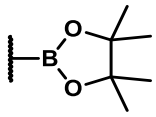
cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, -OH, -(alquileno C_{0-3})-alcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-}

$_3$)-haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-NH_2, -(alquileno C_{0-3})-N(H)(alquilo C_{1-3}), y -(alquileno C_{0-3})-N(alquilo C_{1-3})$_2$.

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-e1-a**), $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{X^T}$, **X**, $\mathbf{R^T}$, $\mathbf{L^B}$, $\mathbf{L^{A1b}}$, $\mathbf{L^{A1}}$, **a1b**, $\mathbf{R^L}$, **c1**, $\mathbf{R^{Ya}}$, $\mathbf{R^{Yb}}$, $\mathbf{R^a}$, $\mathbf{R^c}$, $\mathbf{R^d}$, $\mathbf{R^e}$, $\mathbf{R^f}$, y $\mathbf{R^h}$ son cada uno como se define en la presente descripción.

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-e1-a**), **X** es halo (p. ej., Br).

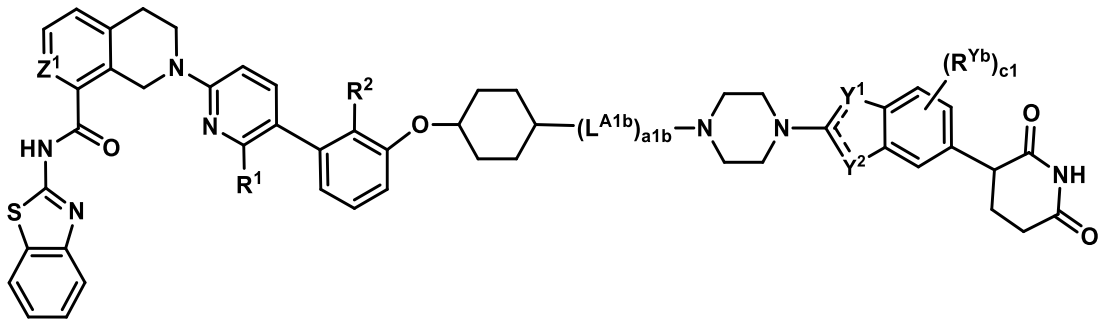
En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-e1-a**), $\mathbf{X^T}$ es  , en donde $\mathbf{L^B}$ es alquileno C_{2-6} opcionalmente sustituido con 1-4 $\mathbf{R^a}$ (p. ej., alquilo C_{1-6}).

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-e1-a**), $\mathbf{X^T}$ es  .

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-e1-a**), un $\mathbf{L^{A1b}}$ es -C$\mathbf{R^L}$- (p. ej., -CHMe-) y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es -CH_2-.

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-e1-a**), cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es -CH_2-.

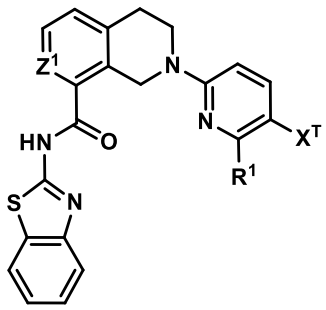
También se proporcionan en la presente descripción métodos para preparar un compuesto de la Fórmula (**I-f1**):



Fórmula (**I-f1**)

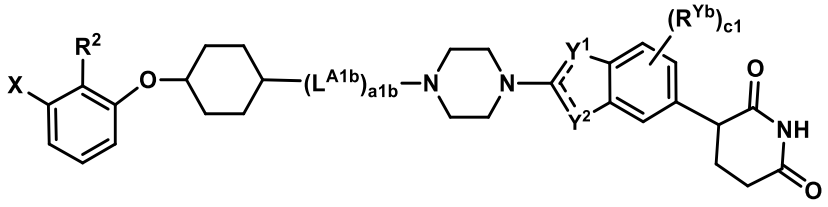
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (**SI-f1**):



Fórmula (**SI-f1**)

o una sal de este, con un compuesto de la Fórmula (**SII-f1**):



Fórmula (**SII-f1**)

o una sal de este, en la presencia de un catalizador metálico (p. ej., un catalizador de paladio tal como cataCXium A Pd G_3), en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(O)OH;

(b) C(O)Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c**; y

(c) C(O)-(alquileno C_{0-3})-fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 **R^a**;

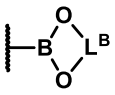
X^T y **X** se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en:

halo;

$-B(OH)_2$;

$-BF_3^-$;

$-B(OR^T)_2$, en donde cada **R^T** es independientemente alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c**; y



, en donde $\mathbf{L^B}$ es alquileno C_{2-6} opcionalmente sustituido con 1-4 $\mathbf{R^a}$;

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

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

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -alcoxi C_{1-6}, -haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

a1b es 2, 3, o 4;

uno de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ es N, el otro de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ se selecciona del grupo que consiste en O y $N(\mathbf{R^{Ya}})$, en donde $\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

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

c1 es 0, 1, o 2;

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

(a) halo;

(b) CN;

(c) -OH;

(d) oxo;

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

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

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

(h) C(=O)alquilo OC_{1-6};

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

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

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

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

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

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

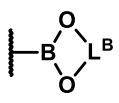
$_2$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

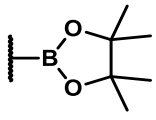
cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$; y

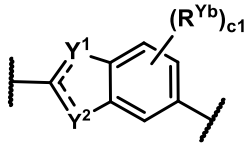
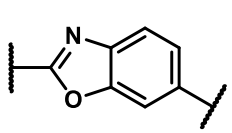
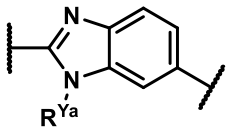
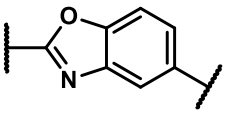
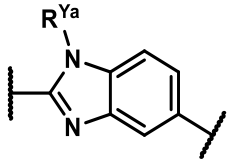
cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, -OH, -(alquileno C_{0-3})-alcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-NH_2, -(alquileno C_{0-3})-N(H)(alquilo C_{1-3}), y -(alquileno C_{0-3})-N(alquilo C_{1-3})$_2$.

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-f1**), $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{X^T}$, **X**, $\mathbf{R^T}$, $\mathbf{L^B}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{L^{A1b}}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{L^{A1}}$, **a1b**, $\mathbf{R^L}$, $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, **c1**, $\mathbf{R^{Ya}}$, $\mathbf{R^{Yb}}$, $\mathbf{R^a}$, $\mathbf{R^c}$, $\mathbf{R^d}$, $\mathbf{R^e}$, $\mathbf{R^f}$, y $\mathbf{R^h}$ son cada uno como se define en la presente descripción.

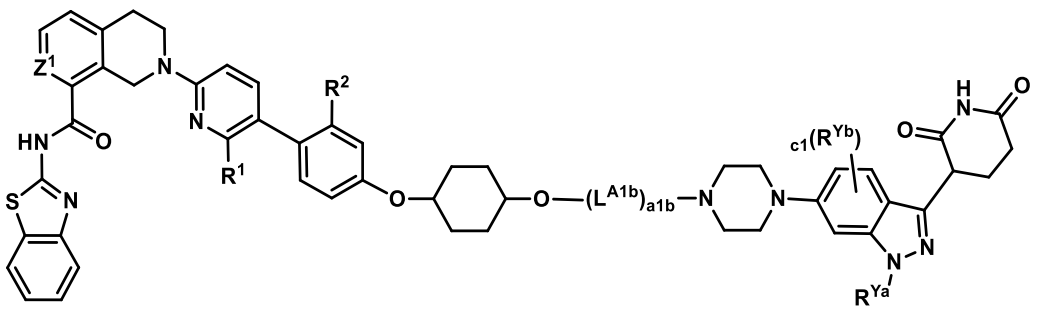
En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-f1**), **X** es halo (p. ej., Br).

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-f1**), $\mathbf{X^T}$ es  , en donde $\mathbf{L^B}$ es un alquileno C_{2-6} opcionalmente sustituido con 1-4 $\mathbf{R^a}$ p. ej., $\mathbf{R^a}$ es alquilo C_{1-6}).

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-f1**), $\mathbf{X^T}$ es  .

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-f1**), la  entidad se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  , y  (p. ej., $\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} tal como metilo).

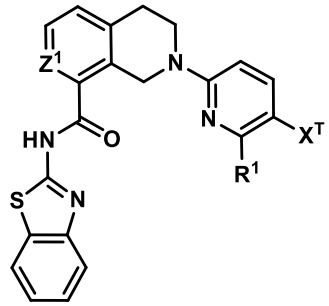
También se proporcionan en la presente descripción métodos para preparar un compuesto de la Fórmula (**I-c4**):



Fórmula (**I-c4**)

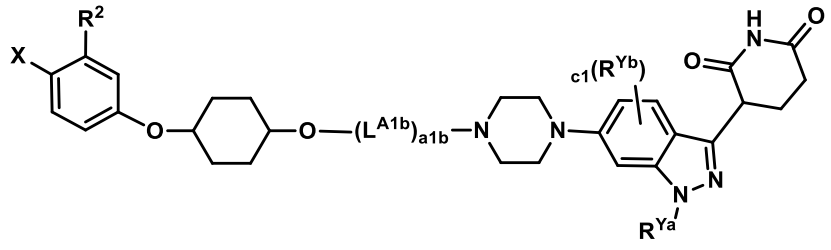
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (**SI-c4**):



Fórmula (**SI-c4**)

o una sal de este, con un compuesto de la Fórmula (**SII-c4**):



Fórmula (**SII-c4**)

o una sal de este, en la presencia de un catalizador metálico (p. ej., un catalizador de paladio tal como cataCXium A Pd G_3), en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(O)OH;

(b) C(O)Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$; y

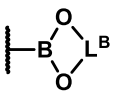
(c) C(O)-(alquileno C_{0-3})-fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$;

$\mathbf{X^T}$ y $\mathbf{X}$ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo;

$-B(OH)_2$;

$-BF_3^-$;

$-B(O\mathbf{R^T})_2$, en donde cada $\mathbf{R^T}$ es independientemente alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$; y



, en donde $\mathbf{L^B}$ es alquileno C_{2-6} opcionalmente sustituido con 1-4 $\mathbf{R^a}$;

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

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

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -alcoxi C_{1-6}, -haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-

(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

a1b es 2, 3, o 4;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

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

c1 es 0, 1, o 2;

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

(a) halo;

(b) CN;

(c) -OH;

(d) oxo;

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

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

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

(h) $C(=O)$alquilo OC_{1-6};

(i) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

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

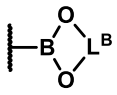
(k) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}); y

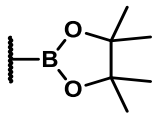
(l) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, o alquinilo C_{2-6}, cada uno opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$; cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, -OH, alcoxi $-C_{1-6}$, haloalcoxi C_{1-6},$-N\mathbf{R^dR^e}$, C(=O)alquilo C_{1-6}, C(=O)alquilo OC_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), y $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}); cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O)alquilo C_{1-6}, C(=O)haloalquilo C_{1-6}, C(=O)Oalquilo C_{1-6}, C(=O)Ohaloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$; cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$; y cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, -OH, -(alquileno C_{0-3})-alcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-NH_2, -(alquileno C_{0-3})-N(H)(alquilo C_{1-3}), y -(alquileno C_{0-3})-N(alquilo C_{1-3})$_2$.

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-c4**), $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{X^T}$, **X**, $\mathbf{R^T}$, $\mathbf{L^B}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{L^{A1b}}$, $\mathbf{L^{A1}}$, **a1b**, $\mathbf{R^L}$, **c1**, $\mathbf{R^{Ya}}$, $\mathbf{R^{Yb}}$, $\mathbf{R^a}$, $\mathbf{R^c}$, $\mathbf{R^d}$,

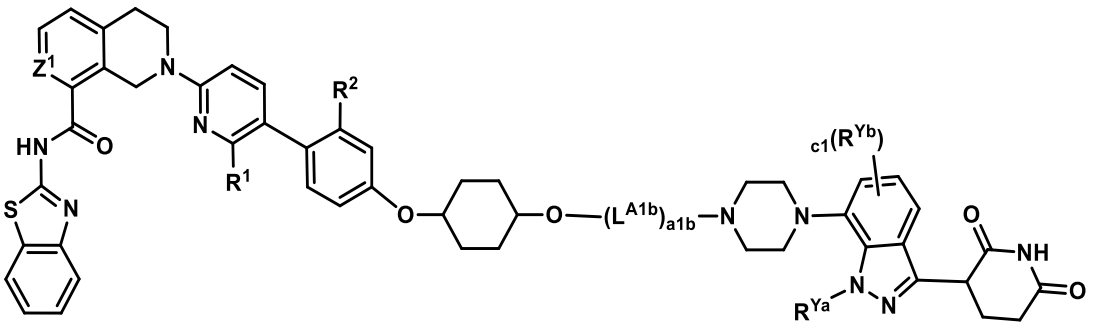
$\mathbf{R^e}$, $\mathbf{R^f}$, y $\mathbf{R^h}$ son cada uno como se define en la presente descripción.

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-c4**), **X** es halo (p. ej., Br).

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-c4**), $\mathbf{X^T}$ es  , en donde $\mathbf{L^B}$ es un alquileno C_{2-6} opcionalmente sustituido con 1-4 $\mathbf{R^a}$ (por ejemplo, $\mathbf{R^a}$ es alquilo C_{1-6}).

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-c4**), $\mathbf{X^T}$ es  .

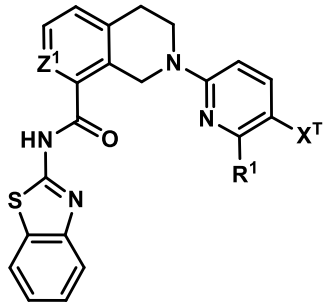
También se proporcionan en la presente descripción métodos para preparar un compuesto de la Fórmula (**I-e4**):



Fórmula (**I-e4**)

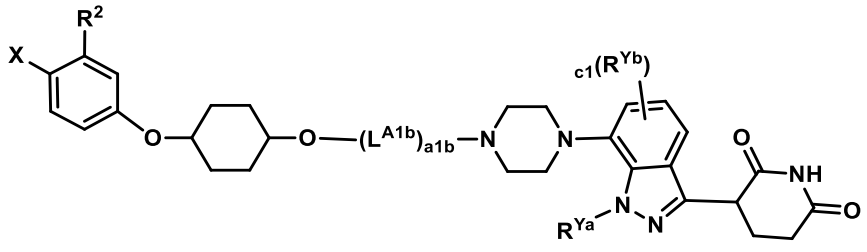
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (**SI-e4**):



Fórmula (**SI-e4**)

o una sal de este, con un compuesto de la Fórmula (**SII-e4**):



Fórmula (**SII-e4**)

o una sal de este, en presencia de un catalizador metálico (p. ej., catalizador de paladio tal como cataCXium A Pd G_3), en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(O)OH;

(b) C(O)Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$; y

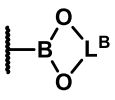
(c) C(O)-(alquileno C_{0-3})-fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$;

$\mathbf{X^T}$ y $\mathbf{X}$ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo;

$-B(OH)_2$;

$-BF_3^-$;

$-B(O\mathbf{R^T})_2$, en donde cada $\mathbf{R^T}$ es independientemente alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$; y



, en donde $\mathbf{L^B}$ es alquileno C_{2-6} opcionalmente sustituido con 1-4 $\mathbf{R^a}$;

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

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

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -alcoxi C_{1-6}, -haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-

(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

a1b es 2, 3, o 4;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

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

c1 es 0, 1, o 2;

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

(a) halo;

(b) CN;

(c) -OH;

(d) oxo;

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

(f) $-N\mathbf{R^dR^e}$;

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

(h) $C(=O)$alquilo OC_{1-6};

(i) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

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

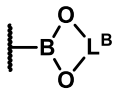
(k) $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}); y

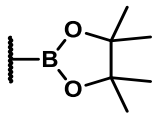
(l) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, o alquinilo C_{2-6}, cada uno opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$; cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, -OH, alcoxi $-C_{1-6}$, haloalcoxi C_{1-6},$-N\mathbf{R^dR^e}$, C(=O)alquilo C_{1-6}, C(=O)alquilo OC_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), y $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}); cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O)alquilo C_{1-6}, C(=O)haloalquilo C_{1-6}, C(=O)Oalquilo C_{1-6}, C(=O)Ohaloalquilo C_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$; cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$; y cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, -OH, -(alquileno C_{0-3})-alcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-NH_2, -(alquileno C_{0-3})-N(H)(alquilo C_{1-3}), y -(alquileno C_{0-3})-N(alquilo C_{1-3})$_2$.

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-e4**), $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{X^T}$, **X**, $\mathbf{R^T}$, $\mathbf{L^B}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{L^{A1b}}$, $\mathbf{L^{A1}}$, **a1b**, $\mathbf{R^L}$, **c1**, $\mathbf{R^{Ya}}$, $\mathbf{R^{Yb}}$, $\mathbf{R^a}$, $\mathbf{R^c}$, $\mathbf{R^d}$,

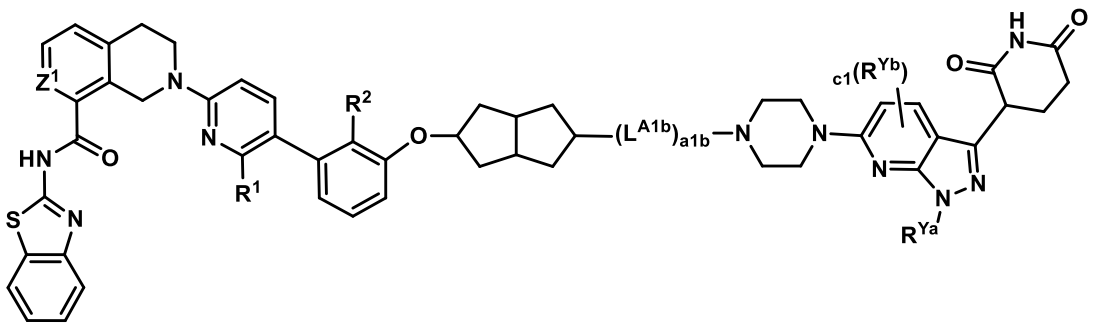
$\mathbf{R^e}$, $\mathbf{R^f}$, y $\mathbf{R^h}$ son cada uno como se define en la presente descripción.

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-e4**), **X** es halo (p. ej., Br).

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-e4**), $\mathbf{X^T}$ es  , en donde $\mathbf{L^B}$ es alquileno C_{2-6} opcionalmente sustituido con 1-4 $\mathbf{R^a}$ (p. ej., alquilo).

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-e4**), $\mathbf{X^T}$ es  .

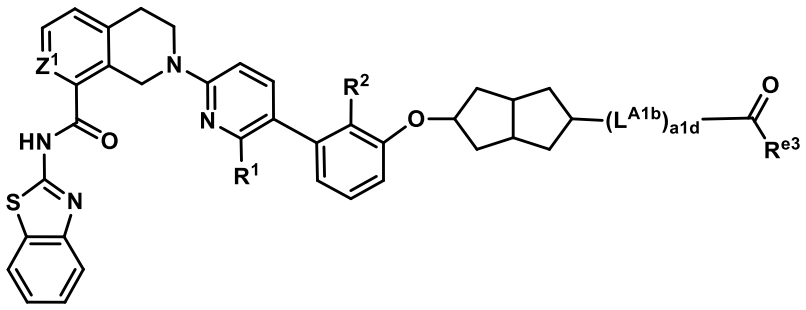
También se proporcionan en la presente descripción métodos para preparar un compuesto de la Fórmula (**I-dd1**):



Fórmula (**I-dd1**)

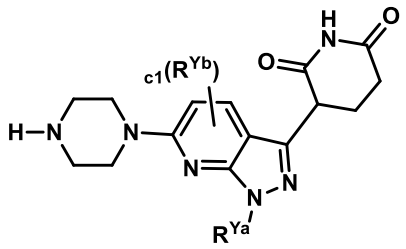
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (**SI-dd1**):



Fórmula (**SI-dd1**)

o una sal de este, con un compuesto de la Fórmula (**SII-d1**):



Fórmula (**SII-d1**)

o una sal de este, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(O)OH;

(b) C(O)Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c**; y

(c) C(O)-(alquileno C_{0-3})-fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$;

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

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

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -alcoxi C_{1-6}, -haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

a1b es 2, 3, o 4;

a1d es 2 o 3;

$\mathbf{R^{e3}}$ es -H o $\mathbf{R^L}$;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

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

c1 es 0, 1, o 2;

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

(a) halo;

(b) CN;

(c) -OH;

(d) oxo;

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

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

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

(h) $C(=O)$alquilo OC_{1-6};

(i) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

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

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

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

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

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

$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

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

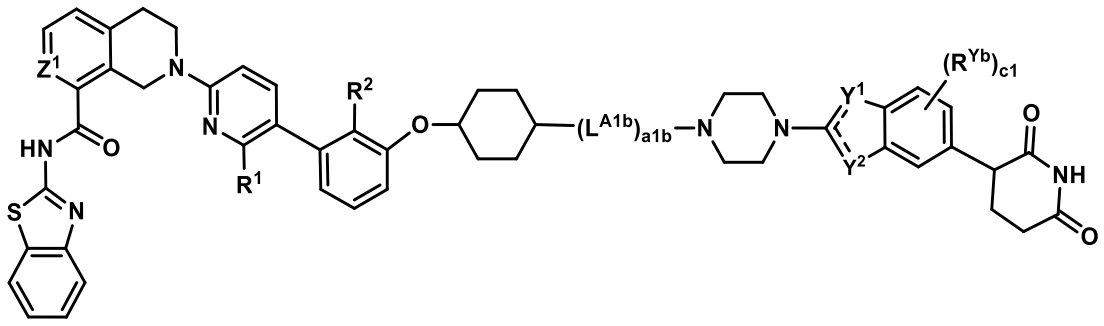
cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, -OH, -(alquileno C_{0-3})-alcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-NH_2, -(alquileno C_{0-3})-N(H)(alquilo C_{1-3}), y -(alquileno C_{0-3})-N(alquilo C_{1-3})$_2$.

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-dd1**), $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{L^{A1b}}$, $\mathbf{L^{A1}}$, **a1b**, **a1d**, $\mathbf{R^{e3}}$, $\mathbf{R^L}$, **c1**, $\mathbf{R^{Ya}}$, $\mathbf{R^{Yb}}$, $\mathbf{R^a}$, $\mathbf{R^c}$, $\mathbf{R^d}$, $\mathbf{R^e}$, $\mathbf{R^f}$, y $\mathbf{R^h}$ son cada uno como se define en la presente descripción.

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-dd1**), $\mathbf{R^{e3}}$ es -H.

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-dd1**), o una sal de este, comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (**SI-dd1**), o una sal de este, con un compuesto de la Fórmula (**SII-d1**), o una sal de este, en presencia de un agente reductor (p. ej., un agente reductor basado en hidruro tal como $NaBH_4$, $NaBH_3CN$, o $NaBH(OAc)_3$).

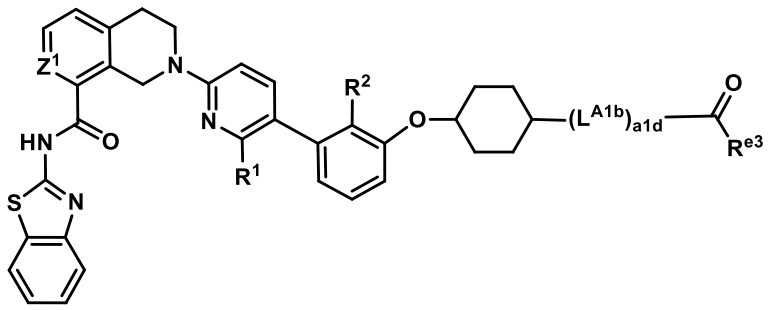
También se proporcionan en la presente descripción métodos para preparar un compuesto de la Fórmula (**I-f1**):



Fórmula (**I-f1**)

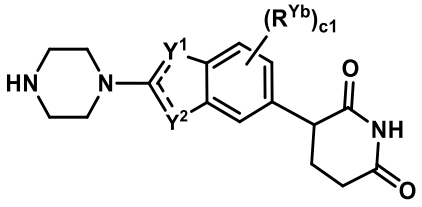
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (**SI-d1**):



Fórmula (**SI-d1**)

o una sal de este, con un compuesto de la Fórmula (**SIII-f1**):



Fórmula (**SIII-f1**)

o una sal de este, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(O)OH;

(b) C(O)Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c**; y

(c) C(O)-(alquileno C_{0-3})-fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 **R^a**;

R^2 es CH_3 o CF_3;

cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente;

cada **L^{A1}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-CH_2-$, $-CHR^L-$, y $-C(R^L)_2-$, en donde:

cada **R^L** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -alcoxi C_{1-6}, -haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-

(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

a1b es 2, 3, o 4;

a1d es 2 o 3;

$\mathbf{R^{e3}}$ es -H o $\mathbf{R^L}$;

uno de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ es N, el otro de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ se selecciona del grupo que consiste en O y N($\mathbf{R^{Ya}}$), en donde $\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

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

c1 es 0, 1, o 2;

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

(a) halo;

(b) CN;

(c) -OH;

(d) oxo;

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

(f) -N$\mathbf{R^dR^e}$;

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

(h) C(=O)alquilo OC_{1-6};

(i) C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$;

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

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

(l) alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, o alquinilo C_{2-6}, cada uno opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$; cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, -OH, alcoxi -C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6},-N$\mathbf{R^dR^e}$, C(=O)alquilo C_{1-6}, C(=O)alquilo OC_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), y S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6}); cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O)alquilo C_{1-6}, C(=O)haloalquilo C_{1-6}, C(=O)Oalquilo C_{1-6}, C(=O)Ohaloalquilo C_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, S(O)$_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), S(O)$_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$; cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$; y cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, -OH, -(alquileno C_{0-3})-alcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-NH_2, -

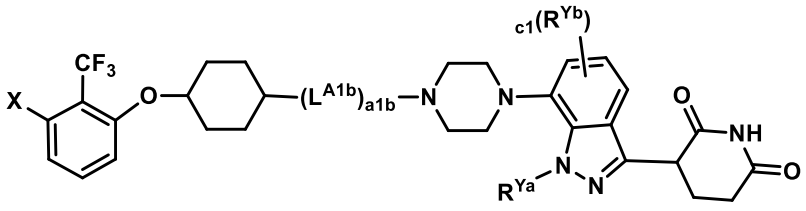
(alquileno C_{0-3})-N(H)(alquilo C_{1-3}), y -(alquileno C_{0-3})-N(alquilo C_{1-3})$_2$.

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-f1**), $\mathbf{Z^1}$, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{L^{A1b}}$, $\mathbf{L^{A1}}$, **a1b**, **a1d**, $\mathbf{R^{e3}}$, $\mathbf{R^L}$, $\mathbf{Y^1}$, $\mathbf{Y^2}$, **c1**, $\mathbf{R^{Ya}}$, $\mathbf{R^{Yb}}$, $\mathbf{R^a}$, $\mathbf{R^c}$, $\mathbf{R^d}$, $\mathbf{R^e}$, $\mathbf{R^f}$, y $\mathbf{R^h}$ son cada uno como se define en la presente descripción.

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-f1**), $\mathbf{R^{e3}}$ es -H.

En algunas modalidades de los métodos de preparación de un compuesto de la Fórmula (**I-f1**), o una sal de este, comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (**SI-d1**), o una sal de este, con un compuesto de la Fórmula (**SIII-f1**), o una sal de este, en presencia de un agente reductor (p. ej., un agente reductor basado en hidruro $NaBH_4$, $NaBH_3CN$, o $NaBH(OAc)_3$).

Además, en la presente descripción, se proporcionan compuestos de la Fórmula (**SII-e1-a**):



Fórmula (**SII-e1-a**)

o sales de estos, en donde:

X es halo (p. ej., Br);

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

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

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

a1b es 2, 3, o 4;

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

cada $\mathbf{R^{L}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -alcoxi C_{1-6}, -haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^{c}}$;

cada $\mathbf{R^{c}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, -OH, alcoxi $-C_{1-6}$, haloalcoxi C_{1-6},$-N\mathbf{R^{d}R^{e}}$, C(=O)alquilo C_{1-}

$_6$, C(=O)alquilo OC_{1-6}, $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$, $S(O)_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), y $S(O)_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

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

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

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

En algunas modalidades de la Fórmula (**SII-e1-a**), cada $\mathbf{R^L}$ es un alquilo C_{1-3} independientemente seleccionado opcionalmente sustituido con 1-3 -F.

En algunas modalidades de Fórmula (**SII-e1-a**), un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $-CH\mathbf{R^L}-$ (p. ej., -CHMe-); y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es $-CH_2-$.

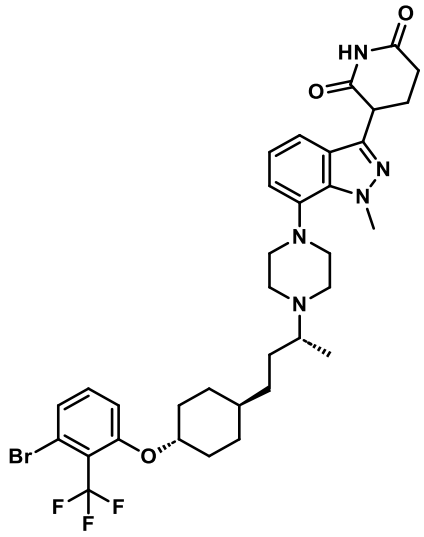
En algunas modalidades de la Fórmula (**SII-e1-a**), cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es $-CH_2-$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SII-e1-a**), **a1b** es 3 o 4.

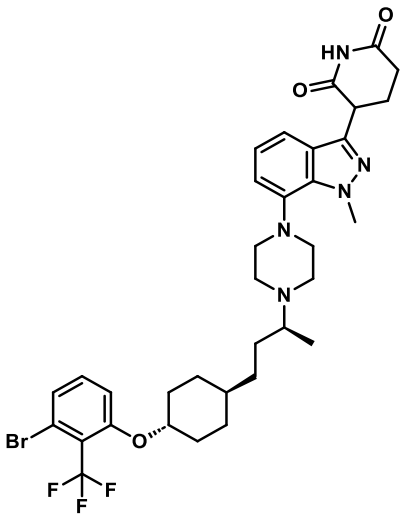
En algunas modalidades de la Fórmula (**SII-e1-a**), **c1** es 0.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SII-e1-a**), $\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo).

Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (**SII-e1-a**) incluyen:

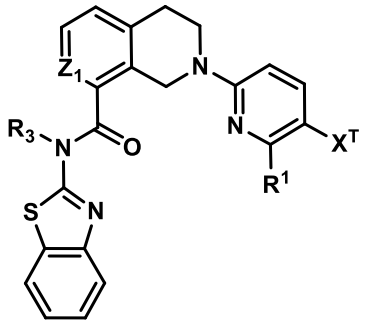


y



, o sales de estos.

Además, en la presente descripción, se proporcionan compuestos de la Fórmula (**SI-d2-a**):



Fórmula (**SI-d2-a**)

o sales de estos, en donde:

Z^1 es N;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(O)OH;

(b) C(O)Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 **R^c**; y

(c) C(O)-(alquileno C_{0-3})-fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 **R^a**;

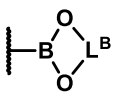
X^T se selecciona del grupo que consiste en:

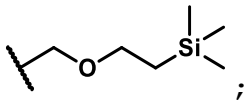
halo;

$-B(OH)_2$;

$-BF_3^-$;

$-B(OR^T)_2$, en donde cada **R^T** es independientemente alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c**; y

 , en donde **L^B** es alquileno C_{2-6} opcionalmente sustituido con 1-4 **R^a**;

$\mathbf{R^3}$ es -H o  ;

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

(a) halo;

(b) CN;

(c) -OH;

(d) oxo;

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

(f) $-N\mathbf{R^dR^e}$;

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

(h) C(=O)alquilo OC_{1-6};

(i) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

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

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

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

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

cada $\mathbf{R^d}$ y $\mathbf{R^e}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O)alquilo C_{1-6}, C(=O)haloalquilo C_{1-6}, C(=O)Oalquilo C_{1-}

$_{6}$, C(=O)Ohaloalquilo C_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, S(O)$_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), S(O)$_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^f}$)$_2$, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

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

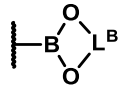
cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, -OH, -(alquileno C_{0-3})-alcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-NH_2, -(alquileno C_{0-3})-N(H)(alquilo C_{1-3}), y -(alquileno C_{0-3})-N(alquilo C_{1-3})$_2$.

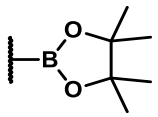
En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-d2-a**), $\mathbf{R^1}$ es C(O)Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

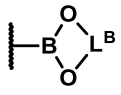
En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-d2-a**), $\mathbf{R^1}$ es C(O)Oalquilo C_{1-6}.

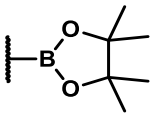
En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-d2-a**), $\mathbf{R^1}$ es C(O)O*t*-Bu.

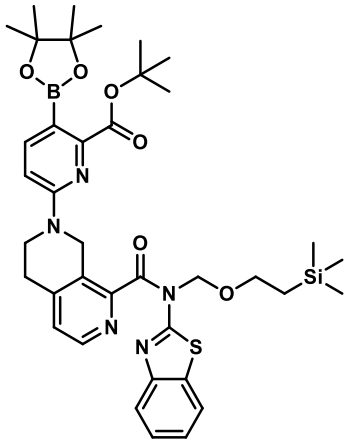
En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-d2-a**), $\mathbf{X^T}$ es -B(O$\mathbf{R^T}$)$_2$, en donde cada $\mathbf{R^T}$ es independientemente un alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades de Fórmula (**SI-d2-a**), $\mathbf{X^T}$ es  , en donde $\mathbf{L^B}$ es un alquileno C_{2-6} opcionalmente

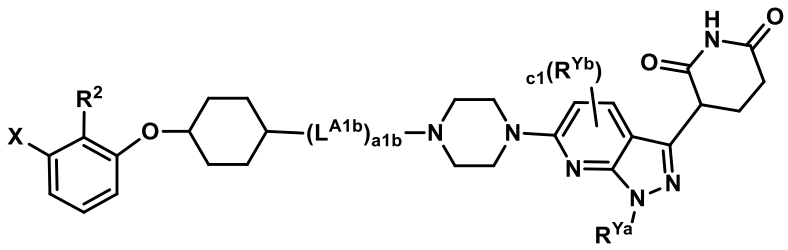
sustituido con 1-4 **R^a** (p. ej., **R^a** es alquilo C_{1-6}). Por ejemplo, **X^T** puede ser  .

En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-d2-a**), **R^1** es C(O)O*t*-Bu; y **X^T** es  , en donde **L^B** es un alquileno C_{2-6} opcionalmente sustituido con 1-4 **R^a** (p. ej., **R^a** es alquilo C_{1-6}).

En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-d2-a**), **R^1** es C(O)O*t*-Bu; y **X ^{T}** es  .

Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (**SI-d2-a)** es  , o una sal de este.

Además, en la presente descripción, se proporcionan compuestos de la Fórmula (**SI-d2-b**):



Fórmula (**SI-d2-b**)

o sales de estos, en donde:

X es halo (p. ej., Br)

R^2 es CH_3 o CF_3;

R^{Ya} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente;

a1b es 2, 3, o 4;

cada **L^{A1}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-CH_2-$, $-CHR^L-$, y $-C(R^L)_2-$, en donde:

cada **R^L** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -alcoxi C_{1-6}, -haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 **R^c**;

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

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

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

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

En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-d2-b**), **R^{2}** es CF_3.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-d2-b**), cada **R^{L}** es un alquilo C_{1-3} seleccionado independientemente opcionalmente sustituido con 1-3 -F.

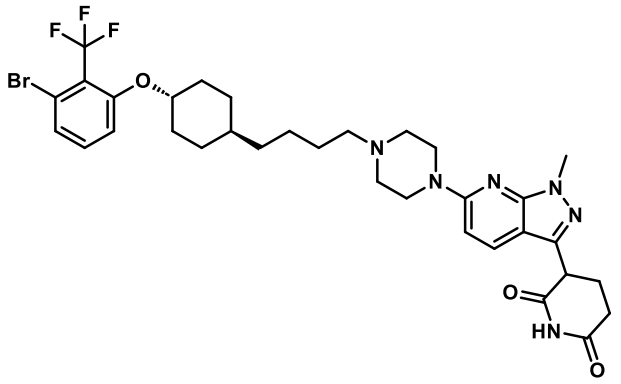
En algunas modalidades de Fórmula (**SI-d2-b**), un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $\mathbf{-CHR^{L}-}$ (p. ej., -CHMe-); y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es -CH_2-.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-d2-b**), cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es -CH_2-.

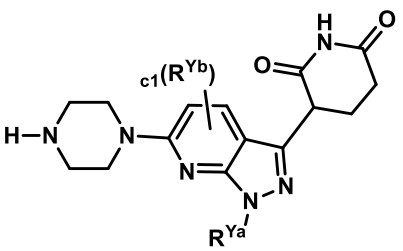
En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-d2-b**), **a1b** es 3 o 4.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-d2-b**), **c1** es 0.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-d2-b**), $\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo).

Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (**SI-d2-b**) es  , o una sal de este.

Además, en la presente descripción, se proporcionan compuestos de la Fórmula (**SII-d1**):



Fórmula (**SII-d1**)

o sales de estos, en donde:

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

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

c1 es 0, 1, o 2;

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

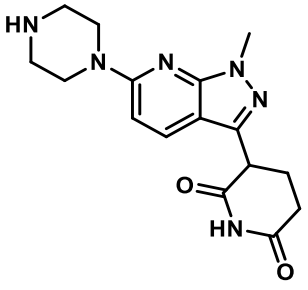
cada $\mathbf{R^{d}}$ y $\mathbf{R^{e}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, C(=O)alquilo C_{1-6}, C(=O)haloalquilo C_{1-6}, C(=O)Oalquilo C_{1-6}, C(=O)Ohaloalquilo C_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^{f}}$)$_2$, S(O)$_{1-2}$(alquilo C_{1-6}), S(O)$_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), S(O)$_{1-2}$N($\mathbf{R^{f}}$)$_2$,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

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

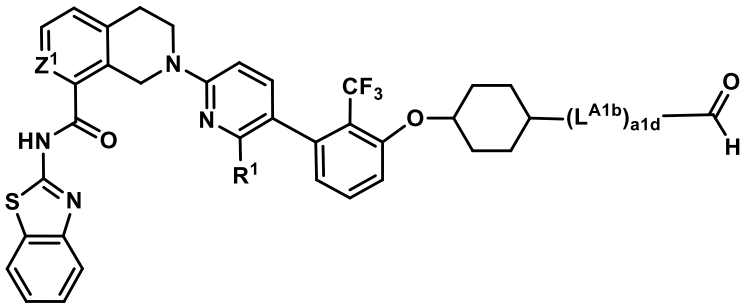
cada $\mathbf{R^h}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, -OH, -(alquileno C_{0-3})-alcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-NH_2, -(alquileno C_{0-3})-N(H)(alquilo C_{1-3}), y -(alquileno C_{0-3})-N(alquilo C_{1-3})$_2$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SII-d1**), **c1** es 0.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SII-d1**), $\mathbf{R^{Ya}}$ es un alquilo C_{1-3} (p. ej., $-CH_3$).

Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (**SII-d1**) es  , o una sal de este.

Además, en la presente descripción, se proporcionan compuestos de la Fórmula (**SI-d1-a**):



Fórmula (**SI-d1-a**)

o sales de estos, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(O)OH;

(b) C(O)Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 **R^c**; y

(c) C(O)-(alquileno C_{0-3})-fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 **R^a**;

cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente;

a1d es 2 o 3;

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

cada **R^L** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -alcoxi C_{1-6}, -haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 **R^c**;

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

(a) halo;

(b) CN;

(c) -OH;

(d) oxo;

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

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

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

(h) $C(=O)$alquilo OC_{1-6};

(i) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

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

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

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

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

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

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

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

En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-d1-a**), $\mathbf{R^1}$ es C(O)Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-d1-a**), $\mathbf{R^1}$ es C(O)Oalquilo C_{1-6}.

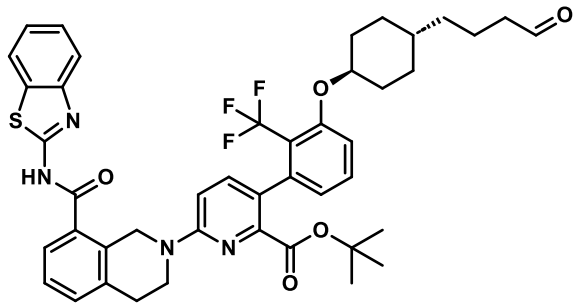
En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-d1-a**), $\mathbf{R^1}$ es C(O)O*t*-Bu.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-d1-a**), cada $\mathbf{R^L}$ es un alquilo C_{1-3} independientemente seleccionado opcionalmente sustituido con 1-3 -F.

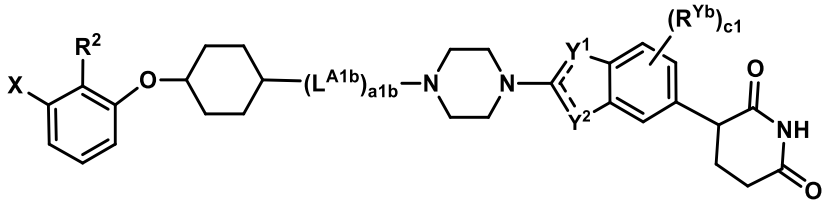
En algunas modalidades de Fórmula (**SI-d1-a**), un $\mathbf{L^{A1b}}$ es -CH$\mathbf{R^L}$- (p. ej., -CHMe-); y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es -CH_2-.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-d1-a**), cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es -CH_2-.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-d1-a**), **a1d** es 2 o 3.

Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (**SI-d1-a)** es  , o una sal de este.

Además, en la presente descripción, se proporcionan compuestos de la Fórmula (**SII-f1**):



Fórmula (**SII-f1**)

o sales de estos, en donde:

X es halo (p. ej., Br);

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

uno de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ es N, el otro de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ se selecciona del grupo que consiste en O y N($\mathbf{R^{Ya}}$), en donde $\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y

alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

a1b es 2, 3, o 4;

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

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -alcoxi C_{1-6}, -haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

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

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

$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

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

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

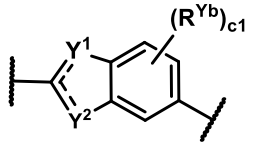
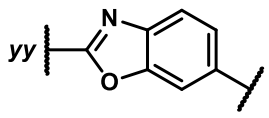
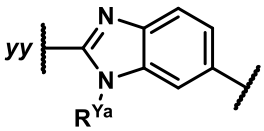
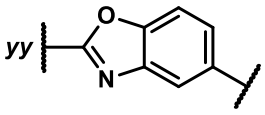
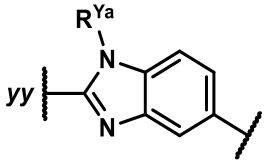
En algunas modalidades de la Fórmula (**SII-f1**), cada $\mathbf{R^L}$ es un alquilo C_{1-3} independientemente seleccionado opcionalmente sustituido con 1-3 -F.

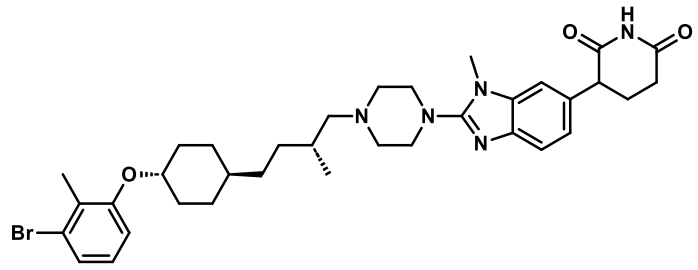
En algunas modalidades de Fórmula (**SII-f1**), un $\mathbf{L^{A1b}}$ es -CH$\mathbf{R^L}$- (p. ej., -CHMe-); y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es -CH_2-.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SII-f1**), cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es -CH_2-.

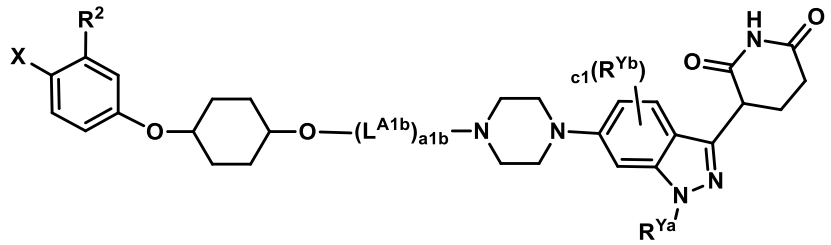
En algunas modalidades de la Fórmula (**SII-f1**), **a1b** es 3 o 4.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SII-f1**), **c1** es 0.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SII-f1**), la entidad  se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  , y  (p. ej., $\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} tal como metilo).

Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (**SII-f1**) es  , o una sal de este.

Además, en la presente descripción, se proporcionan compuestos de la Fórmula (**SII-c4**):



Fórmula (**SII-c4**)

o sales de estos, en donde:

X es halo (p. ej., Br)

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

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

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

a1b es 2, 3, o 4;

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

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -alcoxi C_{1-6}, -haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

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

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

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

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

En algunas modalidades de Fórmula (**SII-c4**), cada $\mathbf{R^L}$ es un alquilo C_{1-3} independientemente seleccionado opcionalmente sustituido con 1-3 -F.

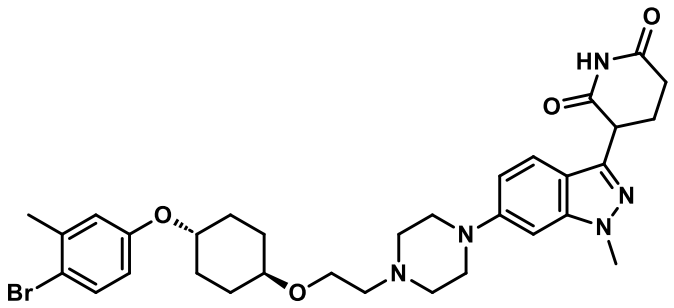
En algunas modalidades de Fórmula (**SII-c4**), un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $-CH\mathbf{R^L}-$ (p. ej., -CHMe-); y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es $-CH_2-$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SII-c4**), cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es $-CH_2-$.

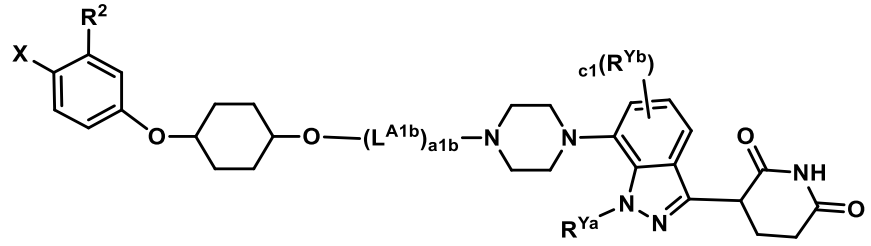
En algunas modalidades de la Fórmula (**SII-c4**), **a1b** es 3 o 4.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SII-c4**), **c1** es 0.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SII-c4**), $\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo).

Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (**SII-c4**) es  , o una sal de este.

Además, en la presente descripción, se proporcionan compuestos de la Fórmula (**SII-e4**):



Fórmula (**SII-e4**)

o sales de estos, en donde:

X es halo (p. ej., Br);

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

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

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

a1b es 2, 3, o 4;

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

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -alcoxi C_{1-6}, -haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

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

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

$_2$(alquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}$(haloalquilo C_{1-6}), $S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

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

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

En algunas modalidades de la Fórmula (**SII-e4**), cada $\mathbf{R^L}$ es un alquilo C_{1-3} independientemente seleccionado opcionalmente sustituido con 1-3 -F.

En algunas modalidades de Fórmula (**SII-e4**), un $\mathbf{L^{A1b}}$ es -CH$\mathbf{R^L}$- (p. ej., -CHMe-); y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es -CH_2-.

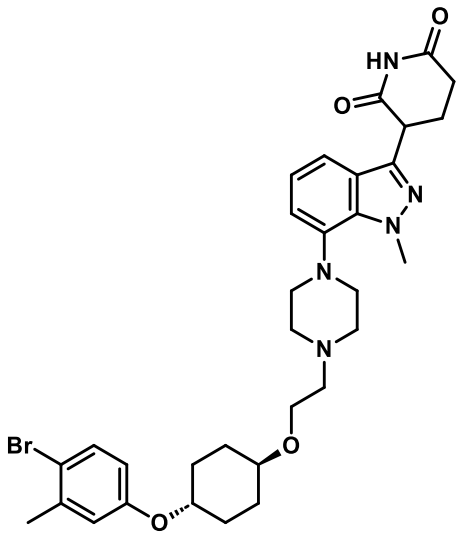
En algunas modalidades de la Fórmula (**SII-e4**), cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es -CH_2-.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SII-e4**), **a1b** es 3 o 4.

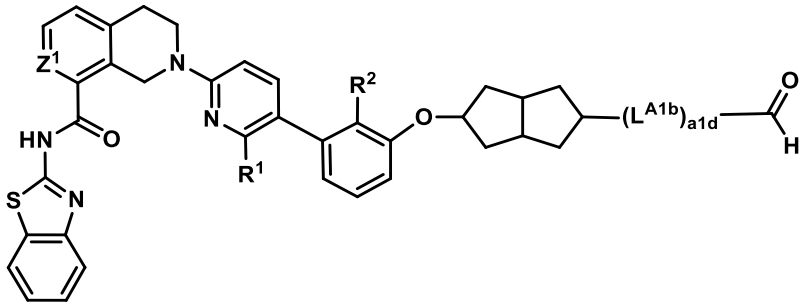
En algunas modalidades de la Fórmula (**SII-e4**), **c1** es 0.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SII-e4**), $\mathbf{R^{Ya}}$ es un alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo).

Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (**SII-e4**)

es  , o una sal de este.

Además, en la presente descripción, se proporcionan compuestos de la Fórmula (**SI-dd1-a**):



Fórmula (**SI-dd1-a**)

o sales de estos, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^2 es CH_3 o CF_3;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(O)OH;

(b) C(O)Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} se sustituye opcionalmente con 1-3 **R^c**; y

(c) C(O)-(alquileno C_{0-3})-fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

a1d es 2 o 3;

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

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -alcoxi C_{1-6}, -haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

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

(a) halo;

(b) CN;

(c) -OH;

(d) oxo;

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

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

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

(h) C(=O)alquilo OC_{1-6};

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

(j) S(O)$_{0-2}$(alquilo C$_{1-6}$);

(k) S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C$_{1-6}$); y

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

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

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

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

cada **R^h** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, -OH, -(alquileno C$_{0-3}$)-alcoxi C$_{1-6}$, -(alquileno C$_{0-3}$)-haloalcoxi C$_{1-6}$, -(alquileno C$_{0-3}$)-NH$_2$, -(alquileno C$_{0-3}$)-N(H)(alquilo C$_{1-3}$), y -(alquileno C$_{0-3}$)-N(alquilo C$_{1-3}$)$_2$.

En algunas modalidades de la Fórmula **(SI-dd1-a)**, $\mathbf{R^1}$ es C(O)O alquiloC_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} es opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-dd1-a**), $\mathbf{R^1}$ es C(O)Oalquilo C_{1-6}.

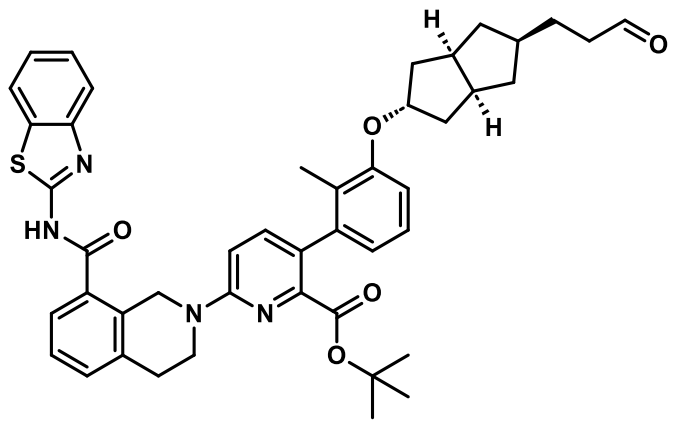
En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-dd1-a**), $\mathbf{R^1}$ es C(O)O*t*-Bu.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-dd1-a**), cada $\mathbf{R^L}$ es un alquilo C_{1-3} independientemente seleccionado opcionalmente sustituido con 1-3 -F.

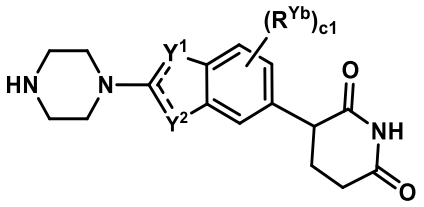
En algunas modalidades de Fórmula (**SI-dd1-a**), un $\mathbf{L^{A1b}}$ es -CH$\mathbf{R^L}$- (p. ej., -CHMe-); y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es -CH_2-.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-dd1-a**), cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es -CH_2-.

En algunas modalidades de la Fórmula (**SI-dd1-a**), **a1d** es 2 o 3.

Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (**SI-dd1-a)** es  , o una sal de este.

Además, en la presente descripción, se proporcionan compuestos de la Fórmula (**SIII-f1**):



Fórmula (**SIII-f1**)

o sales de estos, en donde:

uno de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ es N, el otro de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ se selecciona del grupo que consiste en O y N($\mathbf{R^{Ya}}$), en donde $\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

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

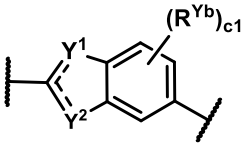
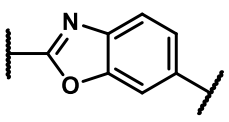
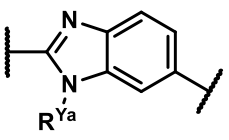
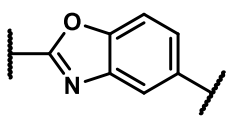
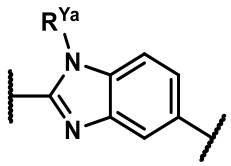
c1 es 0, 1, o 2;

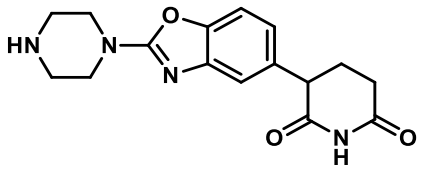
cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, -OH, alcoxi $-C_{1-6}$, haloalcoxi C_{1-6},$-N\mathbf{R^dR^e}$, C(=O)alquilo C_{1-6}, C(=O)alquilo OC_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), y S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

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

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

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

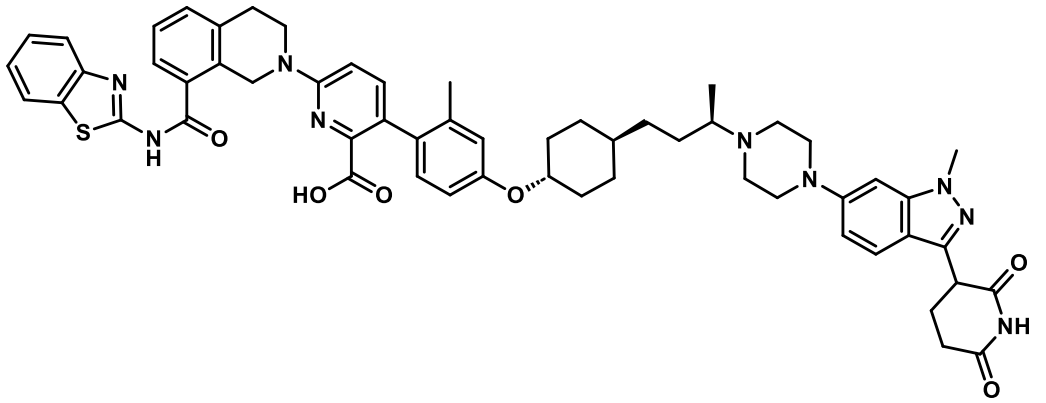
En algunas modalidades de la Fórmula (**SIII-f1**), la entidad  se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  , y  (p. ej., $\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} tal como metilo).

Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (**SIII-f1**) es  , o una sal de este.

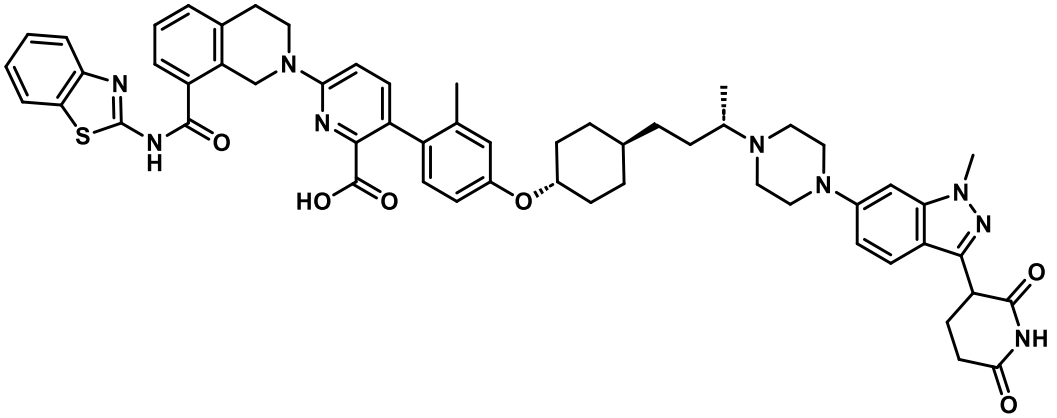
Ejemplos

En algunos de los ejemplos descritos en la presente, el producto final de una secuencia de reacción química descrita se representa estructuralmente con una notación estereoquímica *or1* mejorada en un centro estereogénico. En algunos tales ejemplos, en el nombre químico del mismo compuesto, a este centro estereogénico se le asigna una configuración tentativa (p. ej., (*R*)- o (*S*)-) basada en la representación en cuña/raya de su fórmula estructural. No obstante, se debe entender que este centro estereogénico tiene una configuración consistente con la notación *or1*. Específicamente, este centro estereogénico se ha resuelto, pero no se ha determinado su configuración específica. En consecuencia, a menos que se especifique de cualquier otra manera, los materiales de partida y los intermedios que conducen a este compuesto incorporan la notación *or1* en este centro estereogénico siguiendo las resoluciones estereoquímicas, a pesar de las asignaciones tentativas proporcionadas en sus nombres químicos.

Por ejemplo, el **Compuesto 125a** en el **Ejemplo 8** es un estereoisómero único seleccionado de:

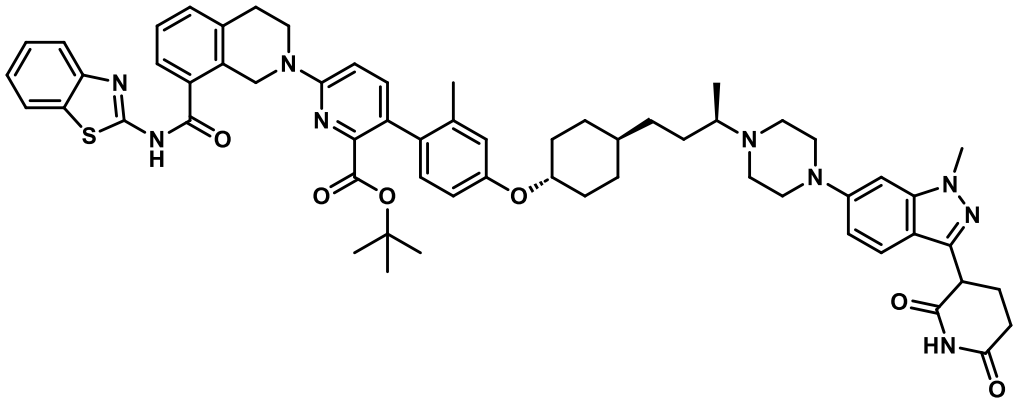


ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*S*,4r)-4-((3*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico; y

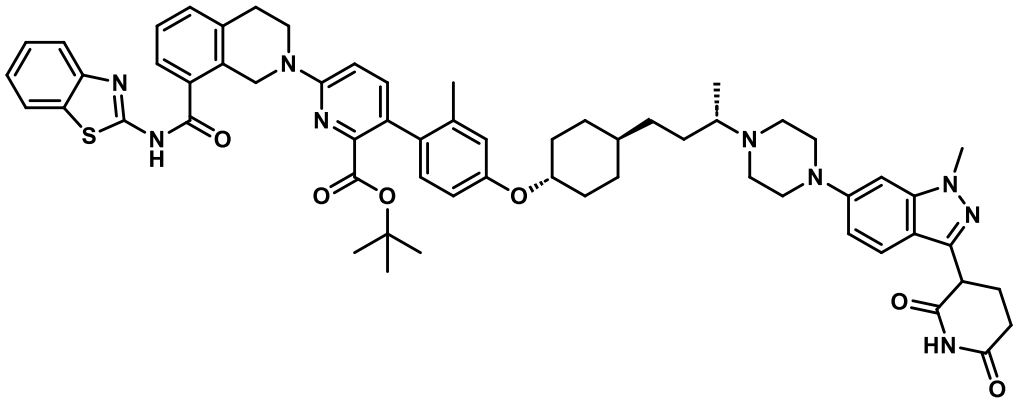


ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*R*,4r)-4-((3*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico.

El producto intermedio proporcionado en la **Etapa 3** del mismo ejemplo incorpora la notación *or1*. Por lo tanto, es un estereoisómero único seleccionado de:



6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*S*,4r)-4-((3*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo; y



6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*R*,4r)-4-((3*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

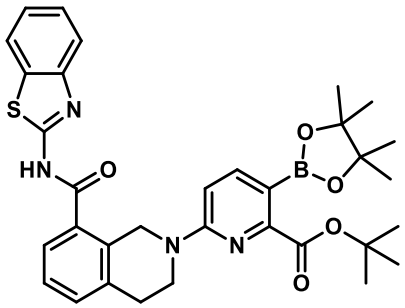
Para mayor aclaración, se proporciona un nombre químico que toma en cuenta la notación *or1* para el producto final que tiene una notación estereoquímica *or1* mejorada en un centro estereogénico. Este nombre químico está entre corchetes (es decir, "[]").

Cuando un centro estereogénico está marcado con un asterisco ("*") en un nombre químico de un compuesto que tiene más de un centro estereogénico, el centro estereogénico marcado con el asterisco se resuelve, pero su configuración absoluta es (*R*)- o (*S*)-. Como tal, en un

nombre químico donde un centro estereogénico está etiquetado con el asterisco, ese estereocentro debe estar etiquetado con una notación estereoquímica mejorada *or1* en su estructura correspondiente.

Por ejemplo, el nombre químico que contiene un asterisco para el **Compuesto 125a** es: [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*S*,4r)-4-((3*R**)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico], tal como se incluye en el **Ejemplo 8.**

Ejemplo P1: 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxilato de *terc*-butilo



Etapa 1: 2-(*terc*-butilo) 8-metil 3,4-dihidroisoquinolina-2,8(1*H*)-dicarboxilato

A una solución de ácido 2-*terc*-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolina-8-carboxílico (62 g, 223,57 mmol, 1 *equiv.*) en DMF (600 ml) se añadió MeI (38,08 g, 268,29 mmol, 16,70 ml, 1,2 *equiv.*) y carbonato de potasio (61,80 g, 447,15 mmol, 2 *equiv.*). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo (800 ml) (pH>8), se extrajo con EtOAc (900 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (900 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *al vacío* para proporcionar 8-metil 3,4-dihidroisoquinolin-2,8(1*H*)-dicarboxilato de 2-(*terc*-butilo) (66 g, crudo) como un aceite marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 1,3-benzotiazol-2-amina (35,73 g, 237,87 mmol, 1,05 *equiv.*) en 2-MeTHF (350 ml) se añadió LiHMDS (1 M, 453,08 ml, 2 *equiv.*) a 0 °C, y la solución se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, una solución de 2-(*terc*-butil) 8-metil 3,4-dihidroisoquinolina-2,8(1*H*)-dicarboxilato (66,87 g, 226,54 mmol, 1 equiv.) en 2-MeTHF (350 ml) se añadió a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a 60 °C y se agitó durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en cloruro amónico saturado (1 l) y se extrajo con EtOAc (1500 ml). La capa

orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar un producto crudo que se purificó por recristalización a partir de EtOAc (500 ml) a 25 °C. El filtrado se concentró *al vacío* para dar residuo. El residuo se disolvió con EtOAc (300 ml), la solución se lavó con 10 % de ácido cítrico (300 ml) y salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó mediante recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo = 1/1 (600 ml) a 25 °C. El segundo licor madre recristalizado se concentró al vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 40 % de DCM/éter de petróleo) para dar 8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxilato de *terc*-butilo (66,7 g) como un sólido amarillo claro.

LC-MS (ESI): m/z = 410,0 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,87 - 7,79 (m, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 1,57 - 1,34 (m, 9H)

Etapa 3: *N*-(1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida

A una mezcla de 8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxilato de

terc-butilo (61,7 g, 150,67 mmol, 1 *equiv.*) en DCM (1000 ml) se añadió HCl/dioxano (600 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar N-(1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida (59 g, crudo, 2HCl) como un sólido blanco. El sólido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,63 (br s, 2H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 - 7,61 (m, 2H), 7,55 - 7,22 (m, 4H), 4,47-4,36 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,43 - 3,28 (m, 2H), 3,11 (t, J = 5,8 Hz, 2H)

Etapa 4. 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-bromo-piridina-2-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla de *N*-(1,3-benzotiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carboxamida (30 g, 73,76 mmol, 1 *equiv.*, 2HCl) en DMA (300 ml) se añadió Cs_2CO_3 (120,17 g, 368,81 mmol, 5 *equiv.*) y 3-bromo-6-cloro-piridina-2-carboxilato de *terc*-butilo (21,80 g, 74,50 mmol, 1,01 *equiv.*). La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 horas seguido de la adición de 3-bromo-6-cloro-piridina-2-carboxilato de *terc*-butilo (5,8 g, 19,83 mmol, 0,269 *equiv.*). La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en salmuera (1 ml). La mezcla se agitó

a durante 10 minutos y después se filtró. La torta se lavó con EtOH y se recogió. La torta se trituró con EtOH (200 ml) a 25 ° C durante 30 min para dar 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-bromo-piridina-2-carboxilato de *terc*-butilo (24,6 g) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 565,0 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,70 (brs, 1H), 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,8, 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,77 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,34 (s, 9H)

Etapa 5: 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxilato de *terc*-butilo

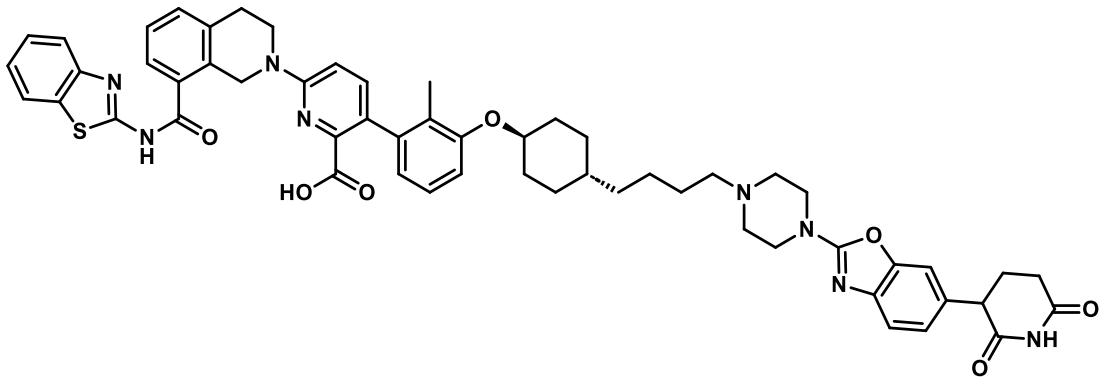
Una mezcla de 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-bromo-piridina-2-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, 2,65 mmol, 1 *equiv.*), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,70 g, 13,26 mmol, 1,92 ml, 5 *equiv.*), DIPEA (805,25 mg, 7,96 mmol, 1,11 ml, 3 *equiv.*), y $Pd(dppf)Cl_2$ (194,09 mg, 265,26 µmol, 0,1 *equiv.*) en THF (3 ml) y CH_3CN (10 ml) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces, y después la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo atmósfera de N_2 en microondas. La reacción se filtró para dar 6-[8-(1,3-

benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxilato de *terc*-butilo (2 g) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 613,7 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,84 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,82 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,22 (s, 12H)

Ejemplo 1: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 109a)



Etapa 1: 6-bromo-2-cloro-1,3-benzoxazol

A una solución de 6-bromo-1,3-benzoxazol (2,0 g, 10,10 mmol, 1,0 *equiv.*) en THF (20 ml) se añadió LiHMDS (1 M, 12,12 ml, 1,2 *equiv.*) bajo 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después se añadió, *N*-clorosuccinimida (1,65 g, 12,32 mmol, 1,22 *equiv.*) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro amónico acuoso saturado (20 ml) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 3 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-bromo-2-cloro-1,3-benzoxazol (660 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 232,0 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,69 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 2H)

Etapa 2: 4-(6-bromo-1,3-benzoxazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A solución de 6-bromo-2-cloro-1,3-benzoxazol (660 mg, 2,84 mmol, 1,0 *equiv.*) en *n*-BuOH (7 ml) se añadió piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (634,56 mg, 3,41 mmol, 1,2 *equiv.*) y DIPEA (1,10 g, 8,52 mmol, 1,48 ml, 3 *equiv.*) a 25 °C. La reacción se agitó a 120 °C durante

16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 4-(6-bromo-1,3-benzoxazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,03 g) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 382,1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 3,74 - 3,62 (m, 4H), 3,61 - 3,54 (m, 4H), 1,50 (s, 9H)

Etapa 3: 4-[6-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1,3-benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-(6-bromo-1,3-benzoxazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,31 mmol, 1,0 *equiv*.), 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (600,44 mg, 1,44 mmol, 1,1 *equiv*.), K_3PO_4 (832,96 mg, 3,92 mmol, 3,0 *equiv*.), y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (106,82 mg, 130,80 µmol, 0,1 *equiv*) en dioxano (5 ml) y H_2O (0,5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 30 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 4-(6-(2,6-dibenciloxi-3-

piridil)-1,3-benzoxazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (700 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 593,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 7,30 - 7,14 (m, 10H), 6,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 3,70 - 3,54 (m, 4H), 3,53 - 3,38 (m, 4H), 1,40 (s, 9H)

Etapa 4: 4-[6-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-[6-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1,3-benzoxazol-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (700 mg, 1,18 mmol, 1,0 *equiv*.) en EtOH (5 ml) y THF (5 ml) se añadió Pd sobre carbono (10 % en peso, 250 mg, 234,92 µmol) y $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en peso, 250 mg, 178,02 µmol) a 25 °C bajo N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4-[6-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (410 mg, crudo) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 415,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,81 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 4,00 - 3,82 (m, 1H), 3,65 - 3,53 (m, 4H), 3,52

- 3,40 (m, 4H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,54 - 2,52 (m, 1H), 2,37 - 2,16 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,43 (s, 9H)

Etapa 5: 3-(2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol-6-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 4-[6-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxilato (410 mg, 989,25 µmol, 1,0 *equiv.*) en DCM (2 ml) se añadió HCl/dioxano (4 M, 2 ml, 8,09 *equiv.*) a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se trituró con DCM a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla se filtró para dar 3-(2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol-6-il)piperidina-2,6-diona (350 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 315,2 $[M+H]^+$

Etapa 6: 1-(((1*r*,4*r*)-4-((*E*)-4-(benciloxi)but-1-en-1-il)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-metilbenceno

Una mezcla de 3-benciloxipropilo(trifenil)fosfonio;bromuro (5,56 g, 11,31 mmol, 1,2 *equiv.*) en THF (30 ml) se añadió LiHMDS (1 M, 12,25 ml, 1,3 *equiv.*) a -70 °C en atmósfera de N_2 durante 1 hora. Entonces (1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-carbaldehído (2,8 g, 9,42 mmol, 1 *equiv.*) se añadió a la mezcla a -70 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 11 horas bajo una

atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio (100 ml) a 0 °C, se diluyó con H_2O (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (240 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso (300 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1 a 10/1) para dar 1-(((1*r*,4*r*)-4-((*E*)-4-(benciloxi)but-1-en-1-il)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-metilbenceno (3 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,21 - 7,12 (m, 5H), 6,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,25 - 5,06 (m, 2H), 4,42 - 4,33 (m, 2H), 4,00 - 3,87 (m, 1H), 3,33 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,29 - 2,21 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,97 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,66 - 1,50 (m, 2H), 1,41 - 1,26 (m, 3H), 1,10 - 0,97 (m, 2H)

Etapa 7: 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)butan-1-ol

A una solución de 1-(((1*r*,4*r*)-4-((*E*)-4-(benciloxi)but-1-en-1-il)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-metilbenceno (2,6 g, 6,06 mmol, 1 *equiv*.) en EtOAc (20 ml) se añadió PtO_2 (1,37 g, 6,06 mmol, 1,0 *equiv*.) bajo una atmósfera N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 40 °C durante 12

horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)butan-1-ol (1 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 - 6,69 (m, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 1H), 3,58 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,08 - 2,01 (m, 2H), 1,80 - 1,74 (m, 2H), 1,51 - 1,47 (m, 2H), 1,39 - 1,28 (m, 4H), 1,23 - 1,14 (m, 3H), 1,00 - 0,88 (m, 2H)

Etapa 8: 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)butanal

A una solución de cloruro de oxalilo (371,92 mg, 2,93 mmol, 256,50 µl, 2 *equiv*.) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota a una solución de DMSO (457,86 mg, 5,86 mmol, 457,86 µl, 4 *equiv*.) en DCM (5 ml) a -70 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a -70 °C durante 30 minutos. Después de lo cual, 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)butan-1-ol (500 mg, 1,47 mmol, 1 *equiv*.) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota a -70 °C. La solución se agitó durante 30 minutos a -70 °C. Después, TEA (889,50 mg, 8,79 mmol, 1,22 ml, 6 *equiv*.) se añadió a la solución. La suspensión se agitó a -70 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2. La reacción se diluyó con agua

(50 ml) y se extrajo con DCM (160 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=100/1 a 15/1) para dar 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)butanal (400 mg) como un aceite amarillo.

Etapa 9: 6-(8 -(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-oxobutil)ciclohexil) oxi)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 653,01 µmol, 1 *equiv*.), 4-((1r,4s)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi) ciclohexil)butanal (243,70 mg, 718,31 µmol, 1,1 *equiv*.), cataCXium A Pd G3 (47,56 mg, 65,30 µmol, 0,1 *equiv*.), y carbonato de potasio (270,75 mg, 1,96 mmol, 3 *equiv*.) en dioxano (4 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 y se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo atmósfera de N2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 a 2/1) para dar 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-

2(1*H*)-il)-3-(2-metil-3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-oxobutil)ciclohexil)oxi) fenil)picolinato de *terc*-butilo (120 mg) como un sólido amarillo

LC-MS (ESI) m/z = 745,5 $[M+H]^+$

Etapa 10: *6*-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

A una solución de 3-(2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol-6-il)piperidina-2,6-diona (50,64 mg, 161,09 µmol, 1,2 *equiv.*) en DCM (2 ml) se añadió 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-3-(((1s,4r)-4-(4-oxobutil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato de *terc*-butilo (100 mg, 134,24 µmol, 1,0 *equiv.*) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se añadió $NaBH(OAc)_3$ (85,35 mg, 402,72 µmol, 3,0 *equiv.*) a la mezcla a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 10 % MeOH/DCM) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-

il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (120 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1043,5 $[M+H]^+$

Etapa 11: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

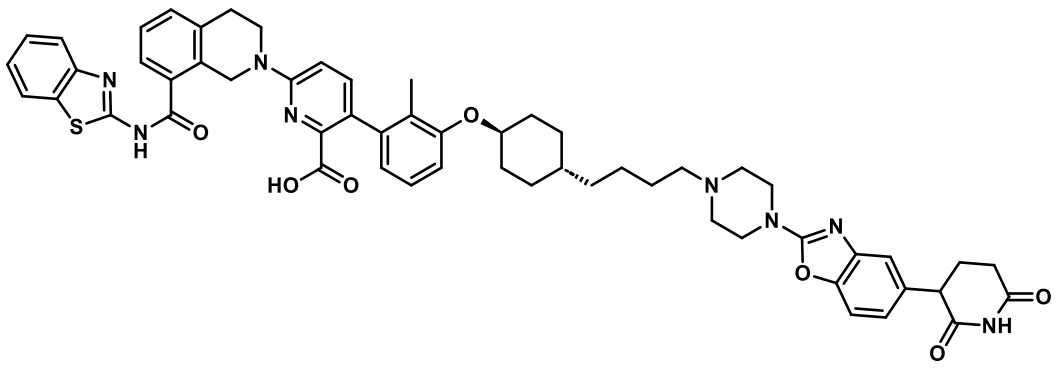
Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2 (1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (120 mg, 115,02 µmol, 1,0 *equiv.*) en DCM (0,5 ml) y TFA (0,5 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (42,49 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 987,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,81 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J*

= 7,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 3H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 7,00 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,23 - 4,13 (m, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 3H), 3,57 (d, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,02 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,72 - 2,61 (m, 1H), 2,48 - 2,44 (m, 4H), 2,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,23 (dd, *J* = 3,6, 12,4 Hz, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,77 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,47 - 1,19 (m, 10H), 1,11 - 0,97 (m, 2H)

Ejemplo 2: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 107a)



Etapa 1: 4-((5-bromo-1,3-benzoxazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 5-bromo-2-cloro-1,3-benzoxazol (1,0 g, 4,30 mmol, 1,0 *equiv.*) en DMF (20 ml) se añadió carbonato potásico (1,78 g, 12,91 mmol, 3 *equiv.*) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,20 g, 6,45 mmol, 1,5 *equiv.*). La mezcla se agitó a 120 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~30 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 4-(5-bromo-1,3-benzoxazol-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,7 g, crudo) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 383,0 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 4,0, 6,4 Hz, 4H), 3,51 - 3,41 (m, 4H), 1,43 (s, 9H)

Etapa 2: 4-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1,3-benzoxazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-(5-bromo-1,3-benzoxazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 2,62 mmol, 1 *equiv.*), 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,20 g, 2,88 mmol, 1,1 *equiv.*), $Pd(dppf)Cl_2$ (191,42 mg, 261,61 µmol, 0,1 *equiv.*), y carbonato de cesio (2,56 g, 7,85 mmol, 3 *equiv.*) en THF (10 ml) y H_2O (2 ml) se desgasificaron y se purgaron con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se lavó con H_2O (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM:MeOH = 50/1 a 50/1) para proporcionar 4-[5-*(2,*6-dibenciloxi-3-piridil)-1,3-benzoxazol-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,7 g, crudo) como un aceite rosa.

LC-MS (ESI): m/z = 593,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 4H), 7,41 - 7,36 (m, 5H), 7,35 - 7,29 (m, 3H), 7,19 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,64 - 3,56 (m, 4H), 3,51 - 3,45 (m, 4H), 3,31 (s, 1H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 3: 4-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1,3-benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 1,69 mmol, 1 *equiv.*) en THF (10 ml) se añadió $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en peso, 236,95 mg,

337,45 µmol, 0,2 *equiv.*) y Pd sobre carbono (10 % en peso, 359,11 mg, 337,45 µmol, 0,2 *equiv.*) bajo una atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (ESI): m/z = 415,1 $[M+H]^+$

Etapa 4: 3-(2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol-5-il)piperidina-2,6-diona

Una solución de 4-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 241,28 µmol, 1 *equiv.*) en HCl/dioxano (1 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 3-(2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol-5-il)piperidina-2,6-diona (120 mg, crudo), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (ESI): m/z = 315,1 $[M+H]^+$

Etapa 5: *6*-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-

il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

A una solución de 3-(2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol-5-il)piperidina-2,6-diona (101,27 mg, 322,17 µmol, 1,2 *equiv.*) en DCM (5 ml) se añadió 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-3-(((1s,4r)-4-(4-oxobutil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato de *terc*-butilo(200 mg, 268,48 µmol, 1 *equiv.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (170,70 mg, 805,44 µmol, 3 *equiv.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoill)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il) butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (200 mg, crudo), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (ESI): m/z = 522,5 $[M+H]^+$

Etapa 6: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

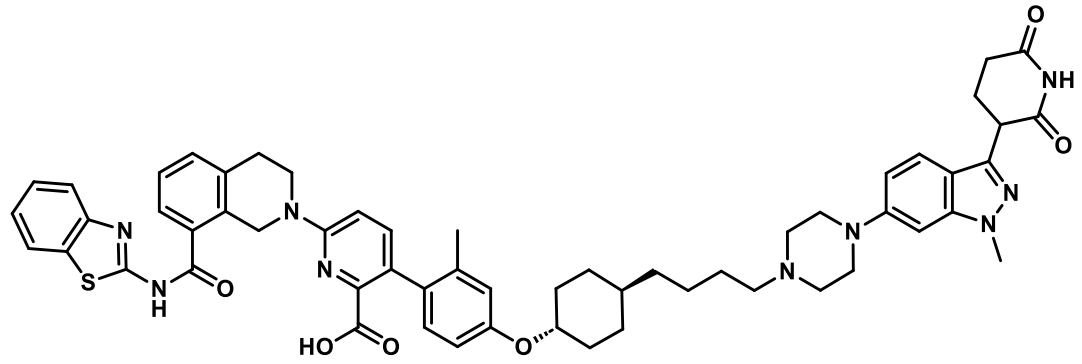
A una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (200 mg, 191,70 µmol, 1 *equiv.*) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (55,94 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 987,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,07 - 12,79 (m, 1H), 12,73 - 12,51 (m, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 3H), 7,47 - 7,38 (m, 3H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 7,05 - 6,94 (m, 3H), 6,70 - 6,64 (m, 1H), 5,08 - 5,00 (m, 2H), 4,37 - 4,20 (m, 2H), 4,02 - 3,92 (m, 3H), 3,73 - 3,46 (m, 4H), 3,29 - 3,13 (m, 2H), 3,09 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,42 - 2,22 (m, 3H), 2,17 - 2,06 (m, 3H), 2,02 - 1,95 (m, 1H),

1,88 - 1,80 (m, 2H), 1,73 - 1,53 (m, 2H), 1,47 - 1,33 (m, 5H), 1,32 - 1,28 (m, 2H), 1,18 - 1,06 (m, 2H)

Ejemplo 3: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 118a)



Etapa 1: 4-(((1*r*,*4r*)-4-((*E*)-4-(benciloxi)but-1-en-1-il)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-metilbenceno

A una mezcla de 3-benciloxipropil(trifenil)fosfonio;bromuro (7,94 g, 16,15 mmol, 1,2 *equiv.*) en THF (300 ml) se añadió LiHMDS (1 M, 24,23 ml, 1,8 *equiv.)* a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora seguida de la adición de (1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexanocarbaldehído (4 g, 13,46 mmol, 1 *equiv.*) en THF (50 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 11 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se

inactivó mediante la adición de cloruro de amonio (100 ml) a 0 °C, se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (800 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~2 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 4-(((1*r*,4*r*)-4-((*E*)-4-(benciloxi)but-1-en-1-il)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-metilbenceno (2,22 g) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,23 (m, 5H), 6,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 5,38 - 5,18 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,28 - 4,15 (m, 1H), 3,43 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,38 - 2,22 (m, 6H), 2,01 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,44 - 1,30 (m, 2H), 1,29 - 1,14 (m, 2H).

Etapa 2: 4-(((1*s*,4 *r*)-4-(4-(benciloxi)butil)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-metilbenceno

Una mezcla de 4-(((1*r*,4*r*)-4-((*E*)-4-(benciloxi)but-1-en-1-il)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-metilbenceno (2,2 g, 5,12 mmol, 1 *equiv.*), y PtO_2 (598,01 mg, 2,63 mmol, 0,514 *equiv*) en EtOH (20 ml) se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas en una atmósfera de H_2 (15 psi).

La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se sumergió en MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(benciloxi)butil)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-metilbenceno (2,1 g, crudo) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 5H), 6,93 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 1,74 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,55 - 1,47 (m, 2H), 1,37 - 1,26 (m, 4H), 1,24 - 1,15 (m, 3H), 1,08 - 0,95 (m, 2H).

Etapa 3: 4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-1-ol

Una mezcla de 4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(benciloxi)butil)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-metilbenceno (2,1 g, 4,87 mmol, 1 *equiv.*) en DCM (20 ml) se añadió TMSI (2,92 g, 14,60 mmol, 1,99 ml, 3 *equiv.*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas en bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml), se diluyó con DCM (50 ml), y se extrajo con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 10 % acetato de etilo/éter

de petróleo) para proporcionar 4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-1-ol (450 mg) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,26 - 4,16 (m, 1H), 3,38 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,44 - 1,35 (m, 2H), 1,34 - 1,22 (m, 5H), 1,20 - 1,16 (m, 2H), 1,09 - 0,97 (m, 2H).

Etapa 4: 4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butanal

Una solución de cloruro de oxalilo (334,72 mg, 2,64 mmol, 230,84 µl, 2 *equiv.*) en DCM (100 ml) se enfrió a -78 °C, seguido de la adición de DMSO (412,09 mg, 5,27 mmol, 412,09 µl, 4 *equiv.*). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2. Después 4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-1-ol (450 mg, 1,32 mmol, 1 *equiv.*) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. A continuación, se añadió TEA (800,54 mg, 7,91 mmol, 1,10 ml, 6 *equiv.*) gota a gota a la mezcla a -78 °C, y la mezcla se calentó a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (500 ml), se diluyó con acetato

de etilo (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~5 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butanal (400 mg) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,66 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 2,41 (dt, J = 1,2, 8,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,57 - 1,49 (m, 2H), 1,34 - 1,16 (m, 5H), 1,09 - 0,97 (m, 2H).

Etapa 5: 4-(3-(2,6-bis(benziloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1*H*-indazol (0,60 g, 1,20 mmol) y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,56 g, 3,00 mmol) en dioxano (18,0 ml) se añadió carbonato de cesio (1,17 g, 3,60 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 minutos. Posteriormente, se añadió RuPhos (0,06 g, 0,12 mmol), seguido de RuPhos Pd-G3 (0,05 g, 0,06 mmol). La mezcla de

reacción resultante se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con MeOH:DCM al 10 % (150 ml). El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (230-400; 10-50 % de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar *terc*-butilo 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazina-1-carboxilato (0,51 g) como un sólido amarillo pálido.

LC-MS (ESI): m/z = 606,65 $[M+H]^+$

Etapa 6: 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,51 g, 0,84 mmol) en THF (30,0 ml) se añadió $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en peso, 0,51 g, 100 % p/p). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (85 psi) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con THF (40 ml), se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con THF: DCM (1:1, 200 ml). El filtrado se concentró y se secó para proporcionar *terc*-butilo 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-

il)piperazina-1-carboxilato (0,35 g) como un sólido negro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (ESI): m/z = 428,51 $[M+H]^+$

Etapa 7: 3-(1-metil-6-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,35 g, 0,82 mmol) en DCM (7,0 ml) se añadió TFA (3,5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se destiló conjuntamente con DCM (20 ml) y se trituró con éter de dietilo (20 ml) para proporcionar 3-(1-metil-6-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona como un semisólido marrón (0,31 g).

LC-MS (ESI): m/z = 328,17 $[M+H]^+$

Etapa 8: 3-(6-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butanal (180 mg, 530,56 µmol, 1 *equiv*), 3-(1-metil-6-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (265,43 mg, 583,61 µmol, 1,1 *equiv.* Se agitó HCl) en DCM (4 ml) a esta temperatura durante 12

horas. A esta mezcla se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (562,23 mg, 2,65 mmol, 5 *equiv.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml), se diluyó con DCM (50 ml), y se extrajo con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~21 % DCM/metanol) para proporcionar 3-(6-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (230 mg) como un aceite blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 650,3 $[M+H]^+$

Etapa 9: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (230 mg, 353,49 µmol, 1 *equiv.*), *terc*-butilo 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato (259,84 mg,

424,19 µmol, 1,2 *equiv.*), Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (51,49 mg, 70,70 µmol, 0,2 *equiv.*), KF (61,61 mg, 1,06 mmol, 24,84 µl, 3 *equiv.*) en dioxano (5 ml) y H_2O (0,5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~24 % de DCM/metanol) para proporcionar *terc*-butilo 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato (300 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1056,5 $[M+H]^+$

Etapa 10: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

A una solución de *terc*-butilo 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato (300 mg,

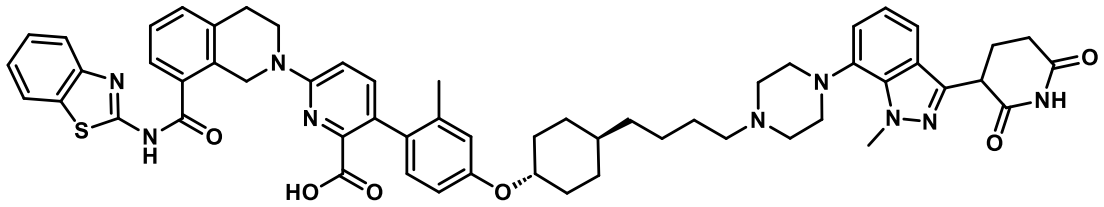
284,00 µmol, 1 *equiv.*) en DCM (1,5 ml) se añadió TFA (2,30 g, 20,19 mmol, 1,5 ml, 71,10 *equiv.*) La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil) ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (125,41 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1000,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,85 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 4H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 6,97 - 6,88 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,25 (q, *J* = 4,8, 1H), 4,22 - 4,16 (m, 1H), 3,94 - 3,86 (m, 5H), 3,22 (s, 4H), 3,02 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,64 - 2,58 (m, 2H), 2,56 (s, 4H), 2,38 - 2,24 (m, 3H), 2,17 - 2,12 (m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 5H), 1,77 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,50 - 1,42 (m, 2H), 1,37 - 1,18 (m, 7H), 1,04 (q, *J* = 11,6 Hz, 2H).

Ejemplo 4: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-

il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 119a)



Etapa 1: 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución agitada de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-bromo-1-metil-1*H*-indazol (0,60 g, 1,20 mmol) y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,55 g, 3,00 mmol) en dioxano (18,0 ml) se añadió carbonato de cesio (1,17 g, 3,60 mmol). La reacción se desgasificó con gas argón durante 15 minutos. Se añadió Pd-PEPPSI-iHeptCl (0,06 g, 0,06 mmol), y la reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de celite. La celite se lavó con MeOH:DCM al 10 % (200 ml), y el filtrado se concentró para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (10-30 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar *terc*-butilo 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-

1*H*-indazol-7-il)piperazina-1-carboxilato (0,38 g) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 606,65 $[M+H]^+$

Etapa 2: 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de *terc*-butilo 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-carboxilato (0,38 g, 0,62 mmol) en THF (23,0 ml) se añadió $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en peso 0,38 g). La reacción se puso bajo una atmósfera de H_2 (85 psi) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con THF (30 ml) y se filtró a través de celite. La celite se lavó con THF:DCM (1:1, 200 ml), y el filtrado se concentró para proporcionar *terc*-butilo 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-carboxilato (0,31 g) como un sólido negro.

LC-MS (ESI): m/z = 428,51 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 3-(1-metil-7-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

Una solución agitada de 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,31 g, 0,72 mmol) en DCM (6,2 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (3,1 ml), y la mezcla de reacción se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante 3 horas.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se destiló conjuntamente con DCM (20 ml) para obtener un producto crudo. El producto crudo se trituró con éter de dietilo (20 ml) para proporcionar 3-(1-metil-7-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona como un semisólido marrón (0,38 g como una sal de TFA).

LC-MS (ESI): m/z = 328,48 $[M+H]^+$.

Etapa 4: 3-(7-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

Una mezcla de 4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butanal (100 mg, 294,75 µmol, 1 *equiv.*) y 3-(1-metil-7-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (106,15 mg, 324,23 µmol, 1,1 *equiv.*) en DCM (5 ml) se agitó a 25 °C durante 15,5 horas, seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (187,41 mg, 884,26 µmol, 3 *equiv.*). Después, la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 ml) y se extrajo con DCM (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-(7-(4-(4-((1r,4s)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona(280 mg,crudo) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 650,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,87 (s, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,07 - 6,97 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,33 (d, *J* = 9,6, 5,2 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,17 - 3,03 (m, 2H), 2,99 - 2,73 (m, 4H), 2,28 (s, 4H), 2,05 - 2,00 (m, 2H), 1,91 (s, 4H), 1,77 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,48 - 1,42 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,32 - 1,28 (m, 3H), 1,23 (s, 4H), 1,07 - 1,01 (m, 2H).

Etapa 5: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(7-(4-(4-((1r,4s)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (260 mg, 399,60 µmol, 1 *equiv.*), *terc*-butilo 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato (244,77 mg, 399,60 µmol, 1 *equiv.*), KF (1,5 M, 399,60 µl, 3 *equiv.*) y cataCXium A Pd G3 (29,10 mg, 39,96 µmol, 0,1 *equiv.*) en dioxano (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a

presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0-80 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar *terc*-butilo 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato (240 mg, crudo) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1056,5 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,87 (s, 2H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40 - 7,36 (m, 3H), 7,03 (s, 2H), 6,94 - 6,90 (m, 1H), 6,86 - 6,79 (m, 2H), 6,75 - 6,69 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,33 (d, J = 9,6, 5,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 4H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 3H), 3,86 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,06 - 2,02 (m, 3H), 2,00 - 1,98 (m, 6H), 1,79 - 1,74 (m, 3H), 1,50 - 1,40 (m, 4H), 1,32 (s, 2H), 1,29 (s, 2H), 1,23 (s, 2H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 1,02 (s, 9H).

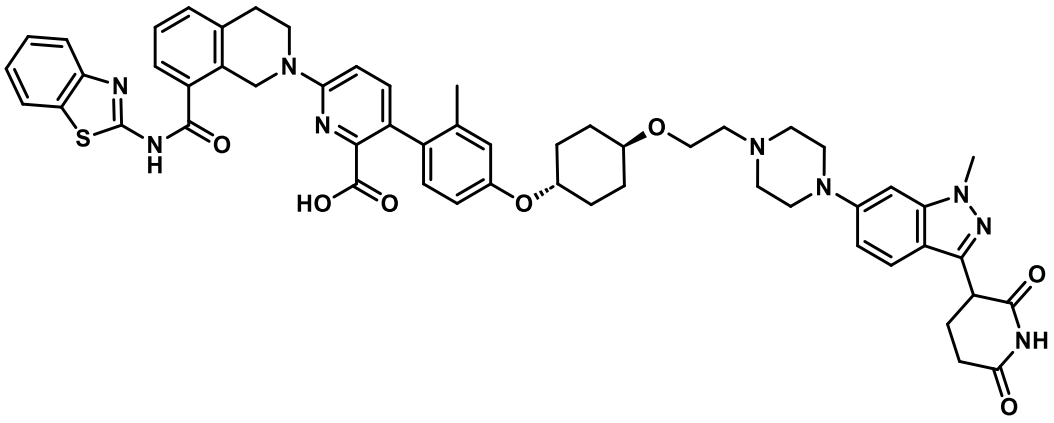
Etapa 6: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico.

Una mezcla de *terc*-butilo 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoill)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato (230 mg, 217,74 µmol, 1 *equiv.*) en TFA (2 ml) y DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (75,72 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1000,5 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,94 - 12,80 (m, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,14 - 8,13 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 4H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,09 - 7,03 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,38 - 4,34 (m, 1H), 4,29 - 4,16 (m, 5H), 3,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 2,69 - 2,59 (m, 3H), 2,38 - 2,28 (m, 2H), 2,23 - 2,11 (m, 2H), 2,11 - 1,98 (m, 6H), 1,82 - 1,76 (m, 2H), 1,67 - 1,56 (m, 2H), 1,46 - 1,19 (m, 10H), 1,12 - 1,02 (m, 2H).

Ejemplo 5: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 121a)



Etapa 1: 3-(6-(4-(2-(((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

Una mezcla de 3-(1-metil-6-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (40,02 mg, 122,24 µmol, 2,0 *equiv.*) y $NaBH(OAc)_3$ (38,86 mg, 183,37 µmol, 3,0 *equiv.*) en DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Después, 2-(((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)acetaldehído (20 mg,61,12 µmol, 1,0 *equiv.*) se añadió a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Las capas orgánicas combinadas se filtraron y se concentraron a presión

reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~10 % acetato de etilo/metanol) para dar 3-(6-(4-(2-(((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-ilo)piperidina-2,6-diona (100 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 638,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,85 (s, 1H), 7,60 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 2H), 6,90 - 6,78 (m, 1H), 6,73 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 1H), 4,29 - 4,23 (m, 1H), 3,97 - 3,85 (m, 4H), 3,64 - 3,54 (m, 2H), 3,25 - 3,18 (m, 3H), 2,67 (td, *J* = 2,0, 3,6 Hz, 3H), 2,62 - 2,59 (m, 4H), 2,33 (td, *J* = 2,0, 3,6 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,18 - 2,13 (m, 1H), 2,01 - 1,95 (m, 3H), 1,47 - 1,36 (m, 4H), 1,28 - 1,22 (m, 2H)

Etapa 2: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-(2-(((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (100 mg, 156,59 µmol, 1,0 *equiv.*), *terc*-butilo 6- [8 -(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato (115,11 mg, 187,91 µmol, 1,2 *equiv.*), Ad_2nBuP Pd G_3 (22,81 mg, 31,32 µmol, 0,2 *equiv.*), y KF (1,5 M, 156,59 µl, 1,5 *equiv.*) en dioxano (3 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. Las capas orgánicas combinadas se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~10 % de DCM/metanol) para dar *terc*-butilo 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato (100 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 523,1 $[M/2+H]^+$.

Etapa 3: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

Una mezcla de *terc*-butilo 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-((((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato (100 mg, 95,76 µmol, 1,0 *equiv.*) en

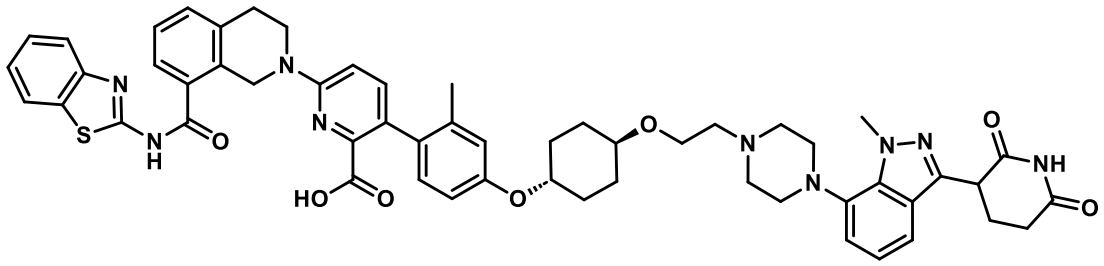
DCM (0,8 ml) y TFA (0,8 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Las capas orgánicas combinadas se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (40,84 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 495,1 $[M/2+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,96 - 12,62 (m, 1H), 10,88 - 10,83 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 4H), 7,36 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 6,96 - 6,89 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,37 - 4,31 (m, 1H), 4,25 (dd, J = 4,8, 9,6 Hz, 1H), 3,93 - 3,87 (m, 5H), 3,58 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,21 (s, 4H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,65 - 2,53 (m, 10H), 2,33 - 2,28 (m, 1H), 2,15 (dd, J = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,00 - 1,95 (m, 3H), 1,47 - 1,37 (m, 4H)

Ejemplo 6: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-

il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 122a)



Etapa 1: (1s,4s)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)ciclohexan-1-ol

Una mezcla de (1s,4s)-ciclohexan-1,4-diol(4 g,34,44 mmol,1*equiv.*)eimidazol (2,34 g, 34,44 mmol, 1 *equiv.*) en DCM (100 ml) y DMF (50 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. A esta mezcla se le añadió *terc*-butilclorodifenilsilano (11,36 g, 41,32 mmol, 10,58 ml, 1,2 *equiv.*). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Las capas orgánicas combinadas se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar (1*s,4s* -4-((*terc*-butildifenilsil)oxi)ciclohexan-1-ol (4 g) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 355,1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,63 - 7,56 (m, 4H), 7,46 - 7,37 (m, 6H), 4,46 (s, 1H), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,44 (s, 1H), 1,69 - 1,58 (m, 4H), 1,46 - 1,30 (m, 4H), 1,02 (s, 8H).

Etapa 2: (((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilano

Una mezcla de (1s,4s)-4-((terc-butildifenilsilsil) oxi) ciclohexan-1-ol (4 g, 11,28 mmol, 1 *equiv*.), 4-bromo-3-metilfenol (2,32 g, 12,41 mmol, 1,1 *equiv*.), 2-(tributil-fosfanilideno) acetonitrilo (3,27 g, 13,54 mmol, 1,2 *equiv*.) en tolueno (90 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. Las capas orgánicas combinadas se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 10 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar (((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilato (2,3 g) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,61 (d, J = 6,4 Hz, 4H), 7,46 - 7,39 (m, 7H), 6,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 1H), 3,81 (td, J = 4,4, 8,0 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,94 (dd, J = 3,2, 7,2 Hz, 2H), 1,78 - 1,72 (m, 2H), 1,52 - 1,43 (m, 2H), 1,38 - 1,28 (m, 2H), 1,01 (s, 9H).

Etapa 3: (1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexan-1-ol

Una solución de (((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butilo) difenilsilano (2,3 g, 4,39 mmol, 1 *equiv.*) en TBAF (23 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (0 ~ 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar (1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi) ciclohexan-1-ol (1 g) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 3,55 - 3,47 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,00 - 1,93 (m, 2H), 1,84 - 1,77 (m, 2H), 1,42 - 1,26 (m, 4H).

Etapa 4: 4-(((1*r*,4*r*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-metilbenceno

A una solución de (1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi) ciclohexan-1-ol (1 g, 3,51 mmol, 1 *equiv.*) en THF (20 ml) se añadió NaH (210,38 mg, 5,26 mmol, 60 % de pureza, 1,5 *equiv.*). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas, y después 3-bromoprop-1-eno (848,43 mg, 7,01 mmol, 2 *equiv.*) se añadió a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro amónico acuoso saturado (20 ml) a 0 °C, SE DILUYÓ, y se extrajo con acetato

de etilo (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 20 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 4-((1r,4r)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-metilbenceno (500 mg) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 5,90 - 5,84 (m, 1H), 5,24 (qd, J = 2,0, 17,2 Hz, 1H), 5,15 - 5,07 (m, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 1H), 3,96 (td, J = 2,0, 6,0 Hz, 2H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 4H), 1,44 - 1,34 (m, 4H).

Etapa 5: 2-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)acetaldehído

Una mezcla de 4-(((1r,4r)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-metilbenceno (500 mg, 1,54 mmol, 1 *equiv*.) en DCM (5 ml) se agitó a -78 °C durante 0,5 horas en atmósfera de O_3, seguido de la adición de Me_2S (477,60 mg, 7,69 mmol, 564,54 µl, 5 *equiv*). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. El Me_2S residual se absorbió por una solución de hipoclorito de sodio. La mezcla de reacción se concentró entonces para proporcionar 2-(((1r,4r)-4-(4-bromo-3-

metilfenoxi)ciclohexil)oxi)acetaldehído (600 mg, crudo) como un aceite amarillo.

Etapa 6: 3-(7-(4-(2-(((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

Una mezcla de 3-(1-metil-7-(piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (40,02 mg, 122,24 µmol, 2 *equiv*.) y $NaBH(OAc)_3$ (38,86 mg, 183,37 µmol, 3 *equiv*) en DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 2,5 horas. A esta mezcla se le añadió 2-(((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)acetaldehído (20 mg, 61,12 µmol, 1 *equiv*), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Las capas orgánicas combinadas se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 10 % de metanol/acetato de etilo) para proporcionar 3-(7-(4-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (110 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 638,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,88 (s, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 6,96 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 4,8, 9,6 Hz, 2H), 4,24 (s, 3H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,54

(s, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,22 - 2,11 (m, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 6H), 1,91 (s, 4H), 1,46 - 1,36 (m, 5H), 1,17 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H).

Etapa 7: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(7-(4-(2-(((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (110,00 mg, 172,25 µmol, 1 *equiv.*), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de terc-butilo (126,62 mg, 206,70 µmol, 1,2 *equiv*), Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3) (25,09 mg, 34,45 µmol, 0,2 *equiv.*) y KF (1,5 M, 172,25 µl, 1,5 *equiv.*) en dioxano (3 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. Las capas orgánicas combinadas se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (0 ~ 10 % DCM/metanol) para proporcionar 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoill)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-

1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (90 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 523,2 $[M/2+H]^+$.

Etapa 8: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*R*,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico.

Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1s,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato (90 mg, 86,18 µmol, 1 *equiv.*) en TFA (0,8 ml) y DCM (0,8 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (28,06 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 495,2 $[M/2+H]^+$.

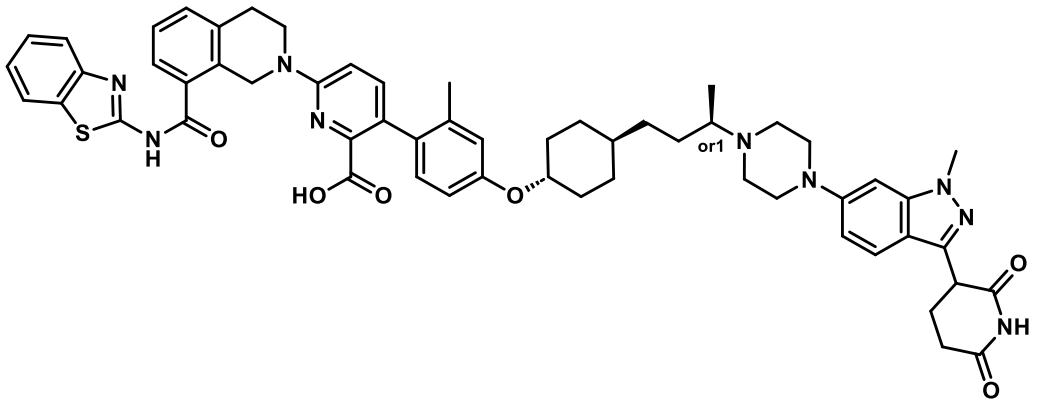
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,05 - 12,44 (m, 2H), 10,91 - 10,87 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, J =

7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 3H), 7,41 - 7,32 (m, 3H), 7,06 - 7,01 (m, 2H), 6,93 (dd, *J* = 8,8, 16,4 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,77 - 6,69 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,33 (dd, *J* = 5,2, 9,6 Hz, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,91 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,62 - 3,56 (m, 2H), 3,14 - 2,83 (m, 8H), 2,71 - 2,55 (m, 6H), 2,36 - 2,28 (m, 2H), 2,19 - 2,13 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,00 - 1,91 (m, 4H), 1,46 - 1,37 (m, 4H).

Ejemplo 8: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*S*,4r)-4-((3*R)*-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico;

[ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*S*,4r)-4-((3*R**)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

(Compuesto 125a)



Etapa 1: (S)-4-((1r,4 R)-4 (4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il 4-metilbencenosulfonato

A una solución de (*S*)-4-((1r,4*R*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-ol (480 mg, 1,41 mmol, 1 *equiv.*), TEA (426,96 mg, 4,22 mmol, 587,28 µl, 3 *equiv.*) y DMAP (25,77 mg, 210,97 µmol, 0,15 *equiv.*)en DCM (5 ml) se añadió TsCl (402,21 mg, 2,11 mmol, 1,5 *equiv.*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (0 - 6 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar (*S*)-4-(1r,4R)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il 4-metilbencenosulfonato (490 mg) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,73 - 6,67 (m, 1H), 4,57 - 4,45 (m, 1H), 4,23 - 4,11 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,97 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 1,67 - 1,60 (m, 1H), 1,54 - 1,45

(m, 3H), 1,23 (s, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,08 - 0,98 (m, 3H), 0,96 - 0,83 (m, 3H).

Etapa 2: 3-(6-(4-(R)-4-((1r,4S)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

Una mezcla de (S)-4-((1r,4R)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il4-metilbencenosulfonato (490 mg, 988,96 µmol, 1 *equiv.*), 3-(1-metil-6-(piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (561,60 mg, 1,19 mmol, 1,2 *equiv.*, 4HCl), carbonato potásico (683,40 mg, 4,94 mmol, 5 *equiv.*), y NaI (148,24 mg, 988,96 µmol, 1 *equiv.*) en MeCN (5 ml) se agitó a 60 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo al 100 %) para proporcionar 3-(6-(4-((*R*)-4-(1*r*,4*S*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (370 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 650,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,84 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,19 (s, 6H), 2,60 (d,

J = 6,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,21 - 2,09 (m, 2H), 2,07 - 1,97 (m, 3H), 1,78 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 1,59 - 1,38 (m, 2H), 1,33 - 1,20 (m, 7H), 1,11 - 1,01 (m, 2H), 0,95 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 3: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*S*,4r)-4-((3*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-((R)-4-((1r,4 S)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (370 mg, 568,66 µmol, 1 *equiv*.), *terc*-butilo 6- [8 -(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato (418,00 mg, 682,40 µmol, 1,2 *equiv*.), KF (99,11 mg, 1,71 mmol, 39,96 µl, 3 *equiv*.), y cataCXium A Pd G3 (41,41 mg, 56,87 µmol, 0,1 *equiv*.) en H_2O (0,5 ml) y dioxano (5 ml) se desgasificaron y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (0-90 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoill) 3,4-dihidroisoquinolin-

2(1*H*)-il)-3-(4-(((1 *S*, 4*r*)-4-(3 *R*)) -3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (500 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1058,5 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,86 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 4H), 7,38 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 2H), 6,85 - 6,80 (m, 3H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,25 (d, *J* = 9,2, 5,2 Hz, 2H), 4,03 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,87 - 3,83 (m, 2H), 3,19 (s, 4H), 3,03 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,63 - 2,59 (m, 3H), 2,28 (s, 2H), 2,15 (d, *J* = 12,8, 5,2 Hz, 2H), 2,04 (d, *J* = 10,4 Hz, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,78 (d, *J* = 12,4 Hz, 3H), 1,58 - 1,45 (m, 2H), 1,20 - 1,14 (m, 2H), 1,11 - 1,06 (m, 2H), 1,02 (s, 9H), 0,95 (d, *J* = 6,4 Hz, 4H).

Etapa 4: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*S*,4r)-4-((3*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico;

[ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*S*,4r)-4-((3*R**)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-

il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

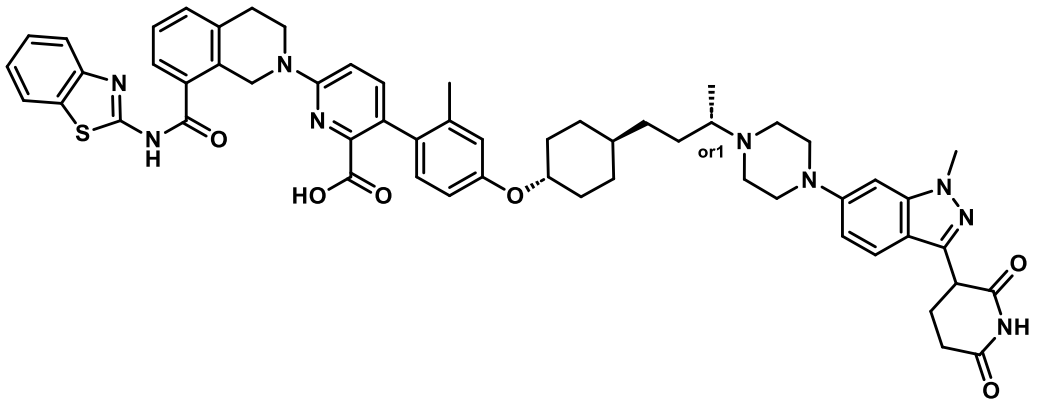
Una mezcla de *terc*-butilo 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-(((1S,4r)-4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato (500 mg, 473,34 µmol, 1 *equiv.*) en TFA (3 ml) y DCM (3 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*S*,4r)-4-((3*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*S*,4r)-4-((3*R**)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico] (115,3 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1000,5 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,99 - 12,36 (m, 2H), 10,86 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49

(t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (q, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,96 - 6,85 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,25 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,93 - 3,90 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,25 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 3,02 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,84 - 2,70 (m, 3H), 2,67 (s, 1H), 2,64 - 2,59 (m, 2H), 2,38 - 2,24 (m, 2H), 2,15 (d, *J* = 13,2, 5,6 Hz, 1H), 2,06 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,80 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,63 - 1,54 (m, 1H), 1,38 - 1,29 (m, 3H), 1,25 (s, 4H), 1,15 - 0,93 (m, 6H).

Ejemplo 9: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*S*,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico;
[ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*S*,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]
(Compuesto 125b)



Etapa 1: (1r,4r)-metil-4-(4-bromo-3-metilfenoxi) ciclohexanocarboxilato

A una solución de (1s,4s)-metil-4-hidroxiciclohexanocarboxilato (2,0 g, 12,64 mmol, 1,1 *equiv*.) en tolueno (20 ml) se añadió 2-(tributil-λ 5 -foshanilideno) acetonitrilo (3,33 g, 13,79 mmol, 1,2 *equiv*.) y 4-bromo-3-metilfenol (2,15 g, 11,49 mmol, 1,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0) para dar (1*r*,4*r*)-metil-4-(4-bromo-3-metilfenoxi) ciclohexanocarboxilato (2,4 g, crudo) como un aceite amarillo.

Etapa 2: ((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)metanol

A una solución de (1r,4r) -metil-4-(4-bromo-3-metilfenoxi) ciclohexanocarboxilato (2,4 g, 7,33 mmol, 1

equiv.) en THF (25 ml) se añadió LAH (278,38 mg, 7,33 mmol, 1 *equiv*.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivo mediante la adición de H_2O (0,3 ml), NaOH al 15 % (0,3 ml) y H_2O (0,9 ml). La mezcla combinada se mezcló con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente de 0 ~ 20 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar ((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi) ciclohexil)metanol (1,3 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz) δ = 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,75 - 6,67 (m, 1H), 4,43 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 1H), 3,23 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 2H), 1,77 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,43 - 1,33 (m, 1H), 1,33 - 1,22 (m, 2H), 1,11 - 0,98 (m, 2H)

Etapa 3: (1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi) ciclohexanocarbaldehído

A una solución de cloruro de oxalilo (1,10 g, 8,69 mmol, 760,68 µl, 2 *equiv*.) en DCM (20 ml) se añadió gota a gota a una solución de DMSO (1,36 g, 17,38 mmol, 1,36 µl, 4 *equiv*.) en DCM (2 ml) a -70 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. Después de lo cual, 4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-

metilfenoxi)ciclohexil)metanol (1,3 g, 4,34 mmol, 1 *equiv.*) en DCM (2 ml) se añadió gota a gota a -70 °C. La solución se agitó durante 1 hora a -70 °C. Después, TEA (2,64 g, 26,07 mmol, 3,63 ml, 6 *equiv.*) se añadió a la solución. La suspensión se agitó a -70 °C durante 0,5 h en atmósfera de N_2. Se añadieron DCM (50 ml) y agua (50 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se lavó con DCM (60 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar (1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi) ciclohexanocarbaldehído (1,2 g) como un aceite amarillo.

Etapa 4: (E) -etil-3-((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi) ciclohexil) acrilato

A una solución de 2-(dietifosforil) acetato de etilo (1,81 g, 8,08 mmol, 1,60 ml, 2,0 *equiv.*) en THF (15 ml) se añadió NaH (339,15 mg, 8,48 mmol, 60 % de pureza, 2,1 *equiv.*). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Entonces (1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi) ciclohexanocarbaldehído (1,2 g, 4,04 mmol, 1 *equiv.*) se añadió y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas en N_2. La mezcla de reacción se inactivó después mediante la adición de agua (10 ml) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (90 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante

cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 0/1 a 10/1) para dar (*E*) -etil-3-((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi) ciclohexil) acrilato (1 g) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz) δ = 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,76 - 6,70 (m, 1H), 6,16 - 6,07 (m, 1H), 5,74 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 2H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 2H), 1,39 - 1,28 (m, 4H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)

Etapa 5: etil-3-((1*r, 4r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)propanoato

A una solución de (E)-etil-3-((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi) ciclohexil) acrilato (1 g, 2,72 mmol, 1 *equiv*.) en EtOH (10 ml) se añadió PtO_2 (61,83 mg, 272,27 µmol, 0,1 *equiv*.) en atmósfera H_2 (15 psi). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar una torta de filtro, que se enjuagó con EtOH. La torta filtrante se secó a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 10/1) para dar -3-((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi) ciclohexil) propanoato de etilo (700 mg) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz) δ = 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,74 - 6,67 (m, 1H), 4,28 - 4,16 (m, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 2H), 2,34 - 2,22 (m, 5H), 2,02 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,74 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,51 - 1,40 (m, 2H), 1,34 - 1,22 (m, 3H), 1,21 - 1,15 (m, 3H), 1,11 - 0,98 (m, 2H)

Etapa 6: 3-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)propan-1-ol

A una solución de etil-3-((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi) ciclohexil) propanoato (500 mg, 1,35 mmol, 1 *equiv*.) en THF (10 ml) se añadió LAH (51,38 mg, 1,35 mmol, 1 *equiv*.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivo mediante la adición de H_2O (0,1 ml), NaOH al 15 % (0,1 ml) y H_2O (0,3 ml). La mezcla combinada se mezcló con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-((1r,4s)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)propan-1-ol (400 mg) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz,) δ = 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,74 - 6,69 (m, 1H), 4,34 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 1H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,79 - 1,72 (m,

2H), 1,47 - 1,38 (m, 2H), 1,34 - 1,25 (m, 2H), 1,24 - 1,16 (m, 3H), 1,10 - 0,96 (m, 2H)

Etapa 7: 3-(1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi) ciclohexil) propanal

A una solución de DMSO (2,33 g, 29,82 mmol, 2,33 ml, 4 *equiv.*) gota a gota en DCM (200 ml) se añadió $(COCl)_2$ (1,89 g, 14,91 mmol, 1,31 ml, 2 *equiv.*) a -70 °C. La mezcla resultante se agitó esta temperatura durante 1 hora. A esta mezcla, 3-((1r,4s)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)propan-1-ol (2,44 g, 7,46 mmol, 1 *equiv.*) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota a -70 °C. La mezcla resultante se agitó a -70 °C durante 1 hora. Después, se añadió TEA (4,53 g, 44,74 mmol, 6,23 ml, 6 *equiv.*) gota a gota a -70 °C. La mezcla resultante se agitó a -70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi) ciclohexil) propanal (2,15 g) como un aceite amarillo.

Etapa 8: 4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-ol

A una solución de 3-((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)propanal (2,15 g, 6,61 mmol, 1

equiv.) en THF (20 ml) se añadió MeMgBr (3 M, 4,41 ml, 2 *equiv.*) a -10 °C. La mezcla se agitó a -10 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con solución de cloruro de amonio (50 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (9 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 4-((1r,4s)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-ol (1,23 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 3,2, 8,4 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 1H), 3,58 - 3,48 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,02 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,37 - 1,22 (m, 6H), 1,22 - 1,13 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,0 Hz, 4H).

Etapa 9: (R)-4-((1r,4S)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-ol y (S)-4-((1r,4R)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-ol

Los estereoisómeros de 4-((1r,4s)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-ol se separaron mediante SFC “Columna: Chiralpak AS-3 50 × 6 mm D.I., 3 µm Fase móvil: Fase A para CO_2 y Fase B para iPrOH 0,05 % de EA);)

para proporcionar (S)-4-((1r,4R)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-ol **(pico 1**) (480 mg) como un aceite blanco y (R)-4-(1 r,4 S)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-ol (**pico 2**) (500 mg) como un aceite blanco.

Pico 1:

SFC: tR = 1,008 min

Pico 2:

SFC: tR = 1,078 min

Etapa 10: 4-metilbencenosulfonato de (R)-4-((1*r*,4*S*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-ilo

A una mezcla de (*R*)-4-((1*r*,4*S*)-4-(4-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-ol (420 mg, 1,23 mmol, 1 *equiv.*), TEA (373,59 mg, 3,69 mmol, 513,87 µl, 3 *equiv.*) y DMAP (22,55 mg, 184,60 µmol, 0,15 *equiv.*) en DCM (5 ml) se añadió TsCl (351,93 mg, 1,85 mmol, 1,5 *equiv.*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas. La solución se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (6 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar (R)-4-(1 *r*,4 *S*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il 4-metilbencenosulfonato (480 mg) como un aceite blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H),

6,93 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 4,58 - 4,45 (m, 1H), 4,23 - 4,08 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,02 - 1,91 (m, 2H), 1,67 - 1,58 (m, 1H), 1,55 - 1,43 (m, 3H), 1,28 - 1,14 (m, 5H), 1,08 - 0,95 (m, 3H), 0,95 - 0,85 (m, 2H).

Etapa 11: 3-(6-(4-((S)-4-((1r,4R)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de (R)-4-((1 r,4 S)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il 4-metilbencenoesulfonato (476 mg, 960,71 µmol, 1 *equiv*.) y 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (545,56 mg, 1,15 mmol, 1,2 *equiv*., 4HCl) en MeCN (5 ml) se añadió carbonato potásico (663,88 mg, 4,80 mmol, 5 *equiv*.) y el NaI (144,00 mg, 960,71 µmol, 1 *equiv*.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (98 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 3-(6-(4-((*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-ilo) peridina-2,6-diona (360 mg) como un sólido blanquecino.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,84 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,99 - 6,88

(m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,71 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,31 - 4,16 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,19 (s, 4H), 2,65 - 2,54 (m, 7H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (dd, *J* = 5,6, 13,2 Hz, 1H), 2,03 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 1,78 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,57 - 1,48 (m, 1H), 1,36 - 1,15 (m, 7H), 1,13 - 1,00 (m, 2H), 0,95 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

Etapa 12: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*R*,4r)-4-((3*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-((S)-4-((1r,4R)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (360 mg, 553,30 µmol, 1 *equiv*.), 6- [8 -(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato (406,70 mg, 663,95 µmol, 1,2 *equiv*.), KF (96,43 mg, 1,66 mmol, 38,88 µl, 3 *equiv*.), y cataCXium A Pd G3 (40,29 mg, 55,33 µmol, 0,1 *equiv*.) en dioxano (5 ml) y H_2O (0,5 ml) se desgasificaron y se purgaron con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La solución se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (100 % de acetato de etilo/éter

de petróleo) para proporcionar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoill)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*R*,4r)-4-(3*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (460 mg) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,85 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 4H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 6,97 - 6,87 (m, 2H), 6,86 - 6,77 (m, 3H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,31 - 4,16 (m, 2H), 3,90 - 3,83 (m, 5H), 3,19 (s, 5H), 3,03 (s, 2H), 2,71 - 2,56 (m, 8H), 2,36 - 2,23 (m, 3H), 2,22 - 2,09 (m, 2H), 1,78 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,51 (dd, J = 1,6, 3,3 Hz, 2H), 1,34 - 1,20 (m, 7H), 1,02 (s, 9H), 0,95 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Etapa 13: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*S*,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico;

[ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*S*,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-

il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

Una mezcla de terc-butilo 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-((((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-ilo)piperazin-1-il) butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato (440 mg, 416,54 µmol, 1 *equiv.*) en TFA (3 ml) y DCM (3 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La solución se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoill) 3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*R*,4 *r*)-4-((3 *S*) -3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoill) 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-(((1 R, 4r)-4-((3 *S* *) -3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico] (72,58 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 501,0 $[M/2+H]^+$.

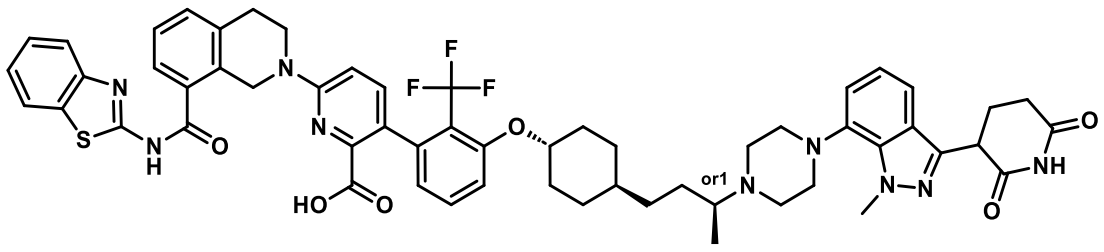
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,97 - 12,44 (m, 2H), 10,86 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 3H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,01 - 6,84 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 6,74 - 6,65 (m, 1H),

4,97 (s, 2H), 4,34 - 4,14 (m, 2H), 3,94 - 3,88 (m, 5H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 3,02 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,69 - 2,65 (m, 2H), 2,61 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,55 (s, 1H), 2,35 - 2,30 (m, 3H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 2,11 - 2,05 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 1,42 - 1,20 (m, 8H), 1,18 - 0,97 (m, 4H).

Ejemplo 10: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)*-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico;

[ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico].

(Compuesto 129a)



Etapa 1: metil-(1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexan-1-carboxilato

Una mezcla de 3-bromo-2-(trifluorometil) fenol (15 g, 62,24 mmol, 1 *equiv*.), metilo (1s,4s)-4-hidroxiciclohexano-1-carboxilato (11,82 g, 74,69 mmol, 1,2 *equiv*.), y 2-(tributil-fosfanilideno) acetonitrilo (19,53 g, 80,91 mmol, 1,3 *equiv*.) en tolueno (300 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar-(1r,4r)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil) fenoxi) ciclohexan-1-carboxilato de metilo (10,9 g) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 4,60 - 4,46 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,46 - 2,34 (m, 1H), 2,10 - 1,98 (m, 2H), 1,93 (dd, J = 3,2, 13,6 Hz, 2H), 1,61 - 1,37 (m, 4H).

Etapa 2: ((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)metanol

Una mezcla de metil-(1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil) fenoxi) ciclohexan-1-carboxilato (9,9 g, 25,97 mmol, 1 *equiv*.) en THF (400 ml) se desgasificó y se purgó con N $_2$ tres veces, seguido de la adición de LAH (2,5 M en THF, 10,39 ml, 1 *equiv*.) a -78 °C durante 30 min bajo una atmósfera N $_2$. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (9 ml) y NaOH (9 ml) a 0 °C. A

esta mezcla se añadió H_2O (7 ml) a 0 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~19 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar ((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)metanol (3,87 g) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 4,55 - 4,34 (m, 2H), 3,23 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,05 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,78 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,46 - 1,26 (m, 3H), 1,05 (q, J = 12,4 Hz, 2H).

Etapa 3: (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexan-1-carbaldehído

A una solución de cloruro de oxalilo (2,59 g, 20,39 mmol, 1,78 ml, 2 *equiv*.) en DCM (300 ml) enfriado a -78 °C, se añadió DMSO (3,19 g, 40,77 mmol, 3,19 ml, 4 *equiv*.). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2. Después (1r,4r)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil) fenoxi) ciclohexil)metanol (3,6 g, 10,19 mmol, 1 *equiv*.) se añadió gota a gota, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora en una atmósfera de N_2. A continuación, se añadió TEA (6,19 g, 61,16 mmol, 8,51 ml, 6 *equiv*.) gota a gota a la mezcla a -78 °C, y la mezcla se

calentó a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) a 0 °C, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0~5 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar (1r,4r)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil) fenoxi) ciclohexan-1-carbaldehído (3,5 g, crudo) como un aceite amarillo.

Etapa 4: etil-(*E*)-3-((1*r*,*4r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil) acrilato

A una solución de NaH (692,50 mg, 17,31 mmol, 60 % de pureza, 1,6 *equiv*.) en THF (100 ml) se añadió gota a gota 2-dietoxifosforilacetato de etilo (3,40 g, 15,15 mmol, 3,01 ml, 1,4 *equiv*.) a -10 °C bajo una atmósfera N_2. La mezcla resultante se agitó esta temperatura durante 1 hora. A esta mezcla, se añadió gota a gota (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexano-1-carbaldehído (3,8 g, 10,82 mmol, 1 *equiv*.) en THF (10 ml) a -10 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua

(40 ml) a 0 °C, se diluyó con acetato de etilo (40 ml), y se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 4 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar (E)-3-((1r,4r)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)acrilato de etilo (3,8 g) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 6,8, 15,6 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,25 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,07 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,82 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,51 - 1,38 (m, 2H), 1,37 - 1,26 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 5: etil-3-((1*r*, *4r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil) propanoato

Una mezcla de etil-(*E*)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil) acrilato (3,80 g, 9,02 mmol, 1 *equiv*) en EtOAc (400 ml) se añadió Rh/Al_2O_3 (1,5 g, 14,58 mmol, 1,62 *equiv*.) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 25 °C durante 12 horas. La solución de reacción se filtró y se concentró para dar

un residuo, que se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (0~ 10 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar -3-(1r,4r)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)propanoato de etilo (3,2 g) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 4,44 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 4,04 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,03 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,46 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,38 - 1,23 (m, 3H), 1,17 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,11 - 0,98 (m, 2H).

Etapa 6: Ácido 3-((1*r* *4r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)propanoico

A una solución de -3-((1r,4r)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)propanoato de etilo (3,1 g, 7,32 mmol, 1 *equiv*.) en THF (30 ml) y H_2O (6 ml) se añadió $LiOH•H_2O$ (1,23 g, 29,30 mmol, 4 *equiv*.). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para extraer el THF. La fase acuosa se ajustó a pH = 4~5 con 1M de HCl. La mezcla de reacción se filtró. La torta de filtro se diluyó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 3-((1r,4r)-4-(3-

bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)propanoico (3 g, crudo) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,20 - 11,82 (m, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 4,44 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,04 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,76 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,43 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,38 - 1,28 (m, 2H), 1,19 (s, 1H), 1,05 (q, *J* = 11,6 Hz, 2H).

Etapa 7: 3-((1r,4s)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil) fenoxi)ciclohexil)propan-1-ol

Una mezcla de ácido 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)propanoico (3 g, 7,59 mmol, 1 *equiv.*) en THF (30 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, seguido de la adición de BH_3•THF (1 M, 37,95 ml, 5 *equiv.*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. Se añadió MeOH (50 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a 0 °C en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (40 ml) y se extrajo con EA (180 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 10 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 3-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-

(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)propan-1-ol (3 g, crudo) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 4,50 - 4,39 (m, 1H), 4,35 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 2,04 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,46 - 1,38 (m, 2H), 1,25 - 1,14 (m, 4H), 1,11 - 0,97 (m, 2H).

Etapa 8: 3-((1r,4r)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil) fenoxi) ciclohexil) propanal

A una solución de cloruro de oxalilo (2,00 g, 15,74 mmol, 1,38 ml, 2 *equiv*.) en DCM (200 ml) se enfrió a -78 °C, y DMSO (2,46 g, 31,48 mmol, 2,46 ml, 4 *equiv*.) se añadió gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2. A esta mezcla se le añadió 3-((1r,4s)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil) fenoxi)ciclohexil)propan-1-ol (3 g, 7,87 mmol, 1 *equiv*.). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. Después, se añadió TEA (4,78 g, 47,22 mmol, 6,57 ml, 6 *equiv*.) gota a gota a la mezcla a -78 °C, y la mezcla se calentó a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) a 0 °C, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se

secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 5 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 3-((1*r*,4r)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)propanal (2,4 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,67 (s, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 4,44 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,45 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,04 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,45 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,39 - 1,29 (m, 2H), 1,27 - 1,18 (m, 1H), 1,11 - 0,96 (m, 2H).

Etapa 9: 4-((1r,4s)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-2-ol

Una mezcla de ácido 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)propanoico (2,3 g, 6,07 mmol, 1 *equiv.*) en THF (120 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces, seguido de la adición de MeMgBr (3 M, 4,04 ml, 2 *equiv.*) a -10 °C. La mezcla se agitó a -10 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. Después de completarse, la mezcla de reacción se vertió en cloruro amónico acuoso saturado (20 ml), y se extrajo acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar

un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 20 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-2-ol (1,4 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 4,52 - 4,37 (m, 1H), 4,31 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,59 - 3,48 (m, 1H), 2,03 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,40 - 1,20 (m, 6H), 1,10 - 0,96 (m, 5H).

Etapa 10: (R)-4-((1r,4 S)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-2-ol y (S)-4-((1r,4R)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-2-ol

Los estereoisómeros de 4-((1r,4s)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-2-ol se separaron mediante SFC (columna: Daicel Chiralpak IG (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-MeOH(0,1 % NH_3•H_2O)]; % B: 35 %, modo de elución isocrática) para dar (S)-4-((1r,4R)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-2-ol (**pico 1**) (630 mg) como un aceite amarillo y (R)-4-(1 r,4 S)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil) fenoxi) il) butan-2-ol (**Pico 2**) (530 mg) como un aceite amarillo.

SFC : t_R = 1,447 min

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ = 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 4,51 - 4,37 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,60 - 3,48 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,76 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,40 - 1,18 (m, 6H), 1,10 - 0,95 (m, 5H).

SFC : t_R = 1,743 minutos

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ = 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,60 - 3,46 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,76 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,41 - 1,19 (m, 6H), 1,09 - 0,95 (m, 5H).

Etapa 11: (R)-4-((1r,4 S)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-2-il 4-metilbencenosulfonato

A una mezcla de *(R)-4-((1r,4S)*-4-(3-bromo-2-(trifluorometil) fenoxi)ciclohexil)butan-2-ol (230 mg, 581,90 µmol, 1 *equiv.*), TEA (176,65 mg, 1,75 mmol, 242,98 µl, 3 *equiv.*), y DMAP (71,09 mg, 581,90 µmol, 1 *equiv.*) en DCE (5 ml) se añadió TsCl (221,88 mg, 1,16 mmol, 2 *equiv.*). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~8 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar (R)-4-(1 *r*,4 *S*)-4-(3-bromo-2-

(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-2-il 4-metilbencenosulfonato (150 mg) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 - 7,39 (m, 3H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 4,58 - 4,45 (m, 1H), 4,42 - 4,36 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,00 - 1,94 (m, 2H), 1,64 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,58 - 1,43 (m, 3H), 1,32 - 1,22 (m, 2H), 1,19 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,06 - 0,84 (m, 5H).

Etapa 12: 3-(7-(4-((S)-4-((1r,4 R)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

Una mezcla de (R)-4-((1r,4S)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-2-il 4-metilbencenoesulfonato (130 mg, 236,60 µmol, 1 *equiv*.), 3-(1-metil-7-(piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (129,13 mg, 354,91 µmol, 1,5 *equiv*. HCl), KI (39,28 mg, 236,60 µmol, 1 *equiv*.), DIPEA (61,16 mg, 473,21 µmol, 82,42 µl, 2 *equiv*.), y carbonato de potasio (98,10 mg, 709,81 µmol, 3 *equiv*.) en MeCN (3 ml) y acetona (3 ml) se desgasificaron y se purgaron con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo

presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 52 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 3-(7-(4-((S)-4-((1r,4R)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil) fenoxi) ciclohexil) butan-2-il)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (50 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 704,2 $[M+H]^+$

Etapa 13: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(7-(4-((S)-4-((1r,4R)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (50 mg, 70,96 µmol, 1 *equiv*.), 6- [8 -(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato (52,16 mg, 85,15 µmol, 1,2 *equiv*.), Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3) (10,34 mg, 14,19 µmol, 0,2 equiv.), y KF (12,37 mg, 212,88 µmol, 4,99 µl, 3 *equiv*.) en dioxano (2 ml) y H_2O (0,2 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de

reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~10 % de DCM/metanol) para proporcionar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoill) -3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((3*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil) fenil) picolinato de terc-butilo (70 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1110,4 $[M+H]^+$

Etapa 14: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico;
[ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1R,4r)-4-((3S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico].

A una solución de terc-butilo 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-((((1 R,4 r)-4-(3 S) -3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol--7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil) fenil)

picolinato (70 mg, 63,05 µmol, 1 *equiv*.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1,79 g, 15,71 mmol, 1,17 ml, 249,12 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoill) 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1 R,4 r)-4-((3 S) -3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil) fenil) picolínico [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoill) 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-((1 R,4r)-4-((3S*) -3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil) fenil) picolínico] (28,69 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1054,4 $[M+H]^+$

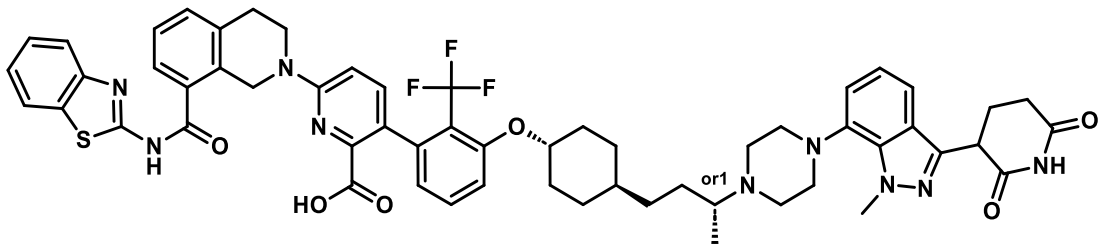
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,88 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,32 (m, 7H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,05 - 6,94 (m, 3H), 6,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,10 - 4,88 (m, 2H), 4,49 - 4,38 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 4,4, 8,8 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,96 - 3,90 (m, 2H), 3,18 - 3,07 (m, 2H), 3,05 - 3,00 (m, 2H), 2,83 - 2,69 (m, 4H), 2,65 - 2,53 (m, 5H), 2,18 - 2,15 (m, 1H), 2,12 - 2,03 (m, 2H), 1,82 - 1,80 (m, 2H), 1,60 - 1,48 (m, 1H),

1,44 - 1,18 (m, 7H), 1,14 - 1,05 (m, 2H), 0,99 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 11: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)*-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

[ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)*-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico]

(Compuesto 129b)



Etapa 1: (*S*)-4-((1r,4 *R*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-2-il 4-metilbencenosulfonato

A una solución de (*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-2-ol (300 mg, 759,01 µmol, 1 *equiv*.) en DCE (5 ml) se añadió DMAP

(92,73 mg, 759,01 µmol, 1 *equiv.*) gota a gota y TEA (230,41 mg, 2,28 mmol, 316,93 µl, 3 *equiv.*) a 0 °C durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 minutos. A esta mezcla, se añadió TsCl (289,40 mg, 1,52 mmol, 2 *equiv.*) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 - 9 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar (*S*)-4-(1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-2-il 4-metilbencenosulfonato (310 mg) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 - 7,41 (m, 3H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 4,56 - 4,47 (m, 1H), 4,39 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,96 (s, 1H), 1,64 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,56 - 1,44 (m, 3H), 1,30 - 1,15 (m, 6H), 1,07 - 0,83 (m, 5H).

Etapa 2: 3-(7-(4-((R)-4-((1r,4 S)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

Una mezcla de 3-(1-metil-7-(piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (185,90 mg, 567,85 µmol, 1,2 *equiv.*), (S)-4-((1r,4 R)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-2-il 4-metilbencenosulfonato (260 mg, 473,21 µmol, 1 *equiv.*),

carbonato de potasio (196,20 mg, 1,42 mmol, 3 *equiv*.), KI (7,86 mg, 47,32 µmol, 0,1 *equiv*.), y DIPEA (61,16 mg, 473,21 µmol, 82,42 µl, 1 *equiv*.) en MeCN (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (45 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 - 63 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 3-(7-(4-((*R*)-4-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil) butan-2-il)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (160 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 704,1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,88 (s, 1H), 7,47 - 7,28 (m, 4H), 7,07 - 6,94 (m, 2H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,33 (dd, *J* = 9,6, 5,2 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,13 (d, *J* = 3,6 Hz, 6H), 2,69 (s, 2H), 2,67 - 2,53 (m, 4H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 2,04 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 1,79 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,58 - 1,48 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,30 - 1,22 (m, 4H), 1,13 - 1,03 (m, 2H), 0,98 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 3: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((3*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 6- [8 -(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato (153,00 mg, 249,78 µmol, 1,1 *equiv*.), 3-(7-(4-((R)-4-((1r,4S)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (160 mg, 227,07 µmol, 1 *equiv*.), KF (1,5 M, 454,15 µl, 3 *equiv*.) y Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3) (16,54 mg, 22,71 µmol, 0,1 *equiv*.) en dioxano (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0-7 % DCM/MeOH) para proporcionar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((3*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (210 mg) como un aceite marrón.

LC-MS (ESI): m/z = 1110,6 $[M+H]^+$

Etapa 4: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

[ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico]

Una mezcla de terc-butilo 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1S,4 r)-4-((3 R) -3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil) fenil) picolinato (210 mg, 189,14 µmol, 1 *equiv.*) en DCM (2 ml) y TFA (2 ml) se desgasificaron y se purgaron con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((3*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-

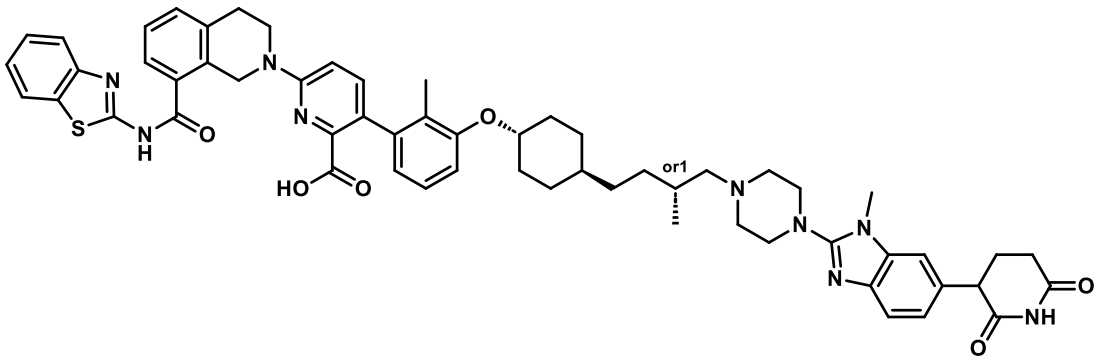
il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifuorometil)fenil)picolínico [ácido 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico] (66,85 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1054,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,97 - 12,21 (m, 2H), 10,90 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 4H), 7,41 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,05 - 4,92 (m, 2H), 4,49 - 4,42 (m, 1H), 4,36 (dd, *J* = 10,0, 4,8 Hz, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,93 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,51 (s, 4H), 3,19 - 3,08 (m, 4H), 3,03 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,65 - 2,61 (m, 2H), 2,22 - 2,07 (m, 4H), 1,96 - 1,76 (m, 4H), 1,58 - 1,51 (m, 1H), 1,48 - 1,36 (m, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,28 - 1,20 (m, 2H), 1,16 - 1,08 (m, 2H)

Ejemplo 12: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((3*R*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-

benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]. (Compuesto 148a)



Etapa 1: 2-(4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)etan-1-ol

A una solución de 2- [4-(3-bromo-2-metil-fenoxi) ciclohexil] acetato de metilo (14,5 g, 42,49 mmol, 1 equiv.) en THF (150 ml) a 0 °C se añadió LAH (1,94 g, 50,99 mmol, 1,2 equiv.), La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (6,0 ml) a 0 °C y se diluyó con EtOAc (80 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo,

que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 - 50 % de acetato de etilo/éter de petróleo) y HPLC de fase inversa para dar 2-(4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)etan-1-ol (7,5 g) como un aceite púrpura.

LC-MS (ESI): m/z = 314,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,15 - 7,10 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 - 6,96 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,33 - 4,29 (m, 1H), 3,46 - 3,42 (m, 2H), 2,28 - 2,27 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 1H), 1,91 - 1,83 (m, 2H), 1,53 (s, 1H), 1,49 (s, 2H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,22 (s, 2H)

Etapa 2: 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)etan-1-ol y 2-((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)etan-1-ol

Los estereoisómeros de 2-(4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)etan-1-ol se separaron mediante SFC para dar 2-((1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)etan-1-ol (**Pico 1**) (700 mg) como un aceite incoloro y 2-(1 s, 4 s)-4-(3-bromofen-2-metilmetilmetiloxi)ciclohexil)etan-1-ol (**Pico 2**) (1,6 g) como un aceite incoloro.

Pico 1:

SFC: t_R: 1,041 min

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,14 - 7,10 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 - 6,95 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,30 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,47 - 3,42 (m, 2H), 2,27 - 2,25 (m, 3H), 1,91 - 1,84 (m, 2H), 1,51 (dd, J = 10,0, 6,8 Hz, 5H), 1,40 - 1,35 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 2H)

Pico 2:

SFC: t_R: 1,182 min

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,14 - 7,10 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 - 6,95 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,30 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,47 - 3,42 (m, 2H), 2,27 - 2,25 (m, 3H), 1,91 - 1,84 (m, 2H), 1,51 (dd, J = 10,0, 6,8 Hz, 5H), 1,40 - 1,35 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 2H)

Etapa 3: 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)acetaldehído

A una solución de $(COCl)_2$ (405,22 mg, 3,19 mmol, 279,46 µl, 2 *equiv.*) en DCM (3 ml) se añadió DMSO (498,89 mg, 6,39 mmol, 498,89 µl, 4 *equiv.*) gota a gota a -70 °C durante 2 minutos. La mezcla resultante se agitó esta temperatura durante 30 hora. A esta mezcla, se añadió 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)etan-1-ol (500,00 mg, 1,60 mmol, 1 *equiv.*) gota a gota en DCM (3 ml) a -70 °C. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min. A esta mezcla, se añadió TEA (969,15 mg, 9,58 mmol, 1,33 ml, 6 *equiv.*). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se

diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (45 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 - 7 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)acetaldehído (370 mg) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,69 - 9,64 (m, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 1H), 7,03 - 7,00 (m, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 1H), 2,34 (dd, *J* = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,75 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,45 - 1,36 (m, 2H), 1,21 - 1,14 (m, 2H)

Etapa 4: etil-(*E*)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbut-2-enoato

A una mezcla de 2-(dietifosforil) propanoato de etilo (424,82 mg, 1,78 mmol, 388,32 µl, 1,5 *equiv*.) se añadió NaH (104,62 mg, 2,62 mmol, 60 % de pureza, 2,2 *equiv*.) en THF (5 ml) a -10 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 3 horas. A esta mezcla se le añadió 2-((1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)acetaldehído (370 mg, 1,19 mmol, 1 *equiv*.) a 0 °C bajo una atmósfera N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2.

La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 ml) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (0 - 7 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar-(*E*)-4-(1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbut-2-enoato (200 mg) como un aceite incoloro.

LC-MS (ESI) m/z = 396,9 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 7,03 - 7,00 (m, 1H), 6,71 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,11 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,04 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,78 - 1,76 (m, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,51 - 1,44 (m, 1H), 1,42 - 1,32 (m, 2H), 1,24 - 1,19 (m, 3H), 1,18 - 1,07 (m, 2H)

Etapa 5: etil-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanoato

Una mezcla de etil-(E)-4-((1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbut-2-enoato (200 mg, 505,91 µmol, 1 *equiv*.) y PtO_2 (57,44 mg, 50,59 µmol, 20 % de pureza, 0,1 equiv.) en EtOH (10 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de H_2. La mezcla de reacción se

filtró y se concentró a presión reducida para dar -4-(1r,4s)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanoato de etilo (170 mg) como un aceite incoloro.

LC-MS (ESI) m/z = 397,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,15 - 7,10 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 2H), 3,44 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 2,22 - 2,17 (m, 3H), 2,03 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 1,78 - 1,70 (m, 2H), 1,59 - 1,50 (m, 1H), 1,44 - 1,37 (m, 1H), 1,36 - 1,28 (m, 2H), 1,16 (s, 4H), 1,05 (d, J = 2,0 Hz, 4H)

Etapa 6: 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutan-1-ol

Una solución de etil-4-((1r,4s)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanoato (170 mg, 427,84 µmol, 1 *equiv*.) en THF (5 ml) a 0 °C se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Después de 15 minutos, LAH (32,47 mg, 855,68 µmol, 2 *equiv*.) se añadió, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (0,15 ml) a 0 °C y se diluyó con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparativa (SiO_2, éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) y HPLC preparativa

para dar 4-((1r,4s)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutan-1-ol (100 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 356,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,14 - 4. 04 (m, 1H), 3,55 - 3,49 (m, 1H), 3,48 - 3,42 (m, 1H), 2,32 - 2,29 (m, 3H), 2,17 - 2,10 (m, 2H), 1,86 (td, J = 10,0, 2,8 Hz, 2H), 1,65 - 1,55 (m, 1H), 1,49 - 1,43 (m, 4H), 1,31 - 1,21 (m, 3H), 1,18 - 1,11 (m, 1H), 1,07 - 0,98 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

Etapa 7: (R)-4-((1r,4s)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutan-1-ol y (S)-4-(1r,4s)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutan-1-ol

Los estereoisómeros de 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutan-1-ol se separaron mediante SFC (columna: Chiralpak AD-3 (50 × 4,6 mm, diámetro interno: 3 µm); fase móvil: Fase A (CO2) y Fase B (MeOH con dietilamina al 0,05 %); elución de gradiente: B en A de 5 % a 40 %; caudal: 3 ml/min; detector: PDA) para dar (S)-4-((1r,4s)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutan-1-ol **(Pico 1)** y (R)-4-(1r,4s)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutan-1-ol **(Pico 2)** como un aceite incoloro.

Pico 1:

SFC: t_R: 1,748 min

Pico 2:

SFC: t_R: 1,886 min;

Etapa 8: (*R*)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanal

A una solución de (*R*)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutan-1-ol (40 mg, 112,58 µmol, 1 *equiv*.) en DCM (1 ml) se añadió Dess-Martin peryodinano (95,50 mg, 225,16 µmol, 69,76 µl, 2 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (*R*)-4-(1r,4s)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanal (45 mg, crudo) como un aceite amarillo.

Etapa 9: 3-(2-(4-((*R*)-4-((1r,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de (*R*)-4-((1 *r*,4 *S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanal (200,0 mg, 566,10 µmol, 1,0 *equiv*.) y 3-(3-metil-2-piperazin-1-il-benzimidazol-5-il)piperidina-2,6-diona (222,40 mg, 679,32 µmol, 1,2 *equiv*.) en DCM (20 ml). La mezcla resultante se

agitó a 25 °C durante 0,5 horas. $NaBH(OAc)_3$ (479,92 mg, 2,26 mmol, 4,0 *equiv*.) se añadió a la mezcla. La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (100 ml) y se extrajo con DCM (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 3-(2-(4-((*R*)-4-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il) peridina-2,6-diona (400,0 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 664,2 $[M+H]^+$

Etapa 10: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((3*R*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(2-(4-((*R*)-4-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)piperidina-2,6-diona (200,0 mg, 300,90 µmol, 1,0 *equiv*.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de terc-butilo (221,18 mg, 361,08 µmol, 1,2 *equiv*.), KF (52,44 mg, 902,70 µmol, 3,0 *equiv*.), y

cataCXium A Pd G3 (43,83 mg, 60,18 µmol, 0,2 *equiv*.) en dioxano (20 ml) y H_2O (2 ml) se desgasificaron y se purgaron con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (0 ~ 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoill) -3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1 *S*, 4 *r*)-4-(3))-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-il) -3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (280,0 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 535,9 $[M/2+H]^+$.

Etapa 11: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((3*R*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

[ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1S,4r)-4-((3R*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico].

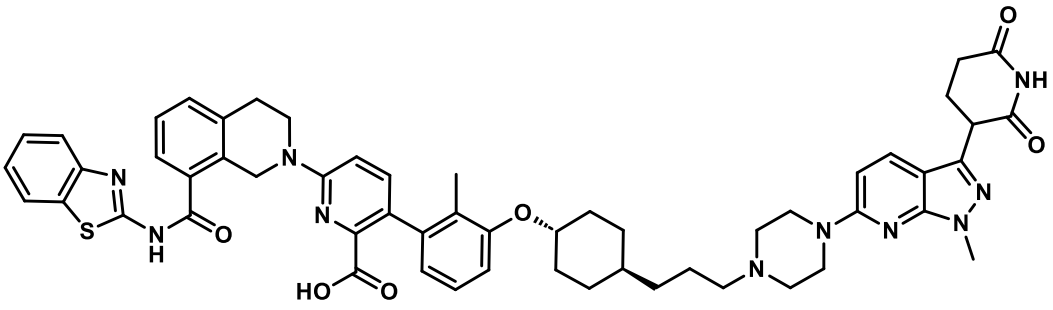
Una mezcla de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoill) -3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-((((1 S,4 r)-4-((3 R)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H -benzo[d]imiza[d]dazol-2-il)piperazin-1-il) -3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (280,0 mg, 261,60 µmol, 1,0 *equiv*.) en TFA (10 ml) y DCM (10 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoill) 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1 S,4 r)-4-((3 R)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H -benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il) -3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoill) 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1 S,4r)-4-(3 R*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidina-3- il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il) -3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico] (85,28 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z =1014,4 $[M+H]^-$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,97 - 12,72 (m, 1H), 12,69 - 12,36 (m, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,32 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 1H), 6,98 - 6,90 (m, 3H), 6,61 (d, J

= 7,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,25 - 4,14 (m, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,27 - 3,20 (m, 4H), 3,02 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,66 (dd, *J* = 5,2, 11,6 Hz, 2H), 2,59 - 2,52 (m, 3H), 2,32 - 2,19 (m, 2H), 2,13 - 2,02 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,83 - 1,75 (m, 2H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,48 - 1,17 (m, 7H), 1,13 - 1,02 (m, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 13: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoilo) 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-((((1s,4 r)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-6-il)piperazin-1-il) propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 102a)



Etapa 1: 6-cloro-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

A una solución de 6-cloro-1 *H*-pirazolo[3,4-b] piridina (20,0 g, 130,23 mmol, 1,0 *equiv*.) en DMF (300 ml) se añadió KOH (14,61 g, 260,47 mmol, 2,0 *equiv*.) y I_2 (49,58 g, 195,35 mmol, 39,35 ml, 1,5 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se

inactivó mediante la adición de una solución de sulfito de sodio acuoso saturado (1000 ml) y se extrajo con EtOAc (3000 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (1500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-cloro-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-b] piridina (28,0 g, crudo) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 6-cloro-3-yodo-1-metil-pirazolo[3,4-d]piridina

A una solución de 6-cloro-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-b] piridina (28,0 g, 100,19 mmol, 1,0 *equiv*.) en DMF (500 ml) se añadió carbonato potásico (41,54 g, 300,57 mmol, 3,0 *equiv*.) y MeI (28,44 g, 200,38 mmol, 12,47 ml, 2,0 *equiv*.) gota a gota bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuoso saturada de cloruro de sodio (500 ml) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (1500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (1500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 10 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-cloro-3-yodo-1-metil-pirazolo[3,4-b] piridina (23,0 g) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 293,8 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H)

Etapa 3: 6-cloro-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-pirazolo[3,4-b] piridina

Una mezcla de 6-cloro-3-yodo-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridina (23,0 g, 78,37 mmol, 1,0 equiv.), 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (32,70 g, 78,37 mmol, 1,0 *equiv*.), carbonato de cesio (76,60 g, 235,10 mmol, 3,0 equiv.), y Pd(dppf)Cl_2 (5,73 g, 7,84 mmol, 0,1 equiv.) en THF (300 ml) y H_2O (30 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (500 ml) y se extrajo con EtOAc (900 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~10 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-cloro-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-pirazolo[3,4-b] piridina (16,5 g) como un sólido blanco.

Etapa 4: 4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-pirazolo[3,4-b] piridin-6-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 6-cloro-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridina (11,0 g, 24,07 mmol, 1,0 *equiv*.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (8,97 g, 48,15 mmol, 2,0 *equiv*.), Pd_2dba_3 (2,20 g, 2,41 mmol, 0,1 equiv.), RuPhos (2,25 g, 4,81 mmol, 0,2 equiv.), y carbonato de cesio (23,53 g, 72,22 mmol, 3,0 equiv.) en dioxano (200 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 10 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,0 g) como un sólido amarillo.

Etapa 5: 4-[3-(2,6-dioxo-3-piridil)-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-[3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-pirazolo[3,4-b] piridin-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (10,5 g, 17,31 mmol, 1,0 equiv.) en THF (100 ml) y CF_3CH_2OH (100 ml) se añadió Pd sobre carbono (10 % en peso 4,0 g, 3,76 mmol) y $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en peso 4,0 g, 5,70 mmol) bajo una atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 40 °C

durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con CF_3CH_2OH (300 ml). El filtrado se concentró para dar 4- [3 -(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-pirazolo[3,4-*b*] piridin-6-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (7,0 g, crudo) como un sólido gris.

LC-MS (ESI): m/z = 429,1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,86 (s, 1H), 7,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,68 - 3,60 (m, 4H), 3,44 (s, 4H), 2,68 - 2,55 (m, 2H), 2,35 - 2,37 (m, 1H), 2,17 - 2,13 (m, 1H), 1,43 (s, 9H)

Etapa 6: 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 4-[3-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (7,0 g, 16,34 mmol, 1,0 *equiv.)* en dioxano (50 ml) se añadió HCl/dioxano (2 M, 150 ml), La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró para dar 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-pirazolo[3,4- *b*]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (6,63 g) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 329,1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,87 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,16 (s,

4H), 2,70 - 2,53 (m, 2H), 2,38 - 2,26 (m, 1H), 2,20 - 2,12 (m, 1H)

Etapa 7: metil-(1*r*, 4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexano-1-carboxilato

Una mezcla de (1s,4s)-4-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de metilo (20 g, 126,43 mmol, 1 *equiv*.), 3-bromo-2-metil-fenol (23,65 g, 126,43 mmol, 1 *equiv*.), 2-(tributil-fosfanilideno) acetonitrilo (36,62 g, 151,71 mmol, 1,2 *equiv*.) en tolueno (300 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 7 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar-(1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi) ciclohexan-1-carboxilato de metilo (30 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,07 - 6,91 (m, 3H), 5,66 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,47 - 2,31 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,03 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 1,94 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,61 - 1,39 (m, 4H)

Etapa 8: ((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)metanol

A una solución de LAH (2,5 M en THF, 36,67 ml, 98 % de pureza, 1 *equiv.*) en THF (500 ml) se añadió metil-(1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexano-1-carboxilato (60 g, 91,68 mmol, 1 *equiv.*) en THF (300 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante sulfato de sodio•10 H_2O, se diluyó con HCl 1 M (10 ml), se filtró y se extrajo con EtOAc (90 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar ((1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)metanol (22 g) como un aceite amarillo.

Etapa 9: (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-carbaldehído

A una solución de DMSO (5,22 g, 66,84 mmol, 5,22 ml, 4 *equiv.*) en DCM (50 ml) se añadió (COCl)2 (4,24 g, 33,42 mmol, 2,93 ml, 2 *equiv.*) a -78 °C durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 hora seguido de la adición de ((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)metanol (5 g, 16,71 mmol, 1 *equiv.*) en DCM (50 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora. *TEA* (10,15 g, 100,27 mmol, 13,96 ml, 6 *equiv.*) se añadió, y la mezcla resultante se agitó a 25 °C

durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se concentró a presión reducida para eliminar el solvente para dar (1*r*,*4r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexano-1-carbaldehído (5 g) como un sólido amarillo.

Etapa 10: etil-(*E*)-3-((1*r*,*4r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)acrilato

A una solución de 2-dietoxifosforilacetato de etilo (10,56 g, 47,11 mmol, 9,35 ml, 1,4 *equiv.*) en THF (10 ml) se añadió NaH (2,02 g, 50,47 mmol, 60 % de pureza, 1,5 *equiv.*) a 0 °C durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min. A esta mezcla, se añadió (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi) ciclohexan-1-carbaldehído (10 g, 33,65 mmol, 1 *equiv.*) en THF (10 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1,5 horas. La mezcla se inactivó mediante cloruro de amonio acuoso (15 ml), se extrajo con EtOAc (15 ml) y se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 6 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar etilo-(*E*)-3-((1*r*,*4r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil) acrilato (8 g) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,18 - 7,12 (m, 1H), 7,11 - 7,00 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 6,8, 16,0 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 1H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,29 - 2,18 (m, 4H), 2,08 (d, J = 9,6 Hz, 2H),

1,82 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 1,50 - 1,28 (m, 4H), 1,23 - 1,17 (m, 3H)

Etapa 11: etil-3-((1*r*, *4r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)propanoato

A una solución de etil-(*E*)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)acrilato (8 g, 21,78 mmol, 1 *equiv*.) en EtOAc (50 ml) y THF (50 ml) se añadió PtO_2 (989,24 mg, 4,36 mmol, 0,2 *equiv*.) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar -3-((1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi) ciclohexil) propanoato de etilo (8 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,18 - 7,12 (m, 1H), 7,11 - 6,99 (m, 2H), 4,30 - 4,17 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,40 - 1,26 (m, 3H), 1,18 (m, 3H), 1,11 - 0,99 (m, 2H)

Etapa 12: 3-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)propan-1-ol

A una solución de 3-((1*r*,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)propanoato de etilo (8 g, 21,66 mmol, 1 *equiv*.) en THF (40 ml) se añadió LAH (2,5 M en THF, 8,67 ml, 1 *equiv*.) a 0 °C durante 30 minutos. La

mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de sulfato de sodio y se extrajo con EtOAc (90 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-((1r,4s)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)propan-1-ol (5,0 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,18 - 6,99 (m, 3H), 4,35 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,08 - 2,01 (m, 2H), 1,77 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,46 - 1,31 (m, 4H), 1,25 - 1,17 (m, 3H), 1,10 - 0,96 (m, 2H).

Etapa 13: 3-(1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi) ciclohexil) propanal

A una solución de DMSO (4,78 g, 61,11 mmol, 4,78 ml, 4 *equiv.*) en DCM (100 ml) se añadió (COCl)2 (3,88 g, 30,56 mmol, 2,67 ml, 2 *equiv.*) a -78 °C durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 hora seguido de la adición de 3-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)propan-1-ol (5,0 g, 15,28 mmol, 1 *equiv.*) en DCM (100 ml) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora. *TEA* (9,28 g, 91,67 mmol, 12,76 ml, 6 *equiv.*) se añadió, y la mezcla

resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se concentró a presión reducida para eliminar el solvente para dar 3-((1*r*,*4r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)propanal (5,0 g) como un sólido amarillo.

Etapa 14: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-oxopropil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-((1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)propanal (5 g, 15,37 mmol, 1 *equiv*.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de terc-butilo (9,42 g, 15,37 mmol, 1 *equiv*.), Ad_2nBuP Pd G_3 (cataCXium® A Pd G_3) (1,12 g, 1,54 mmol, 0,1 *equiv*.), y carbonato potásico (6,37 g, 46,12 mmol, 3 *equiv*.) en dioxano (15 ml) y H_2O (1,5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 35 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-3-(((1r,4r)-4-(3-

oxopropil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato de *terc*-butilo (2,5 g) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 731,4 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,85 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,12 - 7,07 (m, 1H), 6,95 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,28 - 4,16 (m, 1H), 3,88 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,04 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,09 - 2,03 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,79 - 1,74 (m, 2H), 1,50 - 1,44 (m, 2H), 1,40 - 1,21 (m, 5H), 1,08 (s, 2H), 1,01 (s, 9H)

Etapa 15: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

A una solución de 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-pirazolo[3,4- b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (33 mg, 0,09 mmol, 1,1 *equiv.*, 2HCl) en DCM (4 ml) se añadió 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-metil-3-(((1r,4r)-4-(3-oxopropil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato (60 mg, 0,082 mmol, 1,0 *equiv.*) La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas, y después $NaBH(OAc)_3$ (52 mg, 0,25 mmol, 3,0

equiv.) se añadió a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante la noche. Se añadieron DCM (100 ml) y agua (100 ml), y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1043,4 $[M+H]^+$

Etapa 16: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

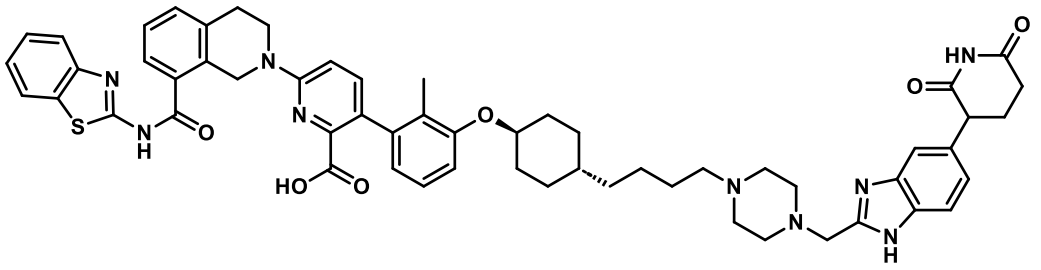
A una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoilo) 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (86 mg, 82 µmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (4 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para

dar un residuo, que se purificó mediante *HPLC* preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4 *r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (50 mg, 0,051 µmol, 62 %) como un sólido blanquecino.

LC-MS (ESI): m/z = 987,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,05 - 12,64 (m, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 3H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 6,99 - 6,91 (m, 2H), 6,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,23 - 4,18 (m, 2H), 3,92 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,66 (s, 4H), 3,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,67 - 2,55 (m, 4H), 2,46 - 2,24 (m, 4H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 2,09 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,80 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,52 (s, 2H), 1,38 - 1,22 (m, 6H), 1,12 - 1,03 (m, 2H)

Ejemplo 14: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 106a)



Etapa 1: 5-bromo-2-(clorometil)-1*H-benzo*[d]imidazol

A una solución de (5-bromo-1 H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol (5,0 g, 22,02 mmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (50 ml) se añadió $SOCl_2$ (13,10 g, 110,10 mmol, 8,00 ml, 5,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 5-bromo-2-(clorometil) *-1H*-benzo[d]imidazol (5,0 g) como un sólido marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 4-((5-bromo-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 5-bromo-2-(clorometil)-1*H* -benzo[*d*]imidazol (5,0 g, 20,37 mmol, 1,0 *equiv*.) en DMF (50 ml) se añadió DIPEA (7,90 g, 61,10 mmol, 10,64 ml, 3,0 *equiv*.) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,55 g, 24,44 mmol, 1,2 *equiv*.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se diluyó con H_2O (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1000 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

acetato de etilo (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 0/1) para dar 4 -(5-bromo-1 *H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato (8,0 g) como un sólido marrón.

LC-MS (ESI): m/z = 395,0 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =12,64 - 12,48 (m, 1H), 7,85 - 7,64 (m, 1H), 7,61 - 7,29 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,42 - 3,40 (m, 2H), 2,58 - 2,54 (m, 2H), 2,47 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 1,44 (s, 9H)

Etapa 3: 4-((5-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4 -((5-bromo-1 H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,53 mmol, 1,0 equiv.), 2,6-bis(benciloxi) -3-(4,4,5,5-tetrapetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,16 g, 2,78 mmol, 1,1 equiv.), K_3PO_4 (1,61 g, 7,59 mmol, 3,0 equiv.), $Pd(dppf)Cl_2$ (185,10 mg, 252,98 µmol, 0,1 equiv.) y H_2O (0,3 ml) en dioxano (3 ml) se desgasificaron y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente.

El residuo se diluyó con H_2O (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con acetato de etilo (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 4/1 a 0/1) para dar 4-((5-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 606,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,39 - 12,28 (m, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50 - 7,23 (m, 12H), 6,56 (dd, *J* = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 5,44 - 5,35 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,35 (d, *J* = 4,0 Hz, 4H), 2,43 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H), 1,39 (s, 9H)

Etapa 4: 4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il) metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-((5-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato (1,0 g, 1,65 mmol, 1,0 *equiv*.), Pd sobre carbono (10 % en masa, 351,38 mg, 330,18 µmol, 0,2 *equiv*.), THF (10 ml) y Pd $(OH)_2$ sobre carbono (20 % en peso %, 231,85 mg, 330,18 µmol, 0,2 *equiv*.) en EtOH (10 ml) se agitó

a 25 °C durante 12 horas bajo atmósfera de H_2. La mezcla se filtró por THF (100 ml), y el líquido filtrante se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se trituró con éter de petróleo: acetato de etilo = 4: 1 a 25 °C durante 30 minutos para dar 4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 428,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,41 - 12,16 (m, 1H), 10,81 (s, 1H), 7,54 - 7,25 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 4,8, 10,8 Hz, 1H), 3,72 - 3,71 (m, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 2H), 2,47 (s, 1H), 2,45 - 2,38 (m, 4H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,88 (s, 2H), 1,38 (s, 10H)

Etapa 5: 3-(2-(piperazin-1-ilmetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato (500 mg, 1,17 mmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (5 ml) se añadió HCl/dioxano (4 M, 5 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-(2-(piperazin-1-ilmetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)piperidina-2,6-diona

(300 mg) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,91 (s, 1H), 9,29 (s, 2H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,14 (dd, J = 4,8, 12,4 Hz, 2H), 3,18 (s, 4H), 2,88 (s, 4H), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 2,40 - 2,28 (m, 1H), 2,12 - 2,04 (m, 1H)

Etapa 6: *6*-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il) -1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

A una solución de 3-(2-(piperazin-1-ilmetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)piperidina-2,6-diona (58,61 mg, 161,09 µmol, 1,2 *equiv*., HCl) en DCM (1 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (113,80 mg, 536,96 µmol, 4,0 *equiv*.), DIPEA (17,35 mg, 134,24 µmol, 23,38 µl, 1,0 *equiv*.) y 6-(8 -(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-3-(((1s,4 r)-4-(4-oxobutil) ciclohexil) fenil) picolinato (100 mg, 134,24 µmol, 1,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con acetato de etilo

(30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, DCM: MeOH = 15: 1) para dar 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ilo) metil)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (40 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 529,0 [1 / 2 M+H]$^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,90 - 12,83 (m, 1H), 12,27 - 12,19 (m, 1H), 10,85 - 10,79 (m, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 4H), 7,37 (dd, *J* = 7,2, 13,4 Hz, 3H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 6,95 (dd, *J* = 5,6, 8,8 Hz, 3H), 6,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,10 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,88 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 8H), 3,04 (s, 2H), 2,70 - 2,66 (m, 2H), 2,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,29 - 2,18 (m, 4H), 2,11 - 2,01 (m, 4H), 1,94 - 1,89 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,79 - 1,72 (m, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,00 (s, 9H)

Etapa 7: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-

il)metil)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

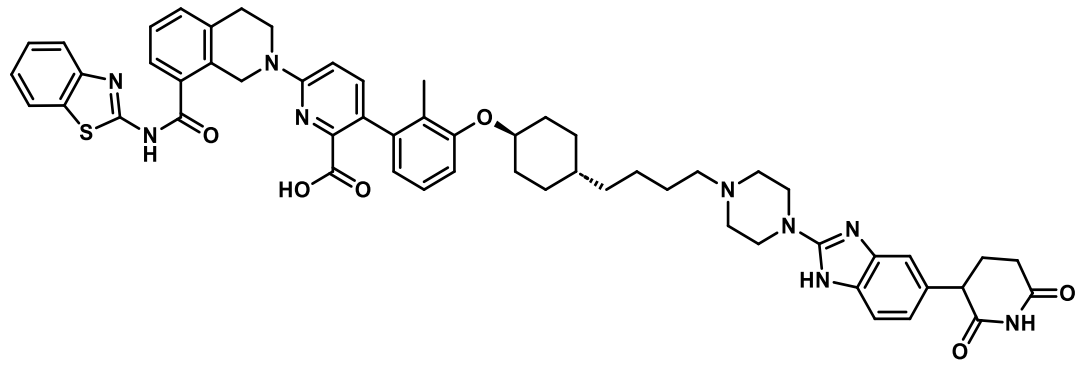
A una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil) 3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il) metil)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (80,00 mg, 75,73 µmol, 1,0 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria para dar 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoill) -3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4*r*)-4-(4-(4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol Ácido 2-il)metil)piperazin-1-il) butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (33,93 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1000,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,34 - 12,12 (m, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 4H), 7,40 - 7,31 (m, 3H), 7,09 - 7,03 (m, 1H), 7,00 - 6,89 (m, 3H), 6,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 3,95 - 3,89 (m, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,72 - 2,62 (m, 2H), 2,45 - 2,36 (m, 6H), 2,30

- 2,19 (m, 4H), 2,10 - 2,02 (m, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,79 - 1,72 (m, 2H), 1,40 - 1,16 (m, 10H), 1,07 - 0,96 (m, 2H)

Ejemplo 15: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 108a)



Etapa 1: 4-(5-bromo-1*H*-bencimidazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 5-bromo-2-cloro-1 H-benzimidazol (9,0 g, 38,88 mmol, 1,0 equiv.), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (14,49 g, 77,76 mmol, 2,0 equiv.), DIPEA (15,09 g, 116,64 mmol, 20,31 ml, 3,0 equiv.) en butan-1-ol (90 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el *t*- BuOH y dar un residuo, que se diluyó

con agua (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para dar 4 -(5-bromo-1 H-benzimidazol-2-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,60 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,20 - 6,98 (m, 2H), 3,46 (d, J = 4,8 Hz, 8H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 2: 4-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1*H*-bencimidazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-(5-bromo-1H-benzimidazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,31 mmol, 1,0 equiv.), 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (601,99 mg, 1,44 mmol, 1,1 equiv.), K_3PO_4 (835,11 mg, 3,93 mmol, 3,0 equiv.), $Pd(dppf)Cl_2$ (47,98 mg, 65,57 µmol, 0,05 equiv.) en dioxano (3 ml) y H_2O (0,3 ml) se desgasificó y se purgó con N2 tres veces. La mezcla se agitó a 90 °C durante 6 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se

filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (40~ 50 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 4-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1*H*-benzimidazol-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 592,3 $[M+H]^+$

Etapa 3: 4-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1*H*-bencimidazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1H-benzimidazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 845,03 µmol, 1,0 equiv.), Pd sobre carbono (10 % en peso, 250 mg, 234,92 µmol, 0,278 equiv.),$Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en peso, 250 mg, 356,04 µmol, 0,421 equiv.) en THF (3 ml) y EtOH (3 ml) se desgasificaron y se purgaron con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas en una atmósfera de H_2 (15 psi). La mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con THF (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil) -1*H*-bencimidazol-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (370 mg, crudo) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 414,3 $[M+H]^+$

Etapa 4: *3*-(2-piperazin-1-il-1 *H*-benzimidazol-5-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 4-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1*H*-benzimidazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 967,42 µmol, 1,0 *equiv*.) en dioxano (2 ml) se añadió HCl/dioxano (4 ml).La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 3-(2-piperazin-1-il-1 *H*-benzimidazol-5-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, en bruto) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 314,1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,85 (s, 2H), 10,86 (s, 1H), 9,71 (s, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 5H), 3,65 (s, 4H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,26 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

Etapa 5: *6*-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(2-piperazin-1-il-1 *H* -benzimidazol-5-il)piperidina-2,6-diona (150 mg, 478,69 µmol, 1,0 *equiv*.), 6-(8 -(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-3-(((1s,4r)-

4-(4-oxobutil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato (392,26 mg, 526,56 µmol, 1,1 *equiv*.) y DIPEA (61,87 mg, 478,69 µmol, 83,38 µl, 1,0 *equiv*.) en DCM (3 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (304,36 mg, 1,44 mmol, 3,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con DCM (90 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(5-(2,6 %) -dioxopiperidin-3-il)-1*H* -benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (200 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 521,9 $[M/2+H]^+$.

Etapa 6: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

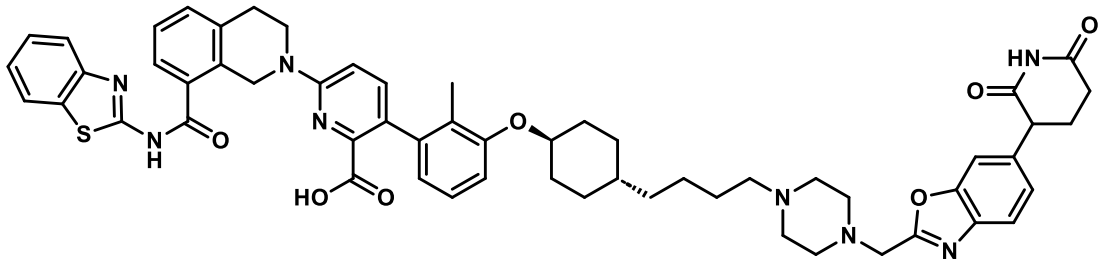
A una solución de 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoill) 3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-ilo)piperazin-1-

il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (200 mg, 191,88 µmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil) 3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (75 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 986,7 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,08 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,8, 17,2 Hz, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 3,91 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,83 (dd, *J* = 4,8, 10,0 Hz, 1H), 3,51 - 3,45 (m, 4H), 3,05 - 3,00 (m, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 2H), 2,45 - 2,41 (m, 1H), 2,40 - 2,31 (m, 3H), 2,21 - 2,15 (m, 1H), 2,10 - 2,04 (m, 3H), 2,0 - 1,91 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,78 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,55 - 1,40 (m, 3H), 1,38 - 1,15 (m, 8H), 1,12 - 0,97 (m, 2H).

Ejemplo 16: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-((6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 110a)



Etapa 1: 4-((6-bromobenzo[d]oxazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una solución de 6-bromobenzo[*d*]oxazol-2-carbaldehído (500 mg, 2,21 mmol, 1 *equiv*.), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (573,32 mg, 2,21 mmol, 1 *equiv*. El HCl) en DCM (5 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (1,41 g, 6,64 mmol, 3 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 14 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 5 % DCM/ MeOH) para dar 4 -(6-bromobenzo[*d*]oxazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,08 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,07 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,89 (s,

2H), 3,39 (d, *J* = 4,0 Hz, 4H), 3,27 (d, *J* = 4,0 Hz, 4H), 1,38 (s, 9H)

Etapa 2: 4-((6-(2,6-bis(benziloxi)piridin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4 -((6-bromobenzo[*d*]oxazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (380,00 mg, 958,92 µmol, 1 *equiv*.), 2,6-bis(benciloxi) -3-(4,4,5,5-tetrapetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (400,16 mg, 958,92 µmol, 1 *equiv*.) en dioxano (4 ml) y H_2O (0,4 ml) se añadió K_3PO_4 (610,64 mg, 2,88 mmol, 3 *equiv*.) y Pd (dppf) Cl_2 (70,16 mg, 95,89 µmol, 0,1 *equiv*.). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 10 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 4-(6 -(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,87 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 2H), 7,40 - 7,24 (m, 8H), 6,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 13,6 Hz, 4H), 4,35 (t, *J*

= 4,8 Hz, 2H), 3,91 (d, *J* = 15,2 Hz, 3H), 3,46 - 3,40 (m, 5H), 1,38 (s, 9H)

Etapa 3: 4-((6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-((6-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato (500 mg, 824,12 µmol, 1 *equiv*.) en EtOH (2,5 ml) y THF (2,5 ml) se añadió Pd $(OH)_2$ sobre carbono (20 % en pesos, 57,87 mg, 82,41 µmol, 0,1 *equiv*.), y Pd sobre carbono (10 % en pesos, 87,70 mg, 82,41 µmol, 0,1 *equiv*.) bajo N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó en H_2 (15 psi) a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 4-((6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg) como un aceite negro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,86 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 4,4, 12,0 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 16,4 Hz, 2H), 3,39 (d, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,30 - 3,20 (m, 4H), 1,41 (s, 5H), 1,07 (s, 9H)

Etapa 4: 3-(2-(piperazin-1-ilmetil)benzo[d]oxazol-6-il)piperidina-2,6-diona

Una solución de 4-((6 -(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 700,15 µmol, 1 *equiv*.) en HCl/dioxano 4M (3 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 3-(2-(piperazin-1-ilmetil)benzo[d]oxazol-6-il)piperidina-2,6-diona (200 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 329,1 $[M+H]^+$

Etapa 5: *6*-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-((6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una solución de 3-(2-(piperazin-1-ilmetil)benzo[*d*]oxazol-6-il)piperidina-2,6-diona (66,12 mg, 201,36 µmol, 1 *equiv*.) y $NaBH(OAc)_3$ (128,03 mg, 604,08 µmol, 3 *equiv*.) en DCM (5 ml) se agitó a 0 °C seguido de la adición de 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-3-((((1*s*,4 *r*)-4-(4-oxobutil)ciclohexil)oxi)fenil)colinato de *terc*-butilo (150,00 mg, 201,36 µmol, 1 *equiv*.) en DCM (1 ml). La mezcla final se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparativa (SiO_2, DCM: MeOH = 15:1) para dar *6-(8-(*benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoill) -3,4-

dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-((6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (40 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 529,5 $[M/2+H]^+$.

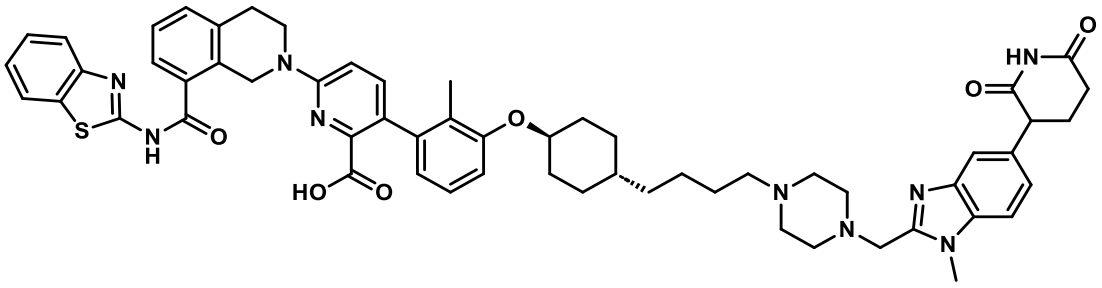
Etapa 6: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-((6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

A una solución de 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)metil)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (40,00 mg, 37,83 µmol, 1 *equiv*.) en DCM (4 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-((((1s,4 r)-4-(4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-ilo) ácido benzo[d]oxazol-2-il)metil)piperazin-1-il) butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1001,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,86 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 3H), 7,48 - 7,41 (m, 3H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 8,8, 12,4 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,17 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,04 - 3,99 (m, 1H), 3,91 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,04 - 3,01 (m, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,36 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 2,28 - 2,21 (m, 4H), 2,09 - 2,00 (m, 4H), 1,92 (s, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,75 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,40 - 1,14 (m, 12H), 1,08 - 0,98 (m, 2H).

Ejemplo 17: ácido 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metill-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 111a)



Etapa 1: 5-bromo-2-(((triisopropilsilil)oxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

A una solución de (5-bromo-1 *H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metanol (2,0 g, 8,81 mmol, 1,0 *equiv*.) en DMF (20 ml) se añadió imidazol (599,65 mg, 8,81 mmol, 1,0 *equiv*.) y clorotriisopropilsilano (1,87 g, 9,69 mmol, 2,07 ml, 1,1 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 0/1 a 10/1) para dar 5-bromo-2-((triisopropilsilil)oxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (2,9 g) como un amarillo sólido.

LC-MS (ESI): m/z = 383,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,39 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 1,22 - 1,14 (m, 3H), 1,05 (d, J = 7,2 Hz, 18H)

Etapa 2: 5-bromo-1-metil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol y 6-

bromo-1-metil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol

A una solución de 5-bromo-2-(((triisopropilsilil)oxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (2,9 g, 7,56 mmol, 1,0 *equiv*.) en DMF (30 ml) se añadió carbonato potásico (2,09 g, 15,13 mmol, 2,0 *equiv*.) y MeI (1,07 g, 7,56 mmol, 470,89 µl, 1,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la solución de cloruro de amonio saturado (200 ml) a 0 °C. La mezcla se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar una mezcla de 5-bromo-1-metil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol[d]imidazol ol y 6-bromo-1-metil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (2,7 g) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 397,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =7,84 (dd, J = 1,2, 16,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 4,0, 8,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,29 (m, 1H), 5,04 - 4,96 (m, 2H), 3,94 - 3,81 (m, 3H), 1,18 - 1,10 (m, 3H), 1,07 - 0,96 (m, 18H)

Etapa 3: (5-bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metanol y (6-bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metanol

A una solución de 5-bromo-1-metil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol y 6-bromo-1-metil-2-(((triisopropilsilil)oxi)metil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (2,70 g, 6,79 mmol, 1,0 *equiv*.) en DMF (30 ml) se añadió CsF (3,10 g, 20,38 mmol, 752,35 µl, 3,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 100 % acetato de etilo/ éter de petróleo) para dar una mezcla de (5-bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metanol y (6-bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metanol (1,2 g) como un sólido marrón

LC-MS (ESI): m/z = 240,9 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,85 - 7,77 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 1H), 5,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,83 (d, J = 2,8 Hz, 3H)

Etapa 4: 6-bromo-2-(clorometil)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol y 5-bromo-2-(clorometil)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol

A una mezcla de (5-bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metanol y (6-bromo-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metanol (1,20 g, 4,98 mmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (15 ml) se añadió $SOCl_2$ (2,96 g, 24,89 mmol, 1,81 ml, 5,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar una mezcla de 6-bromo-2-(clorometil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol y 5-bromo-2-(clorometil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (1,0 g) como un sólido marrón, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (ESI): m/z = 259,1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,10 - 7,96 (m, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 1H), 5,21 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H)

Etapa 5: 4-((6-bromo-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-((5-bromo-1-metil-1*H*-benzo[d] imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla de 6-bromo-2-(clorometil)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol y 5-bromo-2-(clorometil)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (1,0 g, 3,85 mmol, 1,0 *equiv*.) en DMF

(10 ml) se añadió DIPEA (2,49 g, 19,27 mmol, 3,36 ml, 5,0 *equiv*.) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (861,18 mg, 4,62 mmol, 1,2 *equiv*.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se diluyó con H_2O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 0/1) para dar una mezcla de 4-((6-bromo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y 4-((5-bromo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 409,1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,86 - 7,76 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 1H), 3,84 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 3,79 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 2,52 - 2,50 (m, 6H), 2,41 - 2,39 (m, 2H), 1,39 (s, 9H)

Etapa 6: 4-((6-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d] imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-((5-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-

1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4 -((6-bromo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato y 4 -((5-bromo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato (1,0 g, 2,44 mmol, 1,0 equiv.), 2,6-bis(benciloxi) -3-(4,4,5,5-tetrapetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,12 g, 2,69 mmol, 1,1 equiv.), K_3PO_4 (1,56 g, 7,33 mmol, 3,0 equiv.), $Pd(dppf)Cl_2$ (178,76 mg, 244,31 µmol, 0,1 equiv.) y dioxano (10 ml) en H_2O (1 ml) se desgasificaron y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se diluyó con H_2O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 0/1) y SFC (columna: Daicel Chiralpak IK (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-iPrOH (0,1 % de $NH_3 \bullet H_2O$)]; B %: 50 %, modo de elución isocrático) para dar 4-((6 -(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**pico 1**) (430 mg) y 4-(5-(2,6-bis(benciloxi))piridin-3-il)-1-

metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**Pico 2**) (330 mg) como un sólido amarillo.

SFC: Columna: Chiralpak IK-3 50x4,6 mm I.D., 3um Fase móvil: Fase A para CO2 y fase B para IPA (0,05 % DEA); Elución isocrática: B en A para 40 % de Tasa de flujo: 3 ml/min; Detector: PDA; Temperatura de columna: 35C;Presión de contrapresión: 100Bar"

Pico 1:

SFC: t_R = 1,143 minutos

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,27 (m, 11H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,30 (s, 4H), 2,41 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 1,40 (s, 9H)

Pico 2:

SFC: t_R = 1,862 minutos

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =7,79 - 7,68 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,23 (m, 11H), 6,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 13,6 Hz, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,31 (s, 4H), 2,41 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 1,39 (s, 9H)

Etapa 7: 4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-((5-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (330 mg, 532,47 µmol, 1,0 *equiv.*), Pd sobre carbono (10 % en peso, 113,33 mg, 106,49 µmol, 0,2 *equiv.*), THF (5 ml) y $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en peso, 74,78 mg, 106,49 µmol, 0,2 *equiv.*) en EtOH (5 ml) se agitó a 40 °C durante 12 horas bajo atmósfera de H_2 (15 psi). La mezcla se filtró por THF (100 ml), y el líquido filtrante se concentró a presión reducida para dar 4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (230 mg) como un sólido verde, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (ESI): m/z = 442,1 $[M+H]^+$

Etapa 8: 3-(1-metil-2-(piperazin-1-ilmetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato (230 mg, 520,93 µmol, 1,0 *equiv.*) en DCM (3 ml) se añadió HCl/dioxano (4 M, 6 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-(1-metil-2-(piperazin-1-ilmetil)-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)piperidina-2,6-diona (170 mg) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,92 (s, 1H), 9,56 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,11 (dd, J = 4,8, 12,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,19 (s, 4H), 2,94 (s, 4H), 2,81 - 2,71 (m, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 2,12 - 2,04 (m, 1H)

Etapa 9: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

A una solución de 3-(1-metil-2-(piperazin-1-ilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)piperidina-2,6-diona (91,30 mg, 241,63 µmol, 1,2 equiv., HCl) en DCM (1 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (170,70 mg, 805,44 µmol, 4,0 equiv.), DIPEA (26,02 mg, 201,36 µmol, 35,07 µl, 1,0 equiv.) y 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-metil-3-(((1s,4r)-4-(4-oxobutil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato de *terc*-butilo (150 mg, 201,36 µmol, 1,0 *equiv.*). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y

se concentraron a presión reducida para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoill) -3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (200 mg) como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (ESI): m/z = 1070,4 $[M+H]^+$

Etapa 10: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

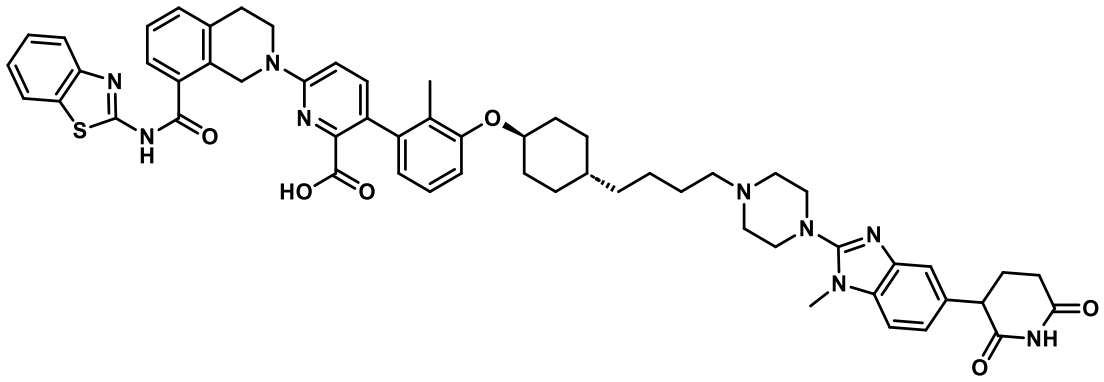
A una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (200,00 mg, 186,86 µmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria para dar 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoill) -3,4-dihidroisoquinolin-2 (1 *H*) -il-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-

1*H* -benzo[*d*]imiza[*d*]Ácido dazol-2-il)metil)piperazin-1-il) butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (49,85 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1014,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,98 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,67 - 6,60 (m, 4H), 6,58 - 6,50 (m, 3H), 6,28 - 6,21 (m, 2H), 6,11 (dd, J = 8,8, 18,8 Hz, 2H), 5,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,39 - 3,30 (m, 1H), 3,13 - 3,07 (m, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,20 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,85 (dt, J = 5,6, 11,6 Hz, 2H), 1,65 (s, 4H), 1,58 - 1,46 (m, 4H), 1,46 - 1,39 (m, 1H), 1,27 - 1,20 (m, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,96 - 0,89 (m, 2H), 0,60 - 0,33 (m, 11H), 0,26 - 0,14 (m, 2H)

Ejemplo 18: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metill-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 112a)



Etapa 1: 4-(6-bromo-1-metil-benzimidazol-2-il)piperazina-1-carboxilato y 4-(5-bromo-1-metil-benzimidazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla de 4 -(5-bromo-1 *H*-bencimidazol-2-il) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,62 mmol, 1,0 *equiv*.), carbonato de potasio (1,09 g, 7,87 mmol, 3,0 *equiv*.) en DMF (20 ml) se añadió MeI (446,74 mg, 3,15 mmol, 195,94 µl, 1,2 *equiv*.). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la solución de cloruro de amonio saturado (100 ml) a 0 °C. La mezcla se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (30-50 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar una mezcla de 4-(6-bromo-1-metil-bencimidazol-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4 -(5-bromo-1-

metil-bencimidazol-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,7 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,60 (dd, J = 1,6, 18,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 4,0, 8,4 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,50 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 3,25 - 3,16 (m, 4H), 1,43 (s, 9H)

Etapa 2: 4-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-bencimidazol-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-[6-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-bencimidazol-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4 -(6-bromo-1-metil-bencimidazol-2-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y 4-(5-bromo-1-metil-bencimidazol-2-il) piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,52 mmol, 1,0 equiv.), 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,16 g, 2,78 mmol, 1,1 equiv.), K_3PO_4 (1,6 mg, 7,58 mmol, 3,0 equiv.), $Pd(dppf)Cl_2$ (92,56 mg, 126,48 µmol, 0,05 equiv.) en dioxano (10 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificaron y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el material crudo, que se purificó

mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (30 ~ 40 % de acetato de etilo/éter de petróleo). El residuo se separó adicionalmente mediante SFC (columna: Regis(S,S)Whelk-O1(250 mm x 25 mm,10 µm); fase móvil: [CO_2-MeCN / EtOH (0,1 % de NH_3•H_2O)]; B %: 45 %, modo de elución isocrático) para dar 4-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-bencimidazol-2-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (**Pico 1**) (440 mg) como un sólido blanco y 4- [6-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-bencimil dazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**Pico 2**) (410 mg) como un sólido blanco.

SFC: "Columna: (S,S) Whelk-O1 50x4,6 mm I.D., 3,5 um Fase móvil: Fase A para CO2, y fase B para EtOH + MeCN (0,05 % de DEA); Elución isocrática: B en A para 40 % de Tasa de flujo: 3 ml/min; Detector: PDA; Temperatura de columna: 35 °C; Presión de contrapresión: 100Bar.

Pico 1:

SFC: t_R= 0,820 min

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,28 (m, 10H), 6,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 17,2 Hz, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,52 (d, J = 4,8 Hz, 4H), 3,24 - 3,19 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

Pico 2:

SFC: t_R = 1,082 minutos

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 - 7,25 (m, 12H), 6,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,52 (s, 4H), 3,25 - 3,17 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 3: 4-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-benzimidazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-benzimidazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (440 mg, 726,40 µmol, 1,0 *equiv.*), Pd sobre carbono (10 % en peso, 200 mg, 187,93 µmol), $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en peso, 200 mg, 284,83 µmol) en THF (4 ml) y EtOH (4 ml) se desgasificaron y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas en una atmósfera de H_2 (15 psi). La mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con THF (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-bencimidazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (320 mg, crudo) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 428,2 $[M+H]^+$

Etapa 4: 3-(1-metil-2-piperazin-1-il-bencimidazol-5-il)piperidina-2,6-diona

Una mezcla de 4-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-benzimidazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-

butilo (290 mg, 678,37 µmol, 1,0 *equiv.*) en dioxano (2 ml) y HCl/dioxano (4 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se filtró, la torta del filtro se lavó con DCM (20 ml). La torta filtrante se concentró a presión reducida para dar 3-(1-metil-2-piperazin-1-il-benzimidazol-5-il)piperidina-2,6-diona (240 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 328,2 $[M+H]^+$

Etapa 5: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(1-metil-2-piperazin-1-il-benzimidazol-5-il)piperidina-2,6-diona (50 mg, 137,42 µmol, 1,0 *equiv.*, HCl), 6-(8 -(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-3-((((1*s*,4 *r*)-4-(4-oxobutil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato (112,61 mg, 151,16 µmol, 1,1 *equiv.*) y NaOAc (11,27 mg, 137,42 µmol, 1,0 *equiv.*) en DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (87,38 mg, 412,27 µmol, 3,0 *equiv.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoill) -3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4 *r*)-4-(4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (120 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1056,5 $[M+H]^+$

Etapa 6: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metill-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

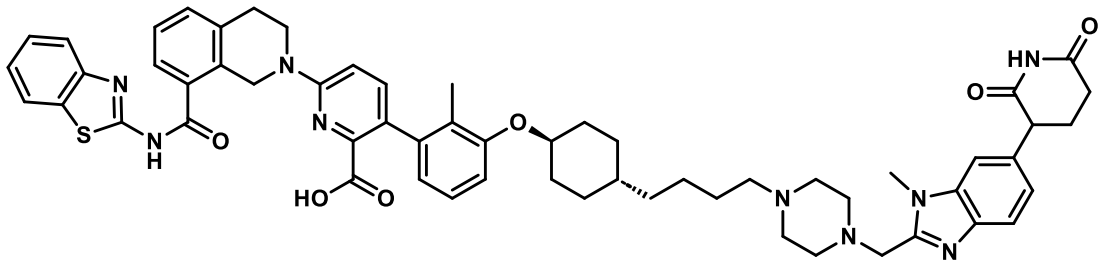
Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato *terc*-butil (120 mg, 113,60 µmol, 1,0 *equiv.*) en DCM (1 ml) y TFA (2 ml) se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(5-

(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (74,94 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1000,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,20 - 11,98 (m, 2H), 10,79 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 3H), 7,41 - 7,22 (m, 4H), 7,12 - 7,03 (m, 1H), 6,99 - 6,88 (m, 3H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,25 - 4,14 (m, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,84 - 2,61 (m, 4H), 2,49 - 2,41 (m, 7H), 2,29 - 2,17 (m, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,83 - 1,73 (m, 2H), 1,58 - 1,19 (m, 10H), 1,14 - 0,98 (m, 2H).

Ejemplo 19: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metill-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 113a)



Etapa 1: 4-((6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-((6-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato (430 mg, 693,83 µmol, 1,0 *equiv*.), Pd sobre carbono (10 % en masa, 147,67 mg, 138,77 µmol, 0,2 *equiv*.), THF (5 ml) y $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en masa, 97,44 mg, 138,77 µmol, 0,2 *equiv*.) en EtOH (5 ml) se agitó a 40 °C durante 12 horas bajo atmósfera de H_2 (15 psi). La mezcla se filtró por THF (100 ml), y el líquido filtrante se concentró a presión reducida para dar 4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-*benzo*[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato (230 mg) como un sólido verde, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (ESI): m/z = 442,1 $[M+H]^+$

Etapa 2: 3-(1-metil-2-(piperazin-1-ilmetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 4-((6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato (230 mg, 520,93 µmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (3 ml) se añadió HCl/dioxano (4 M, 3 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-(1-metil-2-

(piperazin-1-ilmetil) -1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)piperidina-2,6-diona (170 mg) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,90 (s, 1H), 9,52 (s, 2H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,15 (dd, *J* = 4,4, 12,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,18 (s, 4H), 2,93 (s, 4H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,55 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H)

Etapa 3: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

A una solución de 3-(1-metil-2-(piperazin-1-ilmetil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)piperidina-2,6-diona (91,30 mg, 241,63 µmol, 1,2 *equiv*., HCl) en DCM (2 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (170,70 mg, 805,44 µmol, 4,0 *equiv*.), DIPEA (26,02 mg, 201,36 µmol, 35,07 µl, 1,0 *equiv*.) y 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-3-((((1*s*,4*r*)-4-(4-oxobutil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato (150 mg, 201,36 µmol, 1,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se diluyó

con H_2O (50 ml) y se extrajo con DCM (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoill) -3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-((6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (200 mg) como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (ESI): m/z = 1070,4 $[M+H]^+$

Etapa 4: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

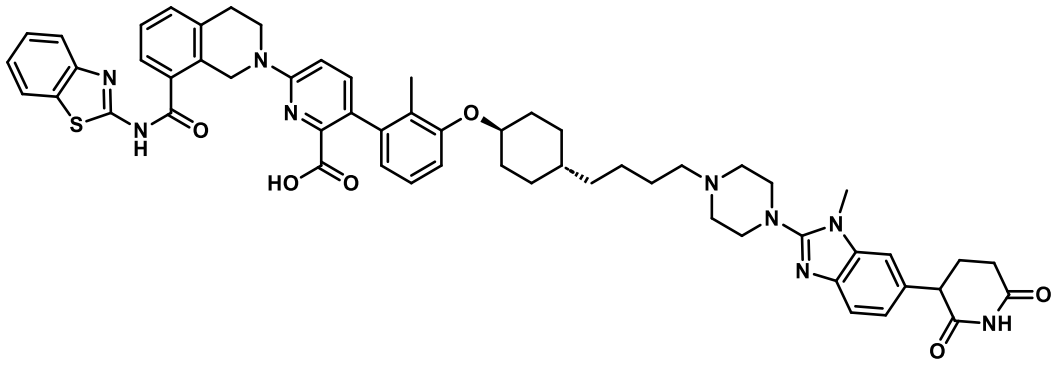
A una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (200,00 mg, 186,86 µmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó

mediante HPLC preparatoria para dar 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoill) -3,4-dihidroisoquinolin-2 (1 *H*) -il-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-((6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H* -benzo[*d*]imiza[*d*]Ácido dazol-2-il)metil)piperazin-1-il) butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (84 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1014,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,00 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,70 - 6,59 (m, 4H), 6,56 - 6,49 (m, 3H), 6,27 - 6,18 (m, 2H), 6,15 - 6,03 (m, 2H), 5,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,41 - 3,30 (m, 1H), 3,15 - 3,07 (m, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,95 (s, 2H), 2,20 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,85 (dd, J = 5,6, 11,6 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 1,63 (d, J = 1,2 Hz, 4H), 1,55 - 1,40 (m, 2H), 1,29 - 1,19 (m, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,93 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 0,64 - 0,32 (m, 10H), 0,28 - 0,13 (m, 2H)

Ejemplo 20: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metill-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 114a)



Etapa 1: 4-[6-(2,6-dioxo-3-piridil)-1-benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4- [6 -(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-bencimidazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (410,00 mg, 676,88 µmol, 1,0 equiv.), Pd sobre carbono (10 % en masa, 200 mg, 187,93 µmol), $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en masa, 200 mg, 284,83 µmol) en THF (4 ml) y EtOH (4 ml) se desgasificaron y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas en una atmósfera de H_2 (15 psi). La mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se lavó con THF (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 4- [6 -(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-bencimidazol-2-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (270 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 428,2 $[M+H]^+$

Etapa 2: 3-(3-metil-2-piperazin-1-il-bencimidazol-5-il)piperidina-2,6-diona

Una mezcla de 4- [6 -(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-metil-bencimidazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (270 mg, 631,59 µmol, 1,0 *equiv*.) en dioxano (2 ml) y HCl/dioxano (4 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 3-(3-metil-2-piperazin-1-il-benzimidazol-5-il)piperidina-2,6-diona (240 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 328,1 $[M+H]^+$

Etapa 3: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(3-metil-2-piperazin-1-il-benzimidazol-5-il)piperidina-2,6-diona (50,00 mg, 124,91 µmol, 1,0 *equiv*., 2HCl), 6-(8 -(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-3-((((1s,4 r)-4-(4-oxobutil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato (102,35 mg, 137,40 µmol, 1,1 *equiv*.) y NaOAc (10,25 mg, 124,91 µmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (79,42 mg, 374,72 µmol, 3,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoill) -3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4 *r*)-4-(4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (130 mg, crudo) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1056,5 $[M+H]^+$

Etapa 4: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metill-1H-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

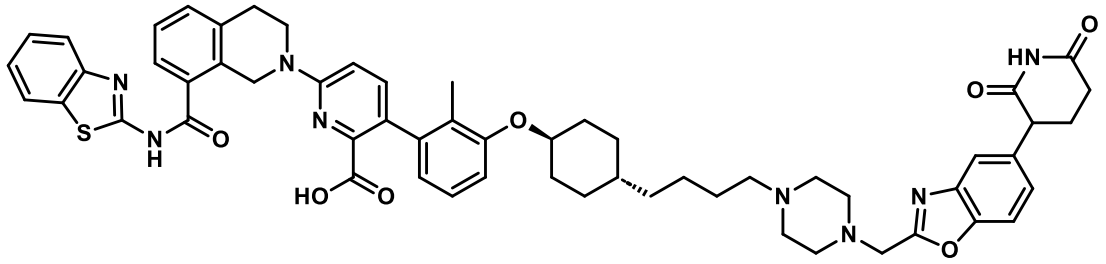
A una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-2-benzo[d]imidazol-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (130 mg, 123,07 µmol, 1,0 equiv.) en DCM (1 ml) y TFA (2 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoill) -3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4 *r*)-4-(4-(4-(6-

(2,6-dioxopiperidin-3-ilo) Ácido -1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (73,55 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1000,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,95 - 12,75 (m, 1H), 12,72 - 12,38 (m, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 3H), 7,40 - 7,32 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 6,98 - 6,90 (m, 3H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,28 - 4,12 (m, 1H), 3,94 - 3,88 (m, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,70 - 2,64 (m, 2H), 2,55 - 2,51 (m, 8H), 2,35 - 2,31 (m, 1H), 2,26 (dd, J = 3,6, 12,8 Hz, 1H), 2,12 - 2,04 (m, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,83 - 1,75 (m, 2H), 1,62 - 1,51 (m, 2H), 1,41 - 1,19 (m, 8H), 1,14 - 1,00 (m, 2H).

Ejemplo 21: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 115a)



Etapa 1: 5-bromo-2-(bromometil)benzo[d]oxazol

Una mezcla de 5-bromo-2-metilbenzo[*d*]oxazol (2 g, 9,43 mmol, 1 *equiv*.), AIBN (464,65 mg, 2,83 mmol, 0,3 *equiv*.), y N-bromosuccinimida (1,68 g, 9,43 mmol, 1 equiv.) en CCl 4 (20 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 17 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 5-bromo-2-(bromometil)benzo[d]oxazol (140 mg) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H)

Etapa 2: 4-(5-bromo-1,3-benzoxazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 5-bromo-2-(bromometil)benzo[*d*]oxazol (140 mg, 481,20 µmol, 1 *equiv*.) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (98,59 mg, 529,32

µmol, 1,1 *equiv*.) en DMF (1,6 ml) se añadió carbonato potásico (199,51 mg, 1,44 mmol, 3 *equiv*.) y KI (15,98 mg, 96,24 µmol, 0,2 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 10 % DCM/MeOH) para dar 4 - [(5-bromo-1,3-benzoxazol-2-il) metil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,96 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,36 - 3,33 (m, 4H), 3,30 (s, 4H), 1,38 (s, 10H)

Etapa 3: 4-((5-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4 - [(5-bromo-1,3-benzoxazol-2-il) metil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 378,52 µmol, 1 *equiv*.), y 2,6-bis(benciloxi) -3-(4,4,5,5-tetrapetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (157,96 mg, 378,52 µmol, 1 *equiv*.) en dioxano (2 ml) y H_2O (0,2 ml) se añadió K_3PO_4 (241,04 mg, 1,14 mmol, 3 *equiv*.) y Pd (dppf) Cl_2 (27,70 mg, 37,85 µmol, 0,1 *equiv*.). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida

para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 10 % DCM/MeOH) para dar 4-(5 -(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 8H), 6,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,44 (dd, J = 5,2, 6,8 Hz, 5H), 1,38 (s, 9H)

Etapa 4: 4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-((5-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato (150 mg, 247,24 µmol, 1 *equiv*.) en EtOH (1 ml) y THF (1 ml) se añadió Pd $(OH)_2$ sobre carbono (20 % en masa, 173,60 mg, 247,24 µmol, 1 *equiv*.), y Pd sobre carbono (10 % en masa, 263,11 mg, 247,24 µmol, 1 *equiv*.) bajo N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 4-((5 -(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (75 mg) como un aceite negro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,85 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,30 (s, 4H), 2,76 - 2,65 (m, 2H), 2,52 (s, 2H), 2,33 - 2,27 (m, 2H), 2,11 - 1,97 (m, 2H), 1,38 (s, 9H)

Etapa 5: 3-[2-(piperazin-1-ilmetil)-1,3-benzoxazol-5-il]piperidina-2,6-diona

Una solución de 4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato (75 mg, 175,04 µmol, 1 *equiv*.) en HCl/dioxano 4M (1 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 3- [2-(piperazin-1-ilmetil) -1,3-benzoxazol-5-il] piperidina-2,6-diona (70 mg, en bruto) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 329,1 $[M+H]^+$

Etapa 6: *6*-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-((((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una solución de 3- [2-(piperazin-1-ilmetil) -1,3-benzoxazol-5-il] piperidina-2,6-diona (59,01 mg, 179,70 µmol, 1 *equiv*.) y $NaBH(OAc)_3$ (114,26 mg, 539,11 µmol, 3 *equiv*.) en DCM (10 ml) se agitó a 0 °C seguido de la adición

de 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-3-((((1*s*,4 *r*)-4-(4-oxobutil)ciclohexil)oxi)fenil)colinato de *terc*-butilo (133,87 mg, 179,70 µmol, 1 *equiv*.) en DCM (1 ml). La mezcla final se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparativa (SiO_2, DCM: MeOH = 15:1) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoill) -3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)metil)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (160 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1057,5 $[M+H]^+$

Etapa 7: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

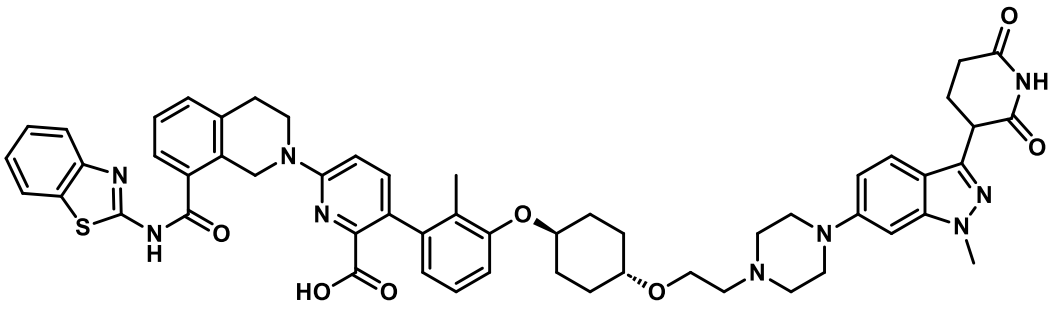
A una solución de 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-((5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il) metilo piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (160 mg, 151,33 µmol, 1 *equiv*.) en DCM (2 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16

horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1s,4 r)-4-(4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilo) ácido benzo[d]oxazol-2-il)metil)piperazin-1-il) butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (62,69 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1001,5 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,85 (s, 1H), 8,15 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 3H), 7,49 - 7,42 (m, 3H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 8,4, 18,0 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,23 - 4,12 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,55 (d, J = 4,0 Hz, 5H), 2,43 - 2,30 (m, 4H), 2,30 - 2,18 (m, 3H), 2,11 - 2,01 (m, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,75 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,44 - 1,15 (m, 9H), 1,10 - 0,95 (m, 2H)

Ejemplo 22: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 116a)



Etapa 1: (1s,4s)-4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)ciclohexan-1-ol

A una solución de (1*s*,4*s*)-ciclohexano-1,4-diol (4,00 g, 34,44 mmol, 1 *equiv*.) en DCM (100 ml) se añadió imidazol (2,34 g, 34,44 mmol, 1 *equiv*.) en DCM (100 ml) y DMF (50 ml), y una solución de *terc*-butilclorodifenilsilato (11,36 g, 41,32 mmol, 10,58 ml, 1,2 *equiv*.) en DCM (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (50 ml) a 25 °C. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se extrajo con DCM (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante columna inversa (FA 0,1 %) para proporcionar (1s,4s)-4-((terc-butildifenilsil) oxi) ciclohexan-1-ol (4 g) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 355,1 $[M+H]^+$

Etapa 2: (((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilano

Una mezcla de (1s,4s)-4-((terc-butildifenilsilil) oxi) ciclohexan-1-ol (4,00 g, 11,28 mmol, 1 equiv.), 3-bromo-2-metil-fenol (2,11 g, 11,28 mmol, 1 equiv.), 2-(tributil-fosfanilideno) acetonitrilo (2,72 g, 11,28 mmol, 1 equiv.) en tolueno (50 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 5 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar (((1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)(terc-butil) difenilsilano (2,7 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,63 - 7,59 (m, 4H), 7,46 - 7,39 (m, 6H), 7,14 - 6,94 (m, 3H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 3,85 (td, J = 3,6, 6,8 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,01 - 1,91 (m, 2H), 1,77 - 1,69 (m, 2H), 1,50 - 1,37 (m, 4H), 1,01 (s, 9H).

Etapa 3: (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-ol

Una solución de (((1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)(terc-butil) difenilsiano (2,7 g, 5,16 mmol, 1 equiv.) en TBAF (1 M, 21 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó

a 25 °C durante 1 hora en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (15 ml) a 25 °C. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se extrajo con DCM (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (15 ml), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 6 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar (1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi) ciclohexan-1-ol (1,3 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,09 - 6,96 (m, 2H), 4,57 (d, J = 4,0 Hz, 1H, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 1H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,99 - 1,94 (m, 2H), 1,85 - 1,76 (m, 2H), 1,50 - 1,39 (m, 2H), 1,38 - 1,29 (m, 2H).

Etapa 4: 1-(((1*r*,4*r*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-metilbenceno

A una solución de (1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi) ciclohexan-1-ol (1,3 g, 4,56 mmol, 1 *equiv.*) en THF (20 ml) se añadió NaH (273,52 mg, 6,84 mmol, 60 % de pureza, 1,5 *equiv.*). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas antes de la adición de 3-bromoprop-1-eno (1,10 g, 9,12 mmol, 2 *equiv.*). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (30 ml) a 0 °C. La

mezcla se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 6 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 1-(((1r,4r)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-metilbenceno (750 mg) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 - 6,98 (m, 2H), 5,94 - 5,82 (m, 1H), 5,24 (dd, J = 1,6, 17,2 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,43 - 4,35 (m, 1H), 3,95 (dd, J = 1,2, 5,2 Hz, 2H), 3,45 - 3,36 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 1,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 1,50 - 1,37 (m, 4H).

Etapa 5: 2-(((1 *r 4 r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)acetaldehído

Una solución de 1-(((1*r*,4*r*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-metilbenceno (750 mg, 2,31 mmol, 1 *equiv*.) en DCM (7,5 ml) se agitó a -78 °C durante 0,5 horas bajo atmósfera de O_3 seguido de la adición de Me_2S (716,40 mg, 11,53 mmol, 846,81 µl, 5 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. El sulfuro de dimetilo se apagó con una solución acuosa de NaClO (15 ml). La mezcla de reacción se filtró y se concentró para

proporcionar 2-(((1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)acetaldehído (800 mg, crudo) como un aceite blanco.

Etapa 6: 3-(6-(4-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)acetaldehído (150 mg, 458,42 µmol, 1 *equiv*.) y 3-(1-metil-6-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (180,09 mg, 550,10 µmol, 1,2 *equiv*.) en DCM (3 ml) se añadió DIPEA (0,1 ml). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. A esta mezcla se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (291,47 mg, 1,38 mmol, 3 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, DCM: MeOH = 9:1) para proporcionar 3-(6-(4-(2-((((1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (110 mg) como un aceite blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 638,2 $[M+H]^+$

Etapa 7: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-

(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi) etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (100,00 mg, 156,59 µmol, 1 *equiv*.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il] -3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (115,11 mg, 187,91 µmol, 1,2 *equiv*.), cataCXium A Pd G3 (22,81 mg, 31,32 µmol, 0,2 *equiv*.) y KF (1,5 M, 156,59 µl, 1,5 *equiv*.) en dioxano (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2 en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 10 % acetato de etilo/MeOH) para proporcionar 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil) oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (110 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 523,1 $[M/2+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,92 - 12,75 (m, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,75

(m, 1H), 7,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 4H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 7,00 - 6,89 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,62 - 3,53 (m, 2H), 3,41 (s, 1H), 3,25 - 3,16 (m, 4H), 3,08 - 2,93 (m, 2H), 2,69 - 2,56 (m, 7H), 2,34 - 2,13 (m, 3H), 1,99 (s, 12H), 1,53 - 1,40 (m, 4H), 1,00 (s, 7H).

Etapa 8: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

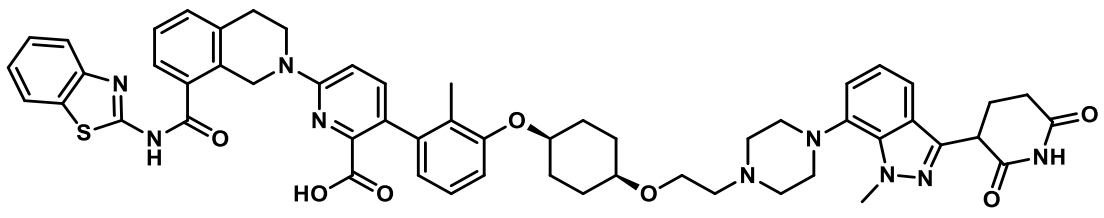
Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (100 mg, 95,76 µmol, 1 *equiv.*) en DCM (1 ml) y TFA (1 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-

il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 495,0 $[M/2+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,00 - 12,78 (m, 1H), 12,72 - 12,42 (m, 1H), 10,90 - 10,81 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 4H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 8,8, 15,2 Hz, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,05 - 4,92 (m, 2H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 5,2, 9,2 Hz, 1H), 3,95 - 3,88 (m, 5H), 3,67 - 3,56 (m, 2H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 3,29 - 3,14 (m, 4H), 3,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,75 - 2,57 (m, 7H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 2,22 - 2,11 (m, 1H), 2,06 - 1,92 (m, 4H), 1,91 - 1,85 (m, 3H), 1,56 - 1,39 (m, 4H).

Ejemplo 23: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoill) 3,4-dihidroisoquinolin-2 (1*H)*-il)-3-(3-(((1s,4s)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il) etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 117a)



Etapa 1: 7-bromo-3-yodo-1-metil-indazol

A una solución de 7-bromo-3-yodo-1*H*-indazol (20 g, 61,93 mmol, 1 *equiv.*) en THF (50 ml) se añadió KOtBu (13,90 g, 123,87 mmol, 2 *equiv.*) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. A esta mezcla, se añadió CH_3I (26,37 g, 185,80 mmol, 11,57 ml, 3 *equiv.*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 7-bromo-3-yodo-1-metil-indazol (14 g) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,33 (s, 3H)

Etapa 2: 7-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol

Una mezcla de 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (17,34 g, 41,55 mmol, 1 *equiv.*), 7-bromo-3-yodo-1-metil-indazol (14 g, 41,55 mmol, 1 *equiv.*), (dppf)$PdCl_2$•DCM (6,79 g, 8,31 mmol, 0,2 *equiv.*), y carbonato de cesio (40,61 g, 124,65 mmol, 3 *equiv.*) en THF (200 ml) y H_2O (40 ml) se desgasificaron y se purgaron con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 85 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2.

La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 10/1) para proporcionar 7-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (10 g) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 501,8 $[M+H]^+$

Etapa 3: 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 7-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (10 g, 19,98 mmol, 1 *equiv*.) en dioxano (100 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (1,83 g, 2,00 mmol, 0,1 *equiv*.), RuPhos (1,87 g, 4,00 mmol, 0,2 *equiv*.) y carbonato de cesio (19,53 g, 59,95 mmol, 3 *equiv*.). A esta mezcla, se añadió *terc*-butil piperazina-1-carboxilato (11,17 g, 59,95 mmol, 3 *equiv*.). La suspensión resultante se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó en N_2 a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=100/1 a 4/1) para proporcionar

4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8 g) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 606,8 $[M+H]^+$

Etapa 4: 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8 g, 13,21 mmol, 1 *equiv*.) en EtOH (50 ml) y THF (50 ml) se añadió AcOH (793,10 mg, 13,21 mmol, 755,33 ul, 1 *equiv*.), $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en peso, 7 g, 9,97 mmol, 0,5 *equiv*.), y Pd sobre carbono (10 % en peso, 7 g, 6,60 mmol, 0,5 *equiv*.) bajo atmósfera N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (50 Psi) a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3 g, crudo) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 328,1 $[M+H-100]^+$

Etapa 5: 3-(1-metil-7-piperazin-1-il-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,1 g, 7,25 mmol, 1 *equiv*.) se añadió HCl/dioxano (4 M, 1,81 ml, 1 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El producto crudo se trituró con acetato de etilo a 25 °C durante 0,5 horas para obtener 3-(1-metil-7-piperazin-1-il-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (1531,2 mg) se obtuvo como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 328,1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,89 (s, 1H), 9,69 - 9,29 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 2,4, 6,4 Hz, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 4,35 (dd, *J* = 5,0, 9,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,39 - 3,11 (m, 8H), 2,70 - 2,57 (m, 2H), 2,35 - 2,11 (m, 2H)

Etapa 6: 3-(7-(4-(2-(((1s,4s)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 2-(((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)acetaldehído (150 mg, 458,42 µmol, 1 *equiv*.) en DCM (5 ml) se añadió 3-(1-metil-7-piperazin-1-il-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (165,08 mg, 504,26 µmol, 1,1 *equiv*.) y $NaBH(OAc)_3$ (291,47 mg, 1,38 mmol, 3 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a

presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (100 % acetato de etilo/éter de petróleo y después 0-10 % de DCM/ MeOH) para proporcionar 3-(7-(4-(2-(((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H* indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (50 mg, crudo) como un aceite marrón.

LC-MS (ESI): m/z = 638,2$[M+H]^+$.

Etapa 7: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4s)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

A una solución de 3-(7-(4-(2-(((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (100,00 mg, 156,59 µmol, 1 *equiv*.) y 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxilato de *terc*-butilo (115,11 mg, 187,91 µmol, 1,2 equiv.) en dioxano (2 ml) se añadió KF (1,5 M, 313,19 µl, 3 *equiv*.) y cataCXium A Pd G3 (17,11 mg, 23,49 µmol, 0,15 *equiv*.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía

ultrarrápida sobre gel de sílice (0~100 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (100 mg, crudo) como un aceite marrón.

LC-MS (ESI): m/z = 522,9 $[M/2+H]^+$.

Etapa 8: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4s)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

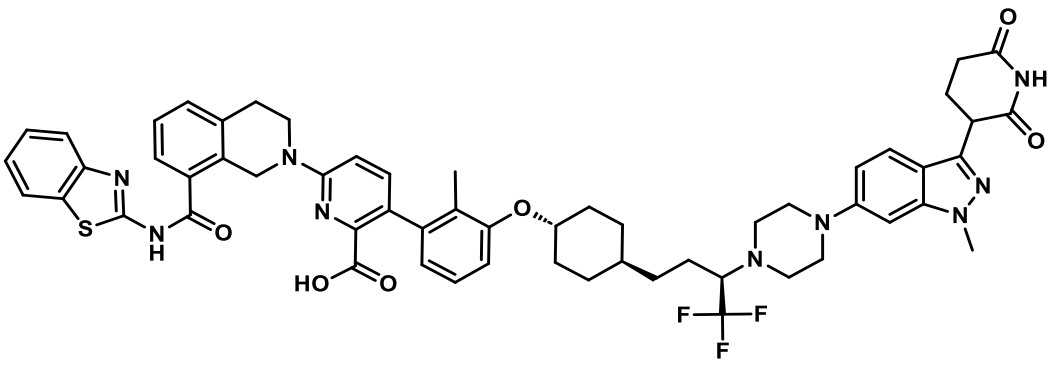
A una solución de 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (100 mg, 95,76 µmol, 1 *equiv*.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (10,92 mg, 95,76 µmol, 7,11 µl, 1 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisouinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-

1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (61,81 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 495,1[M/2+H]$^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,03 - 12,77 (m, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 3H), 7,46 - 7,38 (m, 3H), 7,16 - 7,06 (m, 3H), 7,00 (dd, *J* = 8,4, 13,6 Hz, 2H), 6,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,39 (dd, *J* = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,98 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,70 - 3,64 (m, 2H), 3,48 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,23 - 3,14 (m, 2H), 3,09 (t, *J* = 5,6 Hz, 4H), 3,02 - 2,91 (m, 2H), 2,81 - 2,65 (m, 5H), 2,41 - 2,33 (m, 1H), 2,26 - 2,18 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,75 (s, 6H).

Ejemplo 24: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*R*)-4-((3*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 120a)



Etapa 1: bis(2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo

Una solución de 2,5-dihidro-1*H*-pirrolo-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 g, 59,09 mmol, 1 *equiv*.) en DCM (100 ml) se agitó a -70 °C en un matraz de tres cuellos seguido de la adición de ozono (15 psi) a -70 °C durante 2 horas. La mezcla se calentó hasta 0 °C seguido de la adición de Me_2S (22,03 g, 354,57 mmol, 26,04 ml, 6 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con DCM (135 ml). El agua se inactivó con NaClO acuoso al 27 % (100 ml) y se desechó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar bis(2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (15 g, crudo) como un aceite amarillo.

Etapa 2: (*S*)-N-((*E*)-3-((1r,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)propilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Una mezcla de (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,25 g, 18,60 mmol, 1,1 *equiv*.), 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-

metilfenoxi)ciclohexil)propanal (6 g, 18,45 mmol, 1,0 *equiv.*), y $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (12,02 g, 42,28 mmol, 12,48 ml, 2,5 *equiv.*) en THF (120 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 20 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar (*S*)-*N*-((*E*)-3-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)propilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (11 g) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 430,0 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,96 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,15 - 7,00 (m, 3H), 4,31 - 4,16 (m, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 1,79 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,50 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,42 - 1,20 (m, 4H), 1,11 (s, 9H), 1,07 - 1,01 (m, 1H)

Etapa 3: (*S*)-*N*-((*R*)-4-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Una mezcla de (*S*)-*N*-((*E*)-3-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)propillideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5,5 g, 12,84 mmol, 1 equiv.), acetato de tetrabutilamonio (3,87 g, 12,84 mmol, 3,91 ml, 1 equiv.) en DCM (110 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 horas bajo una

atmósfera de N_2. A esta solución se le añadió $TMSCF_3$ (10,95 g, 77,03 mmol, 6 *equiv.*) en DCM (110 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1,5 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar (*S*)-*N*-((*R*)-4-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (10 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 500,0 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 2H), 5,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,30 - 4,16 (m, 1H), 3,79 - 3,64 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 2H), 1,65 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 1,44 - 1,20 (m, 5H), 1,16 - 1,06 (m, 11H).

Etapa 4: (*R*)-4-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina

Una solución de (*S*)-*N*-((*R*)-4-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4,4 g, 8,83 mmol, 1 equiv.) en HCl/dioxano (50 ml) se agitó a 25 °C durante 0,25 horas. La mezcla se trituró, se filtró y se concentró para dar (*R*)-4-((1r,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina (3,2 g) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 394,0 $[M+H]^+$

Etapa 5: 4-((*R*)-4-((1r,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)pirazina-1(4 *H*)-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de (*R*)-4-((1r,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina (3 g, 6,96 mmol, 1 equiv., HCl) y bis(2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (8,41 g, 41,79 mmol, 6 *equiv*.) en DCM (10 ml) se agitó a 25 °C durante 0,25 horas. La mezcla se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar 4-((*R*)-4-((1r,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)pirazina-1 (4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (4 g, crudo) como un aceite incoloro.

LC-MS (ESI): m/z = 559,2 $[M+H]^+$

Etapa 6: 4-((*R*)-1,1,1-trifluoro-4-((1r,4*S*)-4-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il)pirazina-1 (4H) -carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-((*R*)-4-((1r,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)pirazina-1(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (4 g, 7,15 mmol, 1 equiv.), H_2O (257,61 mg, 14,30 mmol, 257,61 µl, 2 *equiv*.), t-BuONa (2,06 g, 21,45 mmol, 3 equiv.), y tBuBrettPhos Pd G3 (1,22 g, 1,43 mmol, 0,2 *equiv*.) en THF

(40 ml) se agitó a 80 °C durante 1,5 horas. La mezcla se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar 4-((*R*)-1,1,1-trifluoro-4-((1r,4*S*)-4-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il)pirazina-1(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (2 g) como un aceite incoloro.

LC-MS (ESI): m/z = 497,3 $[M+H]^+$

Etapa 7: 4-((*R*)-1,1,1-trifluoro-4-((1r,4*S*)-4-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una solución de 4-((*R*)-1,1,1-trifluoro-4-((1r,4*S*)-4-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il)pirazina-1(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 4,03 mmol, 1 equiv.), Pd sobre carbono (10 % en peso, 1 g, 4,03 mmol, 1,00 equiv.), $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en peso, 1 g, 4,03 mmol, 1,00 equiv.), y ácido acético (24,19 mg, 402,77 µmol, 23,06 µl, 0,1 equiv.) en EtOH (20 ml) se agitó bajo H 2 (15 psi) a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4-((*R*)-1,1,1-trifluoro-4-((1r,4*S*)-4-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-carboxilato (2 g, crudo) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6,98 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,20 - 4,88 (m, 1H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 3,46 - 3,30 (m,

4H), 3,01 - 2,90 (m, 1H), 2,85 (s, 2H), 2,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,18 - 2,13 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,85 (s, 2H), 1,67 - 1,58 (m, 3H), 1,47 (s, 11H), 1,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,08 - 0,97 (m, 2H).

Etapa 8: 2-metil-3-(((1*S*,4*r*)-4-((*R*)-4,4,4-trifluoro-3-(piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)fenol

Una solución de 4-((*R*)-1,1,1-trifluoro-4-((1r,4*S*)-4-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 4,00 mmol, 1 *equiv*.) en HCl/dioxano (20 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla se filtró simplemente y se concentró para dar 2-metil-3-(((1*S*,4r)-4-((*R*)-4,4,4-trifluoro-3-(piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)fenol (1,2 g, crudo) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,30 (s, 1H), 6,91 - 6,82 (m, 1H), 6,41 (dd, *J* = 8,4, 10,0 Hz, 2H), 4,14 - 4,09 (m, 1H), 3,25 (dd, *J* = 6,4, 8,8 Hz, 1H), 2,85 - 2,73 (m, 6H), 2,65 - 2,59 (m, 2H), 2,03 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,63 - 1,23 (m, 8H), 1,13 - 0,95 (m, 2H).

Etapa 9: 3-(((1*S*,4*R*)-4-((*R*)-3-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol

A una mezcla de 2-metil-3-(((1*S*,4*R*)-4-((*R*)-4,4,4-trifluoro-3-(piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)fenol (610 mg, 1,52 mmol, 1,0 *equiv*.), y 6-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (990,83 mg, 1,98 mmol, 1,2 *equiv*.) en dioxano (20 ml) se añadió a *t*-BuONa (439,15 mg, 4,57 mmol, 3,0 *equiv*.), BINAP (379,38 mg, 609,27 µmol, 0,4 *equiv*.) y (1*E*,4*E*)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona;paladio (278,96 mg, 304,64 µmol, 0,2 *equiv*.). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 40 % éter de petróleo/acetato de etilo) para dar 3-(((1*S*,4*R*)-4-((*R*)-3-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol (720 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 820,7 $[M+H]^+$

Etapa 10: 3-(((1*S*,4*R*)-4-((*R*)-3-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfeniltrifluorometanosulfonato

A una solución de 3-(((1*S*,4*R*)-4-((*R*)-3-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-

il)piperazin-1-il)-4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol (670 mg, 817,12 µmol, 1,0 *equiv.*) y TEA (248,05 mg, 2,45 mmol, 341,20 µl, 3,0 *equiv.*) en DCM (8 ml) se añadió Tf_2O (345,81 mg, 1,23 mmol, 202,23 µl, 1,5 *equiv.*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 16 % de éter de petróleo/acetato de etilo) para dar 3-(((1*S*,4*R*)-4-((*R*)-3-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfeniltrifluorometanoesulfonato (556 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 952,6 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,28 (m, 12H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 - 6,80 (m, 2H), 6,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 14,2 Hz, 4H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 3,22 - 3,12 (m, 4H), 3,03 - 2,95 (m, 2H), 2,83 - 2,80 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,07 - 2,02 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,88 - 1,75 (m, 2H), 1,55 - 1,33 (m, 6H), 1,15 - 1,04 (m, 2H).

<u>Etapa 11: 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(4-((*R*)-1,1,1-trifluoro-4-((1r,4*S*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-</u>

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol

Una mezcla de 3-(((1*S*,4*R*)-4-((*R*)-3-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfeniltrifluorometanosulfonato (500 mg, 525,20 µmol, 1,0 equiv.), bis(pinacolato)diboro (400,11 mg, 1,58 mmol, 3,0 equiv.), KOAc (154,63 mg, 1,58 mmol, 3,0 equiv.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (76,86 mg, 105,04 µmol, 0,2 equiv.) en dioxano (10 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 20 % de éter de petróleo/acetato de etilo) para dar 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(4-((*R*)-1,1,1-trifluoro-4-((1r,4*S*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametametoil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol (500 mg, crudo) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 970,3 $[M+H]^+$

Etapa 12: 3-(1-metil-6-(4-((*R*)-1,1,1-trifluoro-4-((1r,4*S*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(4-((*R*)-1,1,1-trifluoro-4-((1*r*,4*S*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol (500 mg, 537,69 µmol, 1,0 equiv.) en EtOH (5 ml) y THF (5 ml) se añadió Pd sobre carbono (10 % en peso, 250 mg, 234,92 µmol, 0,437 *equiv*.) y $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en peso, 250 mg, 356,04 µmol, 0,662 *equiv*.) bajo una atmósfera N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(1-metil-6-(4-((*R*)-1,1,1-trifluoro-4-((1*r*,4*S*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (300 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 752,2 $[M+H]^+$

Etapa 13: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*R*)-4-((3*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(1-metil-6-(4-((*R*)-1,1,1-trifluoro-4-((1*r*,4*S*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)butan-2-

il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (150 mg, 199,55 µmol, 1,0 equiv.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-bromo-piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (146,70 mg, 259,42 µmol, 1,3 *equiv*.), KF (1,5 M, 399,10 µl, 3,0 equiv.), y cataCXium A Pd G3 (29,07 mg, 39,91 µmol, 0,2 *equiv*.) en dioxano (3 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 100 % de éter de petróleo/acetato de etilo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*R*)-4-((3*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)-4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (130 mg) como amarillo sólido.

LC-MS (ESI): m/z = 1110,5 $[M+H]^+$

Etapa 14: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*R*)-4-((3*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

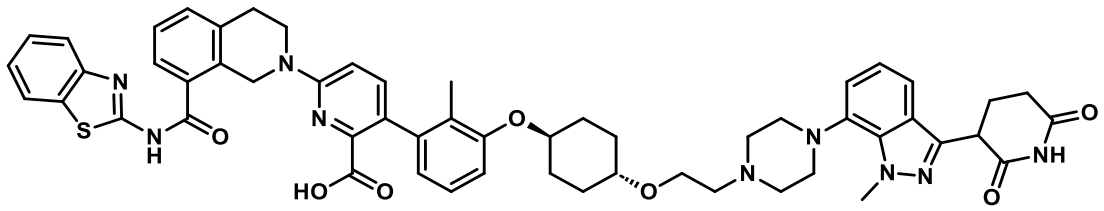
Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*R*)-4-((3*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (130 mg, 117,09 µmol, 1,0 *equiv*.) en TFA (1 ml) y DCM (1 ml) se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1S,4R)-4-((3R)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (31,42 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1054,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,86 (s, 1H), 12,69 - 12,46 (m, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 4H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,8, 17,2 Hz, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,32 - 4,14 (m, 2H), 3,97 - 3,85 (m, 5H), 3,45 - 3,34 (m, 2H), 3,21 - 3,11 (m, 4H), 3,08 - 2,96 (m, 4H), 2,85 - 2,74 (m, 2H), 2,60 (s, 2H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 2,20 - 2,12 (m, 1H), 2,11 - 2,04 (m,

2H), 1,86 (s, 3H), 1,84 - 1,74 (m, 2H), 1,73 - 1,64 (m, 1H), 1,52 - 1,31 (m, 5H), 1,14 - 1,00 (m, 2H).

Ejemplo 25: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 117b)



Etapa 1: 3-(7-(4-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

Una mezcla de 3-(1-metil-7-piperazin-1-il-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (96,05 mg, 293,39 µmol, 1,2 *equiv*.), y $NaBH(OAc)_3$ (155,45 mg, 733,47 µmol, 3,0 *equiv*.) en DCM (3 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. A esta mezcla se le añadió 2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)acetaldehído (80 mg, 244,49 µmol, 1,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC

preparatoria (SiO_2, DCM: MeOH = 9: 1) para proporcionar 3-(7-(4-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (130 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 638,1 $[M+H]^+$

Etapa 2: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(7-(4-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (130 mg, 203,57 µmol, 1,0 equiv.), 6- [8 -(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (149,64 mg, 244,29 µmol, 1,2 equiv.), 4-bromotieno[3,2-c]piridina (8,72 mg, 40,71 µmol, 0,2 equiv.) y KF (1,5 M, 203,57 µl, 1,5 equiv.) en dioxano (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 10 % acetato de

etilo/MeOH) para proporcionar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (120 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 523,1 $[M/2+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,96 - 12,73 (m, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,40 - 7,31 (m, 3H), 7,04 - 7,01 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 8,4, 12,4 Hz, 2H), 6,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,44 - 4,38 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 2H), 4,24 (s, 4H), 3,87 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,57 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 3,47 - 3,37 (m, 2H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 3,14 - 2,95 (m, 7H), 2,70 - 2,57 (m, 6H), 2,01 - 1,84 (m, 12H), 1,56 - 1,31 (m, 7H), 1,00 (s, 9H)

Etapa 3: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-

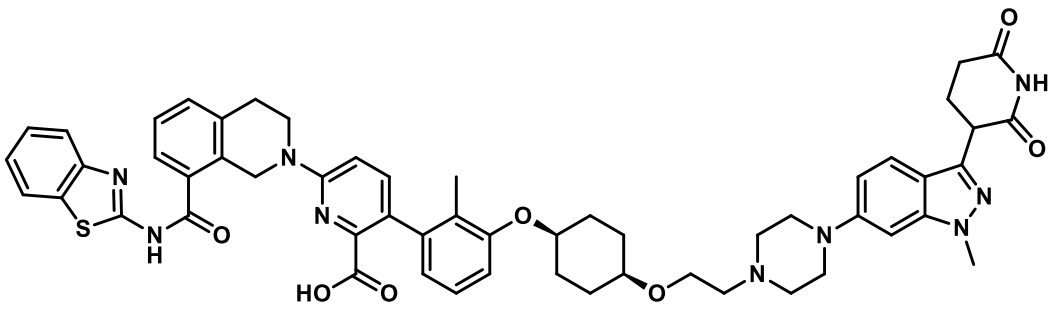
1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (110 mg, 105,34 µmol, 1 *equiv*.) en TFA (1 ml) y DCM (1 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (50,26 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 494,8 $[M/2+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,12 - 12,61 (m, 2H), 10,88 (s, 1H), 8,15 - 8,12 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 3H), 7,41 - 7,32 (m, 3H), 7,11 - 7,00 (m, 3H), 7,00 - 6,90 (m, 2H), 6,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,39 - 4,30 (m, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,49 - 3,39 (m, 4H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 2,93 - 2,82 (m, 2H), 2,69 - 2,56 (m, 5H), 2,34 - 2,29 (m, 1H), 2,15 (td, J = 5,6, 12,8 Hz, 1H), 2,04 - 1,85 (m, 7H), 1,53 - 1,37 (m, 4H).

Ejemplo 26: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4s)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-

il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 116b)



Etapa 1: (1*r*,4*r*)-4-((*terc*-butildifenilsil)oxi)ciclohexan-1-ol

A una solución de cloro-difenil-silano de *terc*-butilo (7,10 g, 25,83 mmol, 6,61 ml, 1 *equiv*.) en DCM (100 ml) y DMF (50 ml) se añadió imidazol (1,76 g, 25,83 mmol, 1 equiv.) y (1*r*,4*r*)-ciclohexan-1,4-diol (3,00 g, 25,83 mmol, 1 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~15 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar (1*r*,4*r*)-4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)ciclohexan-1-ol (5,1 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,65 - 7,55 (m, 4H), 7,51 - 7,35 (m, 6H), 4,41 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,71 - 3,56

(m, 1H), 3,49 - 3,39 (m, 1H), 1,79 - 1,64 (m, 4H), 1,43 - 1,27 (m, 2H), 1,11 - 0,94 (m, 11H)

Etapa 2: (((1s,4s)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilano

A una solución de (1r,4r)-4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)ciclohexan-1-ol (5,1 g, 14,38 mmol, 1 equiv.) en tolueno (25 ml) se añadió 2-(tributil-fosfanilideno)acetonitrilo (4,17 g, 17,26 mmol, 1,2 *equiv*.) y 3-bromo-2-metil-fenol (3,23 g, 17,26 mmol, 1,2 *equiv*.). La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 9 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar ((1s,4s)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilano (5,0 g) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 4H), 7,46 - 7,42 (m, 7H), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 - 6,96 (m, 1H), 4,38 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 4,0, 6,8 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,89 - 1,83 (m, 2H), 1,67 - 1,60 (m, 4H), 1,56 - 1,51 (m, 2H), 1,03 (s, 9H)

Etapa 3: (1s,4s)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-ol

A una solución de ((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilano (5,0 g, 9,55 mmol, 1 equiv.) en THF (10 ml) se añadió TBAF (1 M, 38,20 ml, 4 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar (1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-ol (1,1 g) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02 - 6,98 (m, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 3,62 - 3,52 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,87 - 1,82 (m, 2H), 1,61 - 1,55 (m, 6H).

Etapa 4: 1-(((1s,4s)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-metilbenceno

A una solución de NaH (231,41 mg, 5,79 mmol, 60 % de pureza, 1,5 *equiv*.) en THF (10 ml) se añadió gota a gota (1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-ol (1,1 g, 3,86 mmol, 1 *equiv*.) en THF (10 ml) a 0 °C durante 5 min. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos seguido de la adición de 3-bromoprop-1-eno (699,95 mg, 5,79 mmol, 1,5 *equiv*.) en THF (10 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 15,5 horas. La mezcla

de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio (5 ml) a 0 °C. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 3 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 1-(((1*s*,4*s*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-metilbenceno (1,0 g) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,13 - 7,11 (m, 1H), 7,08 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 5,96 - 5,85 (m, 1H), 5,30 - 5,22 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,49 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,98 - 3,95 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,87 - 1,82 (m, 2H), 1,69 - 1,61 (m, 6H).

Etapa 5: 2-(((1s,4s)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)acetaldehído

El ozono se burbujeó a través de una solución de 1-(((1*s*,4*s*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-metilbenceno (1,0 g, 3,07 mmol, 1 equiv.) en DCM (5 ml) a -78 °C hasta que la solución se volvió azul (ca. 30 min). La solución se purgó bajo flujo de N_2 para eliminar el exceso de ozono seguido de la adición de metilsulfianilmetano (955,20 mg, 15,37 mmol, 1,13 ml, 5 *equiv.*). Después de unos minutos, se volvió a pasar nitrógeno a través de la solución. Después, la mezcla se

agitó a 25 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)acetaldehído (1,0 g) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,65 - 9,51 (m, 1H), 7,18 - 6,93 (m, 3H), 4,54 - 4,40 (m, 1H), 3,45 (d, J = 2,8, 10,4 Hz, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,29 - 2,19 (m, 3H), 1,86 - 1,81 (m, 2H), 1,66 (dd, J = 4,4, 9,6 Hz, 6H)

Etapa 6: 3-(6-(4-(2-(((1s,4s)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 2-(((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)acetaldehído (200 mg, 611,22 µmol, 1 equiv.) en DCM (5 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (388,63 mg, 1,83 mmol, 3 *equiv*.) y 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (200,10 mg, 611,22 µmol, 1,2 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 10 % DCM: éter metanólico) para proporcionar 3-(6-(4-(2-(((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (300 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 638,0 $[M+H]^+$

Etapa 7: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4s)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-(2-(((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (200 mg, 313,19 µmol, 1 *equiv*.), 6-[8 -(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (191,84 mg, 313,19 µmol, 1 equiv.), Ad_2nBuP Pd G_3CatAcxium® A Pd G 3) (45,62 mg, 62,64 µmol, 0,2 equiv.), y KF (54,59 mg, 939,56 µmol, 22,01 µl, 3 *equiv*.) en dioxano (2 ml) y H_2O (0,2 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0~100 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-

metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (300 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 522,7 $[M/2+H]^+$.

Etapa 8: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4s)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

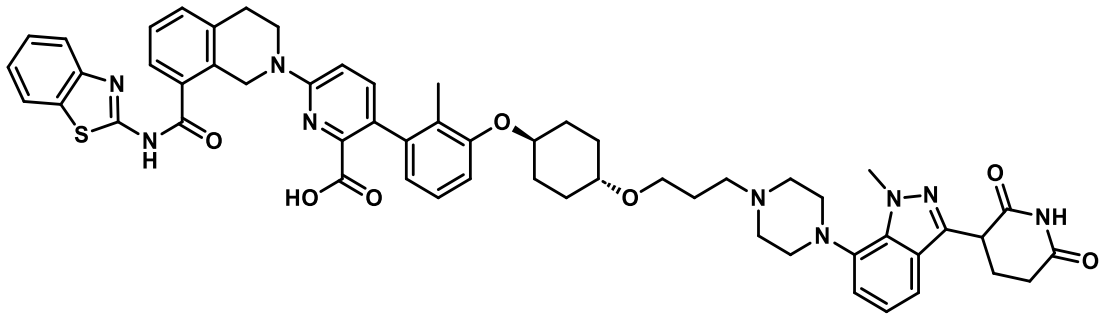
Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (150 mg, 143,64 µmol, 1 *equiv*.) en TFA (10 ml) se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (31,69 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 494,6 $[M/2+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,85 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,54 - 7,30 (m, 6H), 7,08

(t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,00 - 6,87 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,25 (dd, *J* = 4,8, 8,8 Hz, 1H), 3,98 - 3,83 (m, 7H), 3,58 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 2,69 - 2,55 (m, 10H), 2,33 - 2,26 (m, 1H), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,84 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 1,68 (s, 6H).

Ejemplo 27: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 124a)



Etapa 1: (1s,4s)-4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)ciclohexan-1-ol

A una mezcla de *terc*-butil-cloro-difenil-silano (8,28 g, 30,13 mmol, 7,71 ml, 1,0 *equiv*.) en DCM (30 ml) y DMF (15 ml) se añadió imidazol (2,05 g, 30,13 mmol, 1,0 *equiv*.) y (1*s*,4*s*)-ciclohexan-1,4-diol (3,5 g, 30,13 mmol, 1,0 *equiv*.). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2

tres veces a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con DCM (1200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0~ 5 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar (1*s*,4*s*)-4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)ciclohexan-1-ol (4,2 g) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,62 - 7,58 (m, 4H), 7,46 - 7,39 (m, 6H), 4,44 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 1,67 - 1,57 (m, 4H), 1,47 - 1,40 (m, 2H), 1,39 - 1,30 (m, 2H), 1,02 (s, 9H).

Etapa 2: (((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilano

Una mezcla de (1*s*,4*s*)-4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)ciclohexan-1-ol (4,2 g, 11,85 mmol, 1,0 *equiv*.), 3-bromo-2-metil-fenol (2,44 g, 13,03 mmol, 1,1 equiv.) y 2-(tributil-fosfanilideno)acetonitrilo (4,29 g, 17,77 mmol, 1,5 *equiv*.) en tolueno (50 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 125 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1500 ml). Las capas orgánicas combinadas

se lavaron con salmuera (600 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo al 1 % /éter de petróleo) para dar (((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilano (2,1 g) como a blanco sólido.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,63 - 7,60 (m, 4H), 7,46 - 7,42 (m, 6H), 7,12 (d, *J* = 7,6 Hz 1H), 7,06 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,6 Hz 1H), 4,50 - 4,43 (m, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,02 - 1,95 (m, 2H), 1,77 - 1,72 (m, 2H), 1,50 - 1,42 (m, 4H), 1,02 (s, 9H).

Etapa 3: (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-ol

A una solución de (((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilano (2,1 g, 4,01 mmol, 1,0 *equiv*.) en THF (5 ml) se añadió TBAF (1,0 M, 42,00 ml, 10,47 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar THF para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (25~ 30 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-ol (900 mg) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,59 -

4,55 (m, 1H), 4,41 - 4,22 (m, 1H), 3,63 - 3,43 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,02 - 1,94 (m, 2H), 1,84 - 1,77 (m, 2H), 1,47 - 1,30 (m, 4H).

Etapa 4: 1-(((1*r*,4*r*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-metilbenceno

A una mezcla de NaH (201,96 mg, 5,05 mmol, 52,60 µl, 60 % de pureza, 1,6 equiv.) en DMF (9 ml) se añadió ((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-ol (900 mg, 3,16 mmol, 1,0 equiv.) a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó durante 2 horas, seguido de la adición de 3-bromoprop-1-eno (763,58 mg, 6,31 mmol, 2,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 65 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro amónico acuoso (50 ml) a 0 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 2 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 1-(((1*r*,4*r*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-metilbenceno (700 mg) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,16 - 7,12 (m, 1H), 7,10 - 7,00 (m, 2H), 5,89 (m, 1H), 5,25 (d, J = 1,8, 17,2 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 1,6, 10,5 Hz, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 1H),

3,98-3,94 (m, 2H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,01 - 1,86 (m, 4H), 1,52 - 1,38 (m, 4H).

Etapa 5: 3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi) ciclohexil)oxi)propan-1-ol

A una mezcla de 1-(((1*r*,4*r*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-metilbenceno (700 mg, 2,15 mmol, 1,0 *equiv.*) en THF (10 ml) se añadió BH_3•THF (1,0 M, 2,58 ml, 1,2 *equiv.*) a 0 °C bajo una atmósfera N_2. La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. NaOH (86,08 mg, 2,15 mmol, 1,0 equiv.) se añadió a 0 °C seguido de la adición de H_2O_2 (488,05 mg, 4,30 mmol, 413,61 µl, 30 % de pureza, 2,0 equiv.) bajo una atmósfera N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de sulfito de sodio (solución saturada, 100 ml) a 25 °C, y el pH se ajustó a pH = 5-8. La mezcla se extrajo entonces con acetato de etilo (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron (por debajo de 30 °C) a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 10 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propan-1-ol (430 mg) en forma de incoloro aceite.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ= 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,10 - 6,98 (m, 2H), 4,44 - 4,31 (m, 2H), 3,48 - 3,40 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,00 - 1,84 (m, 4H), 1,63 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 1,52 - 1,34 (m, 4H).

Etapa 6: 3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propanal

A una solución de cloruro de oxalilo (318,00 mg, 2,51 mmol, 219,31 L, 2,0 *equiv.*) en DCM (50 ml) se añadió DMSO (391,51 mg, 5,01 mmol, 391,51 µl, 4,0 *equiv.*) en DCM (5 ml) a -70 °C bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. Después de lo cual, 3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propan-1-ol (430 mg, 1,25 mmol, 1 *equiv.*) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota a -70 °C. La solución se agitó durante 1 hora a -70 °C seguida de la adición de TEA (760,56 mg, 7,52 mmol, 1,05 ml, 6,0 *equiv.*). La solución se agitó a 25 °C durante 1 hora bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta 3-(((1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propanal (400 mg) como un aceite amarillo claro.

Etapa 7: 3-(7-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

Una solución de 3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propanal (210 mg, 615,40 µmol, 1,0 equiv.) y 3-(1-metil-7-piperazin-1-il-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (241,77 mg, 738,48 µmol, 1,2 *equiv*.) en DCM (1 ml) a 25 °C se agitó durante 1 hora seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (652,15 mg, 3,08 mmol, 5,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se repartió con DCM (30 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-(7-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (360 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 652,2 $[M+H]^+$

Etapa 8: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(7-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-

metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (200 mg, 306,46 µmol, 1,0 equiv.), 6-[8 -(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il] -3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (206,49 mg, 337,10 µmol, 1,1 equiv.), Ad_2nBuP Pd G_3(CatAcxium® A Pd G 3) (44,64 mg, 61,29 µmol, 0,2 equiv.), y KF (53,41 mg, 919,37 µmol, 21,54 µl, 3,0 equiv.) en dioxano (2 ml) y H_2O (0,2 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (30 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, DCM: MeOH = 15:1) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (230 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 530,0 $[M/2+H]^+$.

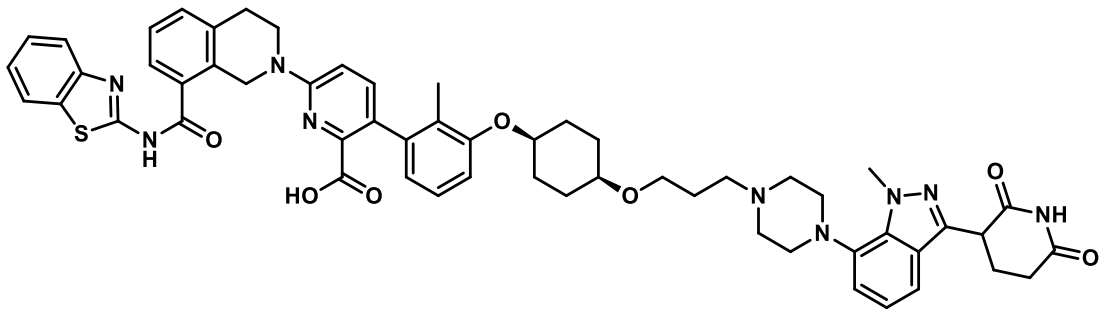
Etapa 9: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7il)piperazin--1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (230 mg, 217,33 µmol, 1,0 equiv.) en TFA (2 ml) y DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (78,57 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1002,4 $[M/2+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,98 - 12,78 (m, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 4H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,12 - 7,04 (m, 3H), 6,96 (dd, *J* = 8,8, 14,8 Hz, 2H), 6,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,37 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,92 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,53 - 3,38 (m, 8H), 3,05 - 3,01 (m, 2H), 2,65 (dt, *J* = 5,2, 9,6 Hz, 3H), 2,40 - 2,27 (m, 3H), 2,21 - 2,15 (m, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 5H), 1,89 (s, 3H), 1,85 - 1,67 (m, 2H), 1,56 - 1,37 (m, 5H).

Ejemplo 28: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)cicloxi)hexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 124b)



Etapa 1: (1*r*,4*r*)-4-((*terc*-butildifenilsil)oxi)ciclohexan-1-ol

Una mezcla de (1*r*,4*r*)-ciclohexan-1,4-diol (9,0 g, 77,48 mmol, 1,0 *equiv.*), imidazol (5,27 g, 77,48 mmol, 1,0 *equiv.*) en DCM (150 ml) y DMF (75 ml) se añadió *terc*-butil-cloro-difenil-silano (25,56 g, 92,98 mmol, 23,79 ml, 1,2 *equiv.*) a 0 °C y desgasificada y purgada con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel

de sílice (0~ 18 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar (1*r*,4*r*)-4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)ciclohexan-1-ol (8,0 g) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,60 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 4H), 7,47 - 7,39 (m, 6H), 3,68 - 3,59 (m, 1H), 3,48 - 3,38 (m, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 4H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 1,09 - 1,02 (m, 2H), 0,99 (s, 9H).

Etapa 2: (((1s,4s)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilano

Una mezcla de (1*r*,4*r*)-4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)ciclohexan-1-ol (8,0 g, 22,56 mmol, 1,0 *equiv*.), 2-(tributil-fosfanilideno)acetonitrilo (8,17 g, 33,85 mmol, 1,5 *equiv*.), 3-bromo-2-metil-fenol (4,64 g, 24,82 mmol, 1,1 equiv.) en tolueno (200 ml) se desgasifico y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 125 °C durante 18 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 1 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar (((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilano (8,9 g) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 524,8 $[M+H]^+$

Etapa 3: (1s,4s)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-ol

Una mezcla de (((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilano (8,9 g, 17,00 mmol, 1,0 *equiv*.), y TBAF (1,0 M, 67,99 ml, 4,0 *equiv*.) en THF (30 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 18 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo (80 ml) y H_2O (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (180 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~20 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar (1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-ol (4,4 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,57 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,67 - 1,49 (m, 8H).

Etapa 4: 1-(((1s,4s)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-metilbenceno

Una mezcla de (1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-ol (2,3 g, 8,07 mmol, 1,0 *equiv*.), y NaH (645,15 mg, 16,13 mmol, 60 % de pureza, 2,0 *equiv*.) en DMF (30 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora seguido

de la adición de 3-bromoprop-1-eno (1,95 g, 16,13 mmol, 2,0 *equiv.*) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 15 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución de cloruro de amonio saturado (80 ml) bajo 0 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (240 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (120 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~4 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 1-(((1*s*,4*s*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-metilbenceno (1,6 g) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,12 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz 1H), 7,07 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,95 - 5,85 (m, 1H), 5,28-5,22 (m, 1H), 5,13-5,10 (m, 1H), 4,48 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,97 (td, J = 1,6, 5,2 Hz, 2H), 3,45 - 3,38 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 1,70 - 1,61 (m, 6H)

Etapa 5: 3-(((1s,4s)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propan-1-ol

Una mezcla de 1-(((1*s*,4*s*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-metilbenceno (1,4 g, 4,30 mmol, 1,0 *equiv.*) en THF (20 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces seguido de la adición de BH_3•THF (1

M, 5,17 ml, 1,2 *equiv.*) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Se añadió NaOH (172,17 mg, 4,30 mmol, 1,0 *equiv.*) a 0 °C seguido de la adición de H_2O_2 (976,11 mg, 8,61 mmol, 827,21 µl, 30 % de pureza, 2,0 *equiv.*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de sulfito de sodio (solución saturada, 60 ml) a 25 °C, y el pH se ajustó a pH = 5-8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (240 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (160 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron (por debajo de 30 °C) a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 15 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propan-1-ol (0,6 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,14 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz 1H), 7,07 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz 1H), 4,47 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,47 - 3,43 (m, 4H), 3,35 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,81 (dd, J = 6,4, 12,6 Hz, 2H), 1,67 - 1,61 (m, 8H).

Etapa 6: 3-(((1s,4s)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propanal

A una mezcla de $(COCl)_2$ (443,73 mg, 3,50 mmol, 306,02 µl, 2,0 *equiv*.) en DCM (10 ml) a -70 °C se añadió DMSO (546,30 mg, 6,99 mmol, 546,30 µl, 4,0 *equiv*.). La mezcla se agitó durante 0,5 horas. A esta solución se le añadió 3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propan-1-ol (0,6 g, 1,75 mmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (20 ml). La mezcla resultante se agitó a -70 °C durante 1 hora. A esta mezcla se le añadió TEA (1,06 g, 10,49 mmol, 1,46 ml, 6,0 *equiv*.) y se calentó a 25 °C. La mezcla se agitó durante 0,5 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se particionó entre EDCM (20 ml) y H_2O (40 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propanal (450 mg) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,66 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,43 - 3,39 (m, 1H), 2,60 (dt, J = 2,0, 6,0 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,83 - 1,77 (m, 2H), 1,68 - 1,61 (m, 6H).

Etapa 7: 3-(7-(4-(3-(((1s,4s)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

Una solución de 3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propanal (400 mg, 1,17 mmol, 1,0 *equiv.*) y 3-(1-metil-7-piperazin-1-il-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 916,37 µmol, 0,78 *equiv.*) en DCM (5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. A esta mezcla se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (993,75 mg, 4,69 mmol, 4,0 *equiv.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se particionó entre DCM (40 ml) y H_2O (40 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, DCM: MeOH = 10:1) para dar 3-(7-(4-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (500 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 652,2 $[M+H]^+$

Etapa 8: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(7-(4-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (250 mg, 383,07 µmol, 1,0 equiv.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxilato de *terc*-butilo (281,58 mg, 459,69 µmol, 1,2 *equiv*.), KF (66,77 mg, 1,15 mmol, 26,92 µl, 3,0 equiv.), y Ad_2nBuP Pd G_3(55,80 mg, 76,61 µmol, 0,2 *equiv*.) en dioxano (3 ml) y H_2O (0,3 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 15 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparativa (SiO_2, DCM: MeOH = 10:1) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (170 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 530,1 $[M+2H]/2^+$.

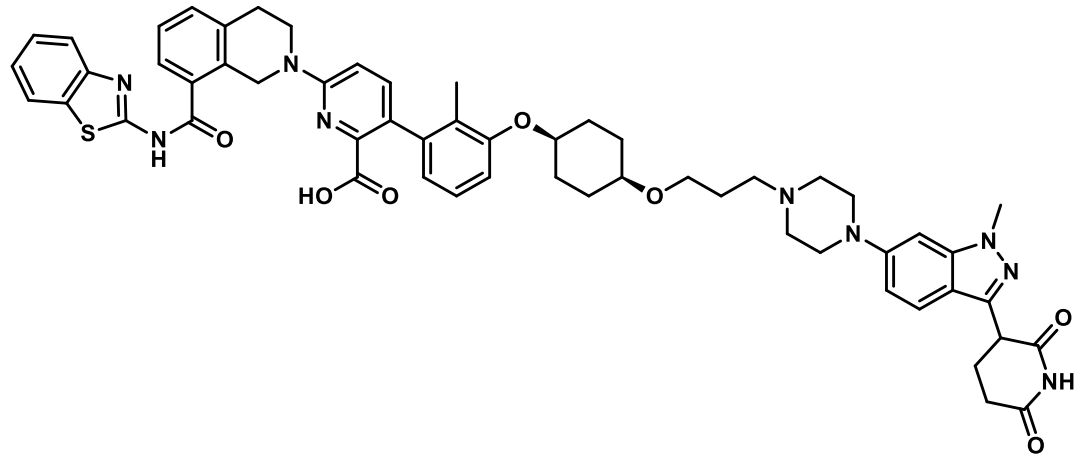
Etapa 9: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

Una mezcla de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de t*erc*-butilo (170 mg, 160,64 µmol, 1,0 equiv.) en TFA (2 ml) y DCM (2 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (74,05 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1002,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,98 - 12,77 (m, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 4H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,11 - 7,01 (m, 3H), 6,94 (dd, J = 8,4, 16,0 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,34 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,96 - 3,89 (m, 2H), 3,48 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 2,65 - 2,55 (m, 6H), 2,36 - 2,29 (m, 2H), 2,19 - 2,13 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,89 - 1,74 (m, 4H), 1,68 (s, 6H).

Ejemplo 29: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)cicloxi)hexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 105b)



Etapa 1: 3-(6-(4-(3-(((1s,4s)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propanal (400 mg, 1,17 mmol, 1,0 *equiv*.) y 3-(1-metil-6-(piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (460,51 mg, 1,41 mmol, 1,2 equiv.) en DCM (8 ml) se añadió DIPEA (151,50 mg, 1,17 mmol, 204,18 µl, 1,0 *equiv*.) y $NaBH(OAc)_3$ (993,75 mg, 4,69 mmol, 4,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se diluyó con H_2O (100 ml)

y se extrajo con DCM (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, DCM: MeOH = 10: 1) para dar 3-(6-(4-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (600 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 652,3 $[M+H]^+$

Etapa 2: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (250 mg, 383,07 µmol, 1,0 equiv.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (258,11 mg, 421,38 µmol, 1,1 equiv.), KF (66,77 mg, 1,15 mmol, 26,92 µl, 3,0 equiv.), cataCXium A Pd G3 (55,80 mg, 76,61 µmol, 0,2 equiv.) y H_2O (0,5 ml) en dioxano (5 ml) se desgasificaron y se purgaron con N_2 tres veces.

La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se particionó entre H_2O (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatoria (SiO_2, DCM: MeOH = 15: 1) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (320 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1058,6 $[M+H]^+$

Etapa 3: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)cicloxi)hexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

A una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (160 mg, 151,19 µmol, 1,0 equiv.) en TFA (3 ml) se añadió DCM (1,5 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de

reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (92,88 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1002,5 $[M+H]^+$

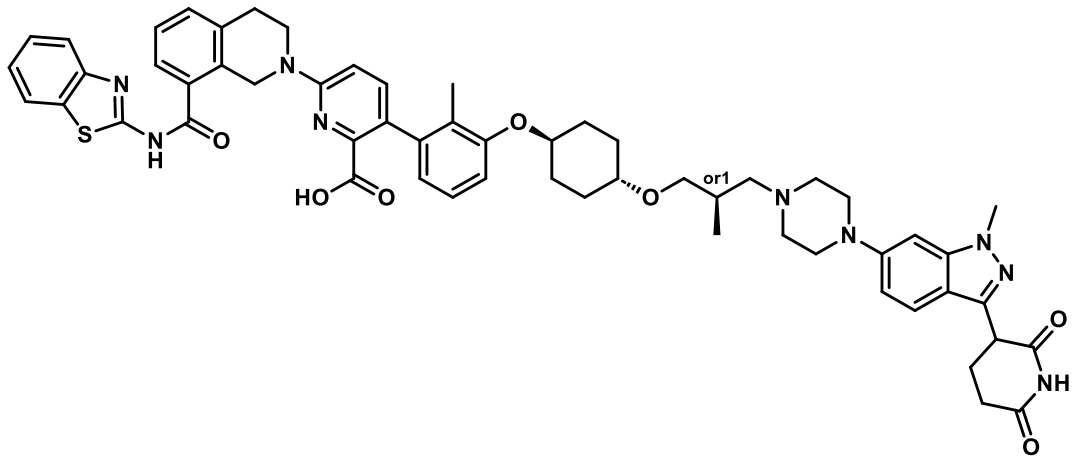
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =13,05 - 12,66 (m, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 3H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 6,98 - 6,87 (m, 4H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,26 (dd, J = 5,2, 9,2 Hz, 1H), 3,94 - 3,90 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,47 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,40 - 3,34 (m, 8H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,68 - 2,55 (m, 4H), 2,34 - 2,27 (m, 1H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,88 - 1,72 (m, 5H), 1,67 (s, 6H).

Ejemplo 30: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((2*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-2-metilpropoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((2*R**)-3-

(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-ilil)-2-metilpropoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

(Compuesto 126a)



Etapa 1: (1s,4s)-4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)ciclohexan-1-ol

A una solución de (1*s*,4*s*)-ciclohexano-1,4-diol(5,0 g, 43,04 mmol, 1,0 *equiv.*) en DCM (40 ml) y DMF (20 ml) se añadió imidazol (2,93 g, 43,04 mmol, 1,0 *equiv.*) y TBDPSCl (11,83 g, 43,04 mmol, 11,02 ml, 1,0 *equiv.*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 ℃ durante 20 minutos bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 20 % acetato de etilo/éter

de petróleo) para dar (1*s*,4*s*)-4-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)ciclohexan-1-ol (7,0 g) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 355,2 $[M+H]^+$

Etapa 2: (((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilano

Una mezcla de (1*s*,4*s*)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)ciclohexan-1-ol (7,00 g, 19,74 mmol, 1,0 equiv.), 3-bromo-2-metil-fenol (4,43 g, 23,69 mmol, 1,2 *equiv*.), 2-(tributil-fosfanilideno)acetonitrilo (7,15 g, 29,61 mmol, 1,5 *equiv*.) en tolueno (100 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 125 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 10 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar (((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilano (7,3 g) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,65 - 7,57 (m, 4H), 7,50 - 7,38 (m, 6H), 3,96 - 3,73 (m, 1H), 2,16 (s, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 2H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,81 - 1,65 (m, 2H), 1,58 - 1,37 (m, 3H), 1,04 - 0,98 (m, 9H).

Etapa 3: (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-ol

Una mezcla de (((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilano (7,3 g, 13,94 mmol, 1,0 equiv.) en TBAF (70 ml) se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0~20 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-ol (2,1 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,16 - 7,12 (m, 1H), 7,07 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 4,58 - 4,55 (m, 1H), 4,34 (td, J = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 3,55 (td, J = 4,4, 8,4 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,65 - 1,51 (m, 2H), 1,49 - 1,39 (m, 2H), 1,38 - 1,22 (m, 4H).

Etapa 4: 1-bromo-2-metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-((2-metilalil)oxi)ciclohexil)oxi)benceno

A una solución de (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-ol (2,1 g, 7,36 mmol, 1,0 *equiv.*) en DMF (100 ml) se añadió NaH (589,05 mg, 14,73 mmol, 60 % de pureza, 2,0 *equiv.*) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 0,5 horas seguido de la adición de 3-bromo-2-metil-prop-1-eno (1,99 g, 14,73 mmol, 1,48 ml, 2,0 *equiv.*). La mezcla se agitó a 65 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio (100 ml) y se extrajo con EtOAc (450 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 5 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 1-bromo-2-metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-((2-metilalil)oxi)ciclohexil)oxi)benceno (1,6 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,16 - 7,12 (m, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 4,94 (dd, *J* = 0,8, 2,4 Hz, 1H), 4,82 (dd, *J* = 1,2, 2,4 Hz, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,39 (dt, *J* = 4,4, 7,6 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,97 - 1,87 (m, 4H), 1,68 (s, 3H), 1,51 - 1,42 (m, 4H).

Etapa 5: 3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilpropan-1-ol

A una solución de 1-bromo-2-metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-((2-metilalil)oxi)ciclohexil)oxi)benceno (1,5 g, 4,42 mmol, 1,0 *equiv.*) en THF (30 ml) se añadió BH_3•THF (1 M, 6,63 ml, 1,5 *equiv.*) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 12 horas seguidas de la adición de NaOH (176,84 mg, 4,42 mmol, 1,0 *equiv.*) y H_2O_2 (1,0 g, 8,84 mmol, 849,65 µl, 30 % de pureza, 2,0 *equiv.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de sulfito de sodio (solución saturada, 100 ml) a 25 °C, y el pH se ajustó al pH = 5-8. La mezcla se extrajo

con EtOAc (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron (por debajo de 30 °C) a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 10 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilpropan-1-ol (1,2 g) como a aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,07 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 4,45 - 4,39 (m, 1H), 4,37 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,37 - 3,35 (m, 2H), 3,28 - 3,18 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,96 - 1,85 (m, 4H), 1,76 - 1,69 (m, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 4H), 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 6: (*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilpropan-1-ol y (*R*)-3-(((1r,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilpropan-1-ol

Los isómeros de 3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilpropan-1-ol (1,2 g, 3,36 mmol, 1,0 *equiv*.) se separaron mediante SFC (columna: Daicel Chiralcel OJ (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-MeOH(0,1 %NH_3H_2O)]; B %: 15 %, modo de elución isocrático) para dar (*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilpropan-1-ol (**Pico 1**)

(350,0 mg) como un aceite amarillo y ((*R*)-3-(((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexilo)oxi)-2-metilpropan-1-ol (**Pico 2**) (330,0 mg) como un aceite amarillo.

Pico 1: SFC: t_R=1,023 min

Pico 2: SFC: t_R=1,087 mins

Etapa 7: (*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilpropanal

A una solución de DMSO (568,59 mg, 7,28 mmol, 568,59 µl, 4,0 *equiv*.) en DCM (50 ml) se añadió cloruro de oxalilo (461,83 mg, 3,64 mmol, 318,50 µl, 2,0 *equiv*.) en DCM (10 ml) a -70 °C bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora seguido de la adición de (*R*)-3-(((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilpropan-1-ol (650,0 mg, 1,82 mmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (10 ml) a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora seguida de la adición de TEA (1,10 g, 10,92 mmol, 1,52 ml, 6,0 *equiv*.) a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante H_2O (100 ml) y se extrajo con DCM (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilpropanal (650,0 mg) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,63 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 7,07 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 1H), 4,40 (dt, J = 4,0, 7,6 Hz, 1H), 3,72 - 3,57 (m, 2H), 3,42 - 3,38 (m, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,94 - 1,84 (m, 4H), 1,50 - 1,38 (m, 4H), 1,00 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 8: 3-(6-(4-((*R*)-3-(((1r,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

Una solución de (*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilpropanal (650,0 mg, 1,83 mmol, 1,0 *equiv*.) y 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (778,67 mg, 2,38 mmol, 1,3 *equiv*.) en DCM (5 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (1,94 g, 9,15 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante otras 0,5 horas. La mezcla se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 100 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(6-(4-((*R*)-3-(((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)-2-

metilpropil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (200,0 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 666,2 $[M+H]^+$

Etapa 9: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((2*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-2-metilpropoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-((*R*)-3-(((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (200,0 mg, 300,01 µmol, 1,0 *equiv*.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (220,52 mg, 360,01 µmol, 1,2 *equiv*.), Ad_2nBuP Pd G 3 (43,70 mg, 60,00 µmol, 0,2 equiv.), y KF (52,29 mg, 900,03 µmol, 21,08 µl, 3,0 equiv.) en dioxano (10 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0~ 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-

(((1*R*,4*r*)-4-((2*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-2-metilpropoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (300,0 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 536,9 $[M/2+H]^+$

Etapa 10: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((2*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-2-metilpropoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico
[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((2*R**)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-ilil)-2-metilpropoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

Una mezcla de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((2*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-2-metilpropoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (300,0 mg, 279,77 µmol, 1,0 equiv.) en DCM (6 ml) y TFA (6 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-

dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((2*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-2-metilpropoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((2*R**)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-2-metilpropoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico] (118,34 mg) como un sólido blanco.

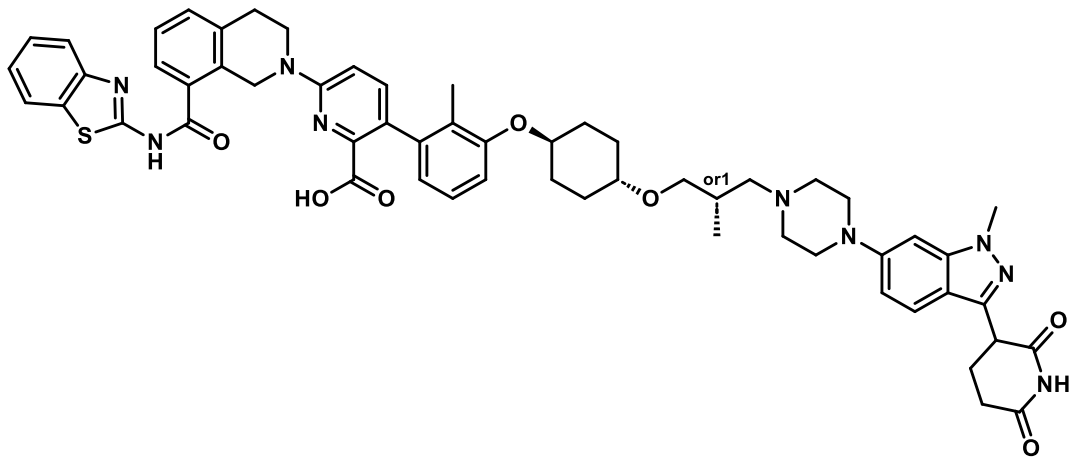
LC-MS (ESI): m/z = 509,0 $[M/2+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,93 - 12,79 (m, 1H), 12,67 - 12,46 (m, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,54 - 7,41 (m, 4H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 7,00 - 6,89 (m, 4H), 6,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,43 - 4,32 (m, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 3,90 (s, 5H), 3,38 (d, *J* = 10,0 Hz, 3H), 3,24 - 3,11 (m, 4H), 3,03 (s, 2H), 2,67 - 2,58 (m, 3H), 2,35 - 2,25 (m, 2H), 2,22 - 2,08 (m, 2H), 2,06 - 1,84 (m, 9H), 1,60 - 1,34 (m, 5H), 1,01 - 0,88 (m, 3H).

Ejemplo 31: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-2-metilpropoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

Ácido [6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S**)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-2-metilpropoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

(Compuesto 126b)



Etapa 1: (*R*)-3-(((1r,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilpropanal

Una mezcla de DMSO (612,33 mg, 7,84 mmol, 612,33 µl, 4,0 *equiv.*) en DCM (50 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Se añadió cloruro de oxalilo (497,36 mg, 3,92 mmol, 343,00 µl, 2,0 *equiv.*) en DCM (20 ml) gota a gota a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1 hora seguida de la adición de(*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilpropan-1-ol (700 mg, 1,96 mmol, 1,0 *equiv.*) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante otra hora seguida de la

adición de TEA (1,19 g, 11,76 mmol, 1,64 ml, 6,0 *equiv.*) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1 hora. El residuo se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con DCM (100 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para extraer el DCM. El residuo se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (*R*)-3-(((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilpropanal (706 mg, crudo) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,65 - 9,61 (m, 1H), 7,17 - 7,13 (m, 1H), 7,08 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 2H), 3,45 - 3,39 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,11 - 1,98 (m, 1H), 1,91 (t, *J* = 10,8 Hz, 4H), 1,52 - 1,40 (m, 4H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H)

Etapa 2: 3-(6-(4-((*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (778,67 mg, 2,38 mmol, 1,3 equiv.) en DCM (30 ml) y (*R*)-3-(((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilpropanal (650 mg, 1,83 mmol, 1,0 *equiv.*) en DCM (30 ml), se añadió $NaBH(OAc)_3$

(1,94 g, 9,15 mmol, 5,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. El residuo se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con DCM (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (95 ~ 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(6-(4-((*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (480 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 666,2 $[M+H]^+$

Etapa 3: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-2-metilpropoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-((*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (240 mg, 360,01 µmol, 1,0 *equiv*.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (264,63 mg, 432,01 µmol, 1,2 equiv.), cataCXium A Pd G3

(52,44 mg, 72,00 µmol, 0,2 equiv.), y KF (62,75 mg, 1,08 mmol, 25,30 µl, 3,0 *equiv*.) en dioxano (5 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificaron y se purgaron con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-2-metilpropoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (302 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1072,4 $[M+H]^+$

Etapa 4: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-2-metilpropoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

[ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((2*S**)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il) -2-metilpropoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-

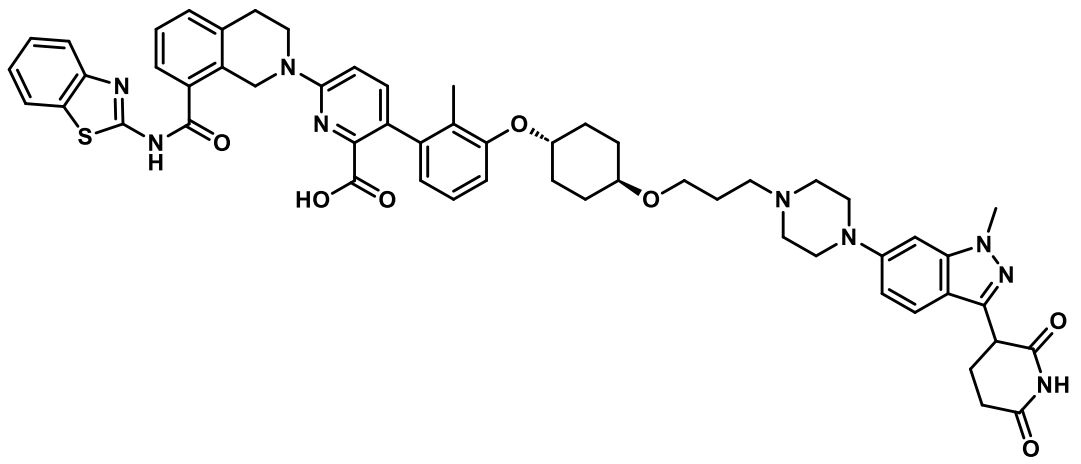
(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-2-metilpropoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (302 mg, 219,67 µmol, 1,0 equiv.) en TFA (4 ml) y DCM (2 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar TFA (4 ml) y DCM (2 ml). El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazololina-6-il)piperazin-1-il)-2-metilpropoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((2*S**)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-2-metilpropoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico] (103,23 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1017,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,94 - 12,47 (m, 2H), 10,86 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 3H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 7,00 - 6,90 (m, 4H), 6,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,43 - 4,34 (m, 1H), 4,28 (dd, *J* = 5,6, 9,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 5H), 3,74 - 3,58 (m, 1H), 3,41 - 3,37 (m, 2H), 3,25 - 3,13 (m, 4H), 3,03 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,62 (t, *J*

= 5,6 Hz, 2H), 2,59 - 2,53 (m, 4H), 2,32 - 2,28 (m, 1H), 2,22 - 2,11 (m, 2H), 2,06 - 1,92 (m, 5H), 1,89 (s, 3H), 1,4-1,59 (m, 5H), 1,04 - 0,93 (m, 3H).

Ejemplo 32: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 105a)



Etapa 1: 3-(6-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

Una solución de 3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propanal (250 mg, 732,62 µmol, 1,0 equiv.) y 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (287,82 mg, 879,15 µmol, 1,2 *equiv*.) en DCM (5 ml) a 25 °C se agitó durante 1 hora

seguido de la adición de triacetoxiboranuida sódica (776,36 mg, 3,66 mmol, 5,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se repartió con DCM (30 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (60 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-(6-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (400 mg, crudo) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 652,0 $[M+H]^+$

Etapa 2: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (350 mg, 536,30 µmol, 1,0 *equiv*.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (361,36 mg, 589,93 µmol, 1,1 *equiv*.), KF (93,47 mg, 1,61 mmol, 37,69 µl, 3,0 *equiv*.), y Ad_2nBuP Pd G_3 (78,11 mg, 107,26 µmol, 0,2 *equiv*.) en dioxano (5 ml) y H_2O (0,5 ml)

se desgasificó y se purgaron con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-15 % DCM/MeOH) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (450 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 529,9 $[M/2+H]^+$.

Etapa 3: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)cicloxi)hexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

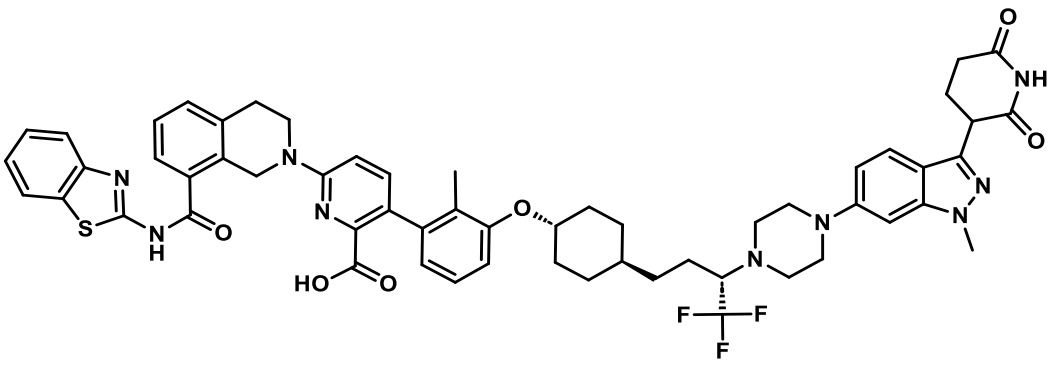
A una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (450 mg, 425,21 µmol, 1,0 equiv.) en DCM (2 ml) y TFA (2 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó

mediante HPLC de fase inversa para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (164,93 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1002,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,00 - 12,37 (m, 2H), 10,85 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,55 - 7,43 (m, 4H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 - 6,89 (m, 4H), 6,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 4,30 - 4,23 (m, 1H), 3,90 (s, 5H), 3,48 (s, 2H), 3,40 (s, 4H), 3,20 - 3,12 (m, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,60 (d, J = 8,0 Hz, 6H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 2,04 - 1,90 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,59 - 1,33 (m, 5H).

Ejemplo 33: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 120b)



Etapa 1: (*R*)-*N*-((*E*)-3-((1r,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)propilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Una mezcla de 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)propanal (23 g, 70,72 mmol, 1 equiv.), y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (9,43 g, 77,79 mmol, 1,1 *equiv*.), $Ti(Oi\text{-}Pr)_4$ (50,25 g, 176,79 mmol, 52,18 ml, 2,5 *equiv*.) en THF (300 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 25 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar (*R*)-*N*-((*E*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)propillideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (23,4 g) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 428,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,96 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,09 - 6,99 (m, 2H), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 2,58 - 2,51 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,08 - 2,01 (m, 2H), 1,78 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,59 - 1,39 (m, 3H), 1,37 - 1,15 (m, 4H), 1,11 (s, 9H).

Etapa 2: (*R*)-N-((*S*)-4-((1r,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida

Una mezcla de (*R*)-*N*-((*E*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)propillideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (23,4 g, 54,62 mmol, 1 *equiv*.), y acetato de tetrabutilamonio (18,11 g, 60,08 mmol, 18,30 ml, 1,1 *equiv*.) en DCM (250 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A esta mezcla se le añadió $TMSCF_3$ (31,07 g, 218,47 mmol, 4 *equiv*.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar (*R*)-*N*-((*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-2-metilpropan-2-sulfinamida (8 g) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 498,0 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,24 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 2H), 5,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,04 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,77 (d,

J = 11,6 Hz, 2H), 1,69 - 1,46 (m, 3H), 1,44 - 1,19 (m, 5H), 1,06 - 0,99 (m, 1H), 1,18 - 0,96 (m, 11H)

Etapa 3: (*S*)-4-((1r,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina

Una solución de (*R*)-*N*-((*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (8 g, 16,05 mmol, 1 *equiv*.) en HCl/dioxano (50 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se trituró con éter de petróleo a 0 °C durante 30 min para proporcionar (*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina (5 g) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 394,1 $[M+H]^+$

Etapa 4: 4-((*S*)-4-((1r,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)pirazina-1(4H)-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de bis(2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (3,27 g, 16,25 mmol, 5 equiv.), (*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-1,1,1-trifluorobutan-2-amina (1,4 g, 3,25 mmol, 1 equiv., HCl) en DCM (10 ml) se desgasifico y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 35 °C durante 0,5 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión

reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 4-((*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)pirazina-1(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (4,9 g) como un aceite marrón.

LC-MS (ESI): m/z = 504,8 $[M-56+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,17 - 7,01 (m, 3H), 5,90 - 5,70 (m, 1H), 5,65 - 5,37 (m, 1H), 4,97 - 4,55 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,91 - 3,71 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,85 - 1,61 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,36 - 1,22 (m, 5H), 1,07 (d, J = 10,4 Hz, 2H).

Etapa 5: 4-((*S*)-1,1,1-trifluoro-4-((1r,4*R*)-4-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il)pirazina-1(4H)-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-((*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)pirazina-1(4*H*)-carboxilato (4,9 g, 8,76 mmol, 1 equiv.), H_2O (473,36 mg, 26,28 mmol, 473,36 µl, 3 equiv.), *t*-BuONa (2,53 g, 26,28 mmol, 3 equiv.), y tBuBrettPhos Pd G3 (748,35 mg, 875,85 µmol, 0,1 equiv.) en THF (70 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 4-((*S*)-1,1,1-trifluoro-

4-((1*r*,4*R*)-4-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il)pirazina-1(4*H*)-carboxilato (3 g) como un sólido marrón.

LC-MS (ESI): m/z = 497,3 $[M+H]^+$

Etapa 6: 4-((*S*)-1,1,1-trifluoro-4-((1r,4*R*)-4-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-((*S*)-1,1,1-trifluoro-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il) pirazina-1(4H)-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,01 mmol, 1 equiv.) en EtOH (15 ml) se añadió Pd sobre carbono (10 % en peso, 428,63 mg, 402,77 µmol, 0,2 *equiv*.), $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en peso, 565,63 mg, 402,77 µmol, 0,2 *equiv*.), y AcOH (0,5 ml) bajo una atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar una torta de filtrado. El licor filtrante recogido se concentró a presión reducida para proporcionar 4-((*S*)-1,1,1-trifluoro-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,5 g) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 455,0 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6,90 - 6,81 (m, 1H), 6,46 - 6,32 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 4,15 - 4,04 (m, 1H), 3,52 - 3,40 (m, 2H), 2,74 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 2,58 - 2,52

(m, 2H), 2,03 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,93 (s, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,66 - 1,57 (m, 1H), 1,54 - 1,35 (m, 13H), 1,31 - 1,25 (m, 2H), 1,22 - 0,86 (m, 4H).

Etapa 7: 2-metil-3-(((1*R*,4r)-4-((*S*)-4,4,4-trifluoro-3-(piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)fenol

Una solución de 4-((*S*)-1,1,1-trifluoro-4-((1*r*,4*R*)-4-(3--hidroxi-2-metilfenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,1 g, 4,20 mmol, 1 *equiv*.) en HCl/dioxano (25 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 2-metil-3-(((1*R*,4*r*)-4-((*S*)-4,4,4-trifluoro-3-(piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)fenol (600 mg) como un aceite marrón.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,20 - 9,10 (m, 1H), 6,87 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J* = 8,0, 13,2 Hz, 2H), 4,18 - 4,03 (m, 1H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 2,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,68 - 2,55 (m, 5H), 2,03 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 1,67 - 1,54 (m, 1H), 1,52 - 1,13 (m, 7H), 1,11 - 0,96 (m, 2H)

Etapa 8: 3-(((1*R*,4r)-4-((*S*)-3-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-

il)piperazin-1-il)-4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol

Una mezcla de 2-metil-3-(((1*R*,4*r*)-4-((*S*)-4,4,4-trifluoro-3-(piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)fenol (125,76 mg, 137,34 µmol, 0,1 equiv.), 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il) -6-bromo-1-metil-1*H*-indazol (1,5 equiv.), $Pd_2(dba)_3$ (125,76 mg, 137,34 µmol, 0,1 equiv.), BINAP (171,03 mg, 274,67 µmol, 0,2 equiv.) y *t*-BuONa (395,94 mg, 4,12 mmol, 3 equiv.) en dioxano (15 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 40 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 3-(((1*R*,4*r*)-4-((*S*)-3-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol (850 mg) como un aceite blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 820,6 $[M+H]^+$

Etapa 9: 3-(((1*R*,4r)-4-((*S*)-3-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenilo trifluorometanosulfonato

Una mezcla de 3-(((1*R*,4*r*)-4-((*S*)-3-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol (800 mg, 975,67 µmol, 1 *equiv*.), Tf_2O (412,91 mg, 1,46 mmol, 241,47 µl, 1,5 *equiv*.), TEA (296,18 mg, 2,93 mmol, 407,41 µl, 3 *equiv*.) en DCM (10 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 60 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar trifluorometanosulfonato de 3-(((1*R*,4*r*)-4-((*S*)-3-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)-4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenilo (750 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 952,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 3H), 7,42 - 7,26 (m, 9H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 - 6,79 (m, 2H), 6,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 14,4 Hz, 4H), 4,39 - 4,26 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,16 (s, 4H), 3,00 (s, 2H), 2,80 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,07 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,81 (t, J = 13,6 Hz, 2H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,53 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,49 - 1,31 (m, 5H), 1,21 - 1,01 (m, 3H)

Etapa 10: 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(4-((*S*)-1,1,1-trifluoro-4-((1r,4*R*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-dazol

Una mezcla de 3-(((1*R*,4*r*)-4-((*S*)-3-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenilo trifluorometanosulfonato (700 mg, 735,28 µmol, 1 *equiv*.), bis(pinacolato)diboro (373,44 mg, 1,47 mmol, 2 *equiv*.), KOAc (216,48 mg, 2,21 mmol, 3 equiv.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (53,80 mg, 73,53 µmol, 0,1 *equiv*.) en dioxano (10 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 60 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(4-((*S*)-1,1,1-trifluoro-4-((1*r*,4*R*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol (700 mg, crudo) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 930,4 $[M+H]^+$

Etapa 11: 3-(1-metil-6-(4-((*S*)-1,1,1-trifluoro-4-((1r,4*R*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(4-((*S*)-1,1,1-trifluoro-4-((1*r*,4*R*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol (700 mg, 752,76 µmol, 1 *equiv*.) en THF (3,5 ml) y EtOH (3,5 ml) se añadió Pd sobre carbono (10 % en peso, 80,11 mg, 75,28 µmol, 0,1 *equiv*.), y $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en peso, 105,71 mg, 75,28 µmol, 0,1 *equiv*.) bajo una atmósfera N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar una torta de filtrado. El licor filtrante se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(1-metil-6-(4-((*S*)-1,1,1-trifluoro-4-((1*r*,4*R*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (500 mg) como un sólido gris.

LC-MS (ESI): m/z = 752,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,85 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,26 (dd, *J* =

5,3, 8,9 Hz, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,17 (s, 4H), 3,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,79 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,65 - 2,55 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,03 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,79 (t, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,72 - 1,64 (m, 1H), 1,58 - 1,47 (m, 2H), 1,35 (d, *J* = 11,2 Hz, 4H), 1,28 (s, 12H), 1,16 (s, 2H).

Etapa 12: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(1-metil-6-(4-((*S*)-1,1,1-trifluoro-4-((1*r*,4*R*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (200 mg, 266,07 µmol, 1 equiv.), 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-bromopicolinato de *terc*-butilo (180,55 mg, 319,28 µmol, 1,2 equiv.), KF (1,5 M, 266,07 µl, 1,5 *equiv*.), y Ad_2nBuP Pd G_3(CatAcxium® A Pd G_3) (38,75 mg, 53,21 µmol, 0,2 *equiv*.) en dioxano (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2 en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía

ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 60 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((3*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenilo)picolinato de *terc*-butil (200 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1110,4 $[M+H]^+$

Etapa 13: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

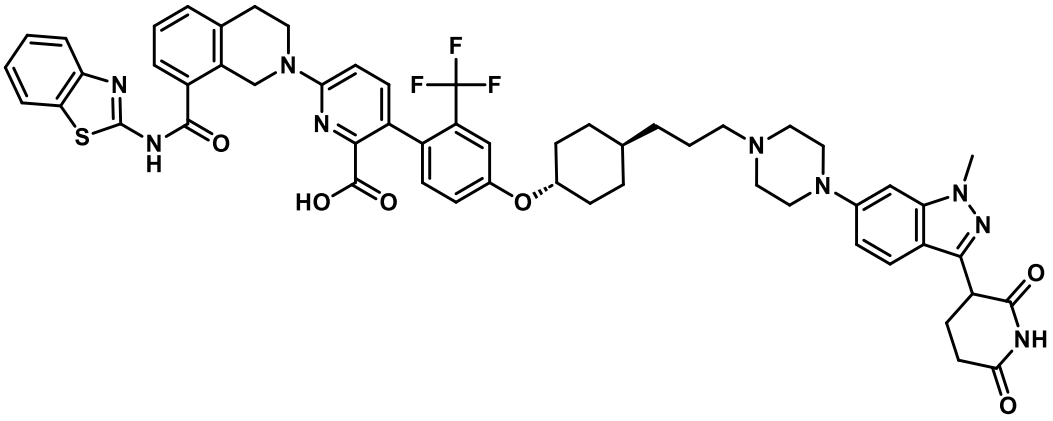
Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((3*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (200 mg, 180,13 µmol, 1 *equiv*.) en TFA (1 ml) y DCM (1 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-

(((1*R*,4*r*)-4-((3*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)-4,4,4-trifluorobutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (99,49 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1054,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,95 - 12,78 (m, 1H), 12,71 - 12,48 (m, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 4H), 7,36 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 7,09 - 7,03 (m, 1H), 6,99 - 6,89 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,29 - 4,17 (m, 2H), 3,94 - 3,87 (m, 5H), 3,17 (s, 4H), 3,01 (d, J = 5,4 Hz, 4H), 2,80 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,20 - 2,12 (m, 1H), 2,11 - 2,05 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,84 (s, 2H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,60 - 1,25 (m, 7H), 1,17 - 1,04 (m, 2H).

Ejemplo 34: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (Compuesto 127a)



Etapa 1: (1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexan-1-carboxilato de metilo

Una mezcla de (1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexán-1-carboxilato de metilo (7,88 g, 49,79 mmol, 1,5 *equiv*.), 4-bromo-3-(trifluorometil)fenol (8 g, 33,19 mmol, 1,0 *equiv*.), 2-(tributil-fosfanilideno)acetonitrilo (16,02 g, 66,39 mmol, 2,0 *equiv*.) en tolueno (80 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar (1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexan-1-carboxilato de metilo (6,7 g) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,41 - 2,35 (m, 1H), 2,08 -

2,00 (m, 2H), 1,97 - 1,90 (m, 2H), 1,55 (q, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,47 - 1,35 (m, 2H)

Etapa 2: ((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)metanol

Una solución de (1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexán-1-carboxilato de metilo (6,7 g, 17,58 mmol, 1,0 equiv.) en THF (70 ml) se añadió LAH (2,5 M en THF, 5,98 ml, 0,85 equiv.) a -75 °C bajo una atmósfera N_2. La mezcla se agitó a -75 °C durante 0,5 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de sulfato de sodio•10 H_2O (20 g) a 0 °C bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 20 % éter de petróleo/acetato de etilo) para dar ((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)metanol (5,6 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,23 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,10 - 2,03 (m, 2H), 1,82 - 1,75 (m, 3H), 1,35 - 1,30 (m, 2H), 1,12 - 1,02 (m, 2H)

Etapa 3: (1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexan-1-carbaldehído

Una mezcla de $(COCl)_2$ (4,03 g, 31,71 mmol, 2,78 ml, 2,0 *equiv*.) en DCM (60 ml) se añadió gota a gota a una solución de DMSO (4,96 g, 63,42 mmol, 4,96 ml, 4,0 *equiv*.) en DCM (20 ml) La mezcla se agitó a -75 °C durante 1 hora. A esta mezcla se le añadió ((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)metanol (5,6 g, 15,86 mmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (20 ml). La mezcla resultante se agitó a -75 °C durante 1 hora seguida de la adición de TEA (9,63 g, 95,14 mmol, 13,24 ml, 6,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con DCM (90 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexán-1-carbaldehído (5,5 g, crudo) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6; EC7083-667-P1N) δ = 9,60 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 2,39 - 2,30 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 4H), 1,46 - 1,39 (m, 4H).

Etapa 4: (*E*)-3-((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)acrilato de etilo

A una solución de NaH (1,32 g, 32,89 mmol, 60 % de pureza, 2,1 *equiv.*) en THF (60 ml) se añadió 2-dietifosforilacetato de etilo (7,02 g, 31,32 mmol, 6,21 ml, 2,0 *equiv.*) a 0 °C durante 1,0 hora en atmósfera de N_2 seguido de la adición de (1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexano-1-carbaldehído (5,5 g, 15,66 mmol, 1,0 *equiv.*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2,0 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado (60 ml) a 0 °C. La mezcla se diluyó y se extrajo con acetato de etilo (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 4 % éter de petróleo / acetato de etilo) para dar *E*)-3-((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)acrilato de etilo (4,7 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 6,8, 15,6 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 1H), 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,12 - 2,05 (m, 2H), 1,83 - 1,80 (m, 2H), 1,48 - 1,28 (m, 4H), 1,21 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

Etapa 5: 3-((1*r*,4*r*)-4-(4--bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)propanoato de etilo

A una solución de (*E*)-3-((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)acrilato de etilo (2 g, 4,75 mmol, 1 *equiv*.) en EtOAc (20 ml) se añadió Rh/Al_2O_3 (1 g, 9,72 mmol, 2,05 *equiv*.) bajo una atmósfera N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 25 °C durante 16 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite bajo una atmósfera moderada de N_2. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 3 % éter de petróleo/acetato de etilo) para dar 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)propanoato de etilo (1,4 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 1H), 4,04 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,05 - 2,03 (m, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,50 - 1,40 (m, 2H), 1,37 - 1,22 (m, 3H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,11 - 1,01 (m, 2H)

Etapa 6: 3-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)propan-1-ol

A una solución de 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)propanoato de etilo

(1,4 g, 3,31 mmol, 1,0 *equiv*.) en THF (20 ml) se añadió LAH (2,5 M en THF, 1,12 ml, 0,85 *equiv*.) a -75 °C bajo una atmósfera N_2. La mezcla se agitó a -75 °C durante 1 hora en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de sulfato de sodio•10 H_2O (20 g) bajo 0 °C y atmósfera de N_2. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 50 % éter de petróleo / acetato de etilo) para dar 3-((1r,4s)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)propan-1-ol (1,1 g) como un aceite amarillo.

Etapa 7: 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)propanal

Una mezcla de $(COCl)_2$ (199,76 mg, 1,57 mmol, 137,77 µl, 2 *equiv*.) en DCM (6 ml) se añadió gota a gota a una solución de DMSO (245,94 mg, 3,15 mmol, 245,94 µl, 4 *equiv*.) en DCM (2 ml). La mezcla se agitó a -75 °C durante 1 hora seguido de la adición de 3-((1r,4s)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)propan-1-ol (300 mg, 786,93 µmol, 1 *equiv*.) en DCM (2 ml). La mezcla se agitó a -75 °C durante 1 hora seguido de la adición de TEA (477,77 mg, 4,72 mmol, 657,18 µl, 6 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con DCM

(60 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)propanal (300 mg, crudo) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,67 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,43 - 4,33 (m, 1H), 2,47 - 2,43 (m, 2H), 2,05 - 2,02 (m, 2H), 1,77 - 1,74 (m, 2H), 1,48 - 1,42 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 3H), 1,12 - 1,04 (m, 2H)

Etapa 8: 3-(6-(4-(3-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3--(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

Una mezcla de 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)propanal (300 mg, 791,12 µmol, 1,0 *equiv*.) y 3-(1-metil-6-(piperazin-1-il)-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (345,41 mg, 949,34 µmol, 1,2 *equiv*., HCl) en DCM (10 ml) se agitó a 25 °C durante 2,5 horas seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (838,35 mg, 3,96 mmol, 5,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 86 % éter de petróleo/acetato de etilo) para dar 3-(6-(4-(3-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-

(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (400 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 692,3 $[M+H]^+$

Etapa 9: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-(3-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 434,41 µmol, 1 equiv.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (319,31 mg, 521,29 µmol, 1,2 *equiv*.), KF (1,5 M, 868,82 µl, 3 *equiv*.), y cataCXium A Pd G3 (63,27 mg, 86,88 µmol, 0,2 *equiv*.) en dioxano (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2 en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 90 % éter de petróleo/acetato de etilo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-

dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (300 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1096,5 $[M+H]^+$

Etapa 10: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (280 mg, 255,41 µmol, 1 *equiv*.) en TFA (2 ml) y DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-

(trifluorometil)fenil)picolínico (99,61 mg) como un sólido blanco.

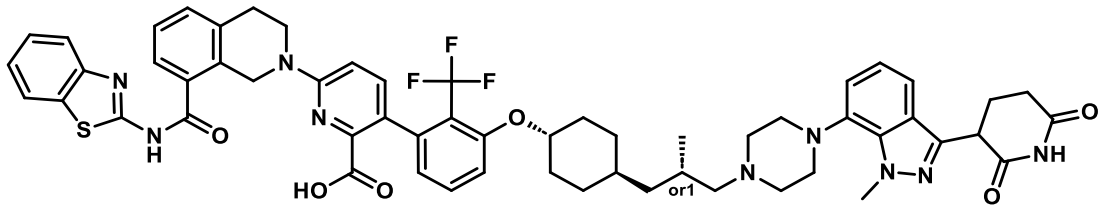
LC-MS (ESI): m/z = 1040,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,36 - 11,79 (m, 2H), 10,85 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 4H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,22 - 7,12 (m, 3H), 7,01 - 6,89 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,08 - 4,92 (m, 2H), 4,44 - 4,34 (m, 1H), 4,30 - 4,24 (m, 1H), 3,96 - 3,92 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,24 - 3,20 (m, 4H), 3,06 - 3,00 (m, 2H), 2,63 - 2,58 (m, 2H), 2,57 - 2,53 (m, 4H), 2,40 - 2,22 (m, 4H), 2,18 - 2,04 (m, 3H), 1,84 - 1,76 (m, 2H), 1,54 - 1,45 (m, 2H), 1,39 - 1,23 (m, 4H), 1,16 - 1,05 (m, 2H).

Ejemplo 35: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((2*S**)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico]

(Compuesto 128a)



Etapa 1: (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexan-1-carboxilato de metilo

Una mezcla de (1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexán-1-carboxilato de metilo (4,92 g, 31,12 mmol, 1,5 equiv.), 3-bromo-2-(trifluorometil)fenol (5,0 g, 20,75 mmol, 1,0 equiv.), 2-(tributil-fosfanilideno)acetonitrilo (10,01 g, 41,49 mmol, 2,0 equiv.) en tolueno (100 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 125 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar tolueno (100 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (0~ 6 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexan-1-carboxilato de metilo (6,53 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 4,54 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,42 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 2H), 1,94 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,63 - 1,44 (m, 4H).

Etapa 2: ((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)metanol

Una mezcla de (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexán-1-carboxilato de metilo (6,0 g, 15,74 mmol, 1,0 *equiv*.) en THF (50 ml), y LAH (2,5 M en THF, 6,30 ml, 1,0 *equiv*.) en THF (50 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a -50 °C durante 0,2 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se inactivo con agua (1 ml) y solución de NaOH al 15 % (1 ml) en un baño de hielo. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~30 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar ((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)metanol (2,1 g) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 4,54 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,08 - 1,89 (m, 4H), 1,62 - 1,40 (m, 4H).

Etapa 3: (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexan-1-carbaldehído

Una mezcla de cloruro de oxalilo (1,44 g, 11,33 mmol, 991,41 µl, 2,0 *equiv*.) en DCM (30 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A esta mezcla se le añadió DMSO (1,77 g, 22,65 mmol, 1,77 ml, 4,0 *equiv*.) en DCM (10 ml) a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C durante

1 hora seguida de la adición de ((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)metanol (1 *equiv.*) en DCM (10 ml) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1 hora. A esta mezcla se le añadió TEA (3,44 g, 33,98 mmol, 4,73 ml, 6,0 *equiv.)* a -70 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a -70 °C durante 1 hora. La reacción se diluyó con H_2O (200 ml) y se extrajo con DCM (600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexán-1-carbaldehído (2,1 g, crudo) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,62 (s, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 4H), 1,55 - 1,42 (m, 4H).

Etapa 4: (*E*)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilacrilato de etilo

Una mezcla de NaH (341,69 mg, 8,54 mmol, 60 % de pureza, 1,5 *equiv*.) en THF (50 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A esta solución se añadió 2-dietoxifosforilpropanoato de etilo (2,04 g, 8,54 mmol, 1,86 ml, 1,5 *equiv*.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas seguidas de la adición de (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexano-1-carbaldehído

(2,0 g, 5,70 mmol, 1,0 *equiv.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada (100 ml) y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0~ 5 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar (*E*)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilacrilato de etilo (1,5 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,35 - 7,27 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,33 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,95 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,91 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,70 - 1,63 (m, 3H), 1,53 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,37 - 1,26 (m, 2H), 1,23 - 1,11 (m, 2H), 1,06 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 5: 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropanoato de etilo

A una solución de (*E*)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilacrilato de etilo (1,3 g, 2,99 mmol, 1,0 equiv.) en EtOAc (20 ml) se añadió Rh/Al_2O_3 (614,68 mg, 5,97 mmol, 2,0 equiv.) y purgado con H_2 tres veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas en una atmósfera de H_2 (15 psi). La solución de

mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 10 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropanoato de etilo (1,2 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,13 - 4,03 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 2,07 - 2,00 (m, 2H), 1,83 - 1,69 (m, 2H), 1,56 - 1,20 (m, 5H), 1,19 - 1,09 (m, 3H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 6: 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropan-1-ol

Una mezcla de 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropanoato de etilo (1,2 g, 2,74 mmol, 1,0 equiv.) en THF (50 ml), y LAH (2,5 M en THF, 1,7 ml, 1,55 equiv.) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a -70 °C durante 0,2 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se inactivo con agua (1 ml) y una solución de NaOH al 15 % (1 ml) en un baño de hielo. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 15 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-

((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropan-1-ol (360 mg) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 4,48 - 4,32 (m, 1H), 4,38 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 3,19 - 3,13 (m, 1H), 2,04 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 2H), 1,59 -1,54 (m, 1H), 1,42 - 1,31 (m, 3H), 1,28 - 1,13 (m, 2H), 1,09 - 0,94 (m, 2H), 0,82 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 7: (*S*)-3-((1r,4*S*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropan-1-ol y (*R*)-3-((1r,4*R*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropan-1-ol

Los isómeros de 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropan-1-ol se separaron mediante SFC (columna: Daicel Chiral Pak IG (250x30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-MeOH(0,1 % NH_3•H_2O)];B %: 15 %, modo de elución isocrática) para dar (*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropan-1-ol (**Pico 1**) como un aceite amarillo y (*R*)-3-((1r,4*R*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi) il)-2-metilpropan-1-ol (**Pico 2**).

Pico1:

SFC: t_R = 1,433.

Pico 2:

SFC: t_R = 1,546.

Etapa 8: (*S*)-3-((1r,4*S*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropanal

Una mezcla de cloruro de oxalilo (117,53 mg, 925,99 µmol, 81,06 µl, 2,0 *equiv.*) en DCM (20 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A esta mezcla se le añadió DMSO (144,70 mg, 1,85 mmol, 144,70 µl, 4,0 *equiv.*) en DCM (20 ml) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1 hora. Se añadió (*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropan-1-ol (183,00 mg, 462,99 µmol, 1,0 *equiv.*) en DCM (20 ml) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1 hora seguida de la adición de TEA (281,10 mg, 2,78 mmol, 386,66 µl, 6,0 *equiv.*) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con DCM (100 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar (*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropanal (213 mg, crudo) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 2H), 4,53 -

4,42 (m, 1H), 2,05 (dd, *J* = 2,8, 11,2 Hz, 2H), 1,75 (s, 2H), 1,59 (td, *J* = 7,2, 14,0 Hz, 1H), 1,38 - 1,33 (m, 2H), 1,28 - 1,05 (m, 5H), 1,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H)

Etapa 9: 3-(7-(4-((*S*)-3-((1r,4*S*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de (*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropanal (160 mg, 406,88 µmol, 1,0 *equiv*.) y 3-(1-metil-7-piperazin-1-il-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (133,20 mg, 406,88 µmol, 1,0 equiv.) en DCM (30 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (431,17 mg, 2,03 mmol, 5,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el DCM (30 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 75 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(7-(4-((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (182 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 704,1 $[M+H]^+$.

Etapa 10: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((2*S*)-3-(4-

(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(7-(4-((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (180 mg, 255,46 µmol, 1,0 equiv.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxilato de *terc*-butilo (187,78 mg, 306,55 µmol, 1,2 *equiv*.), Ad2nBuP Pd G_3 (37,21 mg, 51,09 µmol, 0,2 *equiv*.), y KF (44,52 mg, 766,37 µmol, 17,95 µl, 3,0 *equiv*.) en dioxano (5 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificaron y se purgaron con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para extraer el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0~ 75 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (200 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1110,4 $[M+H]^+$

Etapa 11: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((2*S**)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico]

Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (200 mg, 180,13 µmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (1 ml) y TFA (5 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico [ácido 6-(8-

(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((2*S**)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico] (79,63 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 528,9 $[M/2+H]^-$

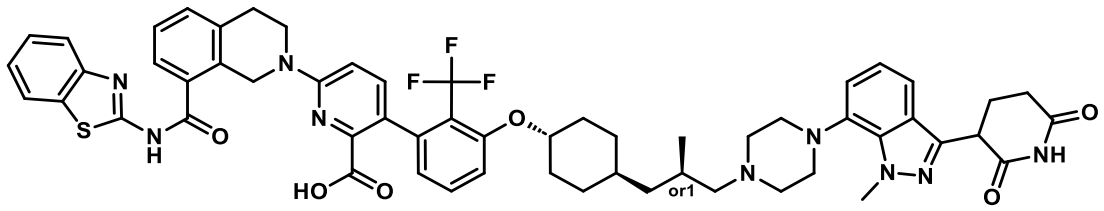
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,02 - 12,73 (m, 1H), 12,62 - 12,34 (m, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 4H), 7,41 - 7,33 (m, 3H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,07 - 4,93 (m, 2H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 4,39 - 4,32 (m, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,94 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,22 - 3,10 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,96 - 2,80 (m, 2H), 2,66 - 2,56 (m, 4H), 2,24 - 2,04 (m, 6H), 1,88 - 1,72 (m, 3H), 1,48 - 1,24 (m, 5H), 1,19 - 1,07 (m, 2H), 1,05 - 0,98 (m, 2H), 0,96 - 0,81 (m, 3H).

Ejemplo 36: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((2*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((2*R**)-3-

(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico]

(Compuesto 128b)



Etapa 1: (*R*)-3-((1r,4*R*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropanal

Una mezcla de cloruro de oxalilo (102,76 mg, 809,61 µmol, 70,87 µl, 2,0 *equiv.*) en DCM (20 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A esta mezcla se le añadió DMSO (126,51 mg, 1,62 mmol, 126,51 µl, 4,0 *equiv.*) en DCM (20 ml) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1 hora. Se añadió (*R*)-3-((1r,4*R*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropan-1-ol en DCM (20 ml) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1 hora seguida de la adición de TEA (245,77 mg, 2,43 mmol, 338,06 µl, 6,0 *equiv.*) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1 hora. El residuo se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con DCM (100 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para extraer el DCM. El residuo se

extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (*R*)-3-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropanal como un aceite amarillo

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,53 - 4,40 (m, 1H), 2,05 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,79 - 1,75 (m, 2H), 1,63 - 1,56 (m, 1H), 1,39 - 1,35 (m, 2H), 1,28 - 1,12 (m, 5H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 2: 3-(7-(4-((*R*)-3-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de (*R*)-3-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropanal y 3-(1-metil-7-piperazin-1-il-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (144,33 mg, 440,85 µmol, 1,1 *equiv*.) en DCM (30 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (424,70 mg, 2,00 mmol, 5,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el DCM (30 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0~ 75 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(7-(4-((*R*)-3-((1*r*,4*R*)-

4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 704,1 $[M+H]^+$.

Etapa 3: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((2*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(7-(4-((*R*)-3-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (125 mg, 177,40 µmol, 1,0 *equiv*.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (130,40 mg, 212,88 µmol, 1,2 equiv.), Ad_2nBuP Pd G_3 (25,84 mg, 35,48 µmol, 0,2 equiv.), y KF (30,92 mg, 532,20 µmol, 12,47 µl, 3,0 equiv.) en dioxano (5 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificaron y se purgaron con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar dioxano (5 ml) y H_2O (1 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0~75 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-

(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((2*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (125 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1110,4 $[M+H]^+$

Etapa 4: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((2*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((2*R**)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico]

Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((2*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (125,00 mg, 112,58 µmol, 1,0 *equiv.*) en DCM (1 ml) y TFA (5 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de

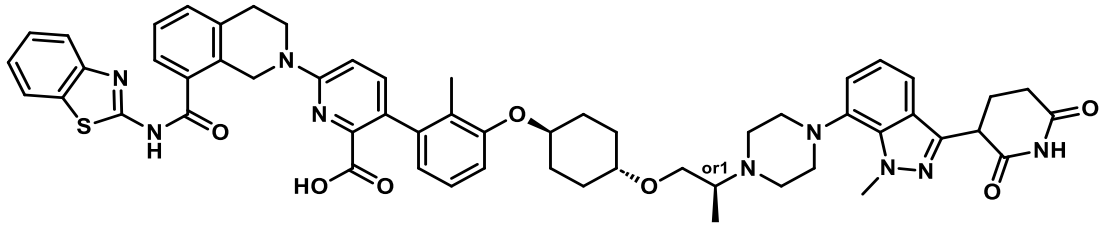
reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((2*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((2*R**)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico] (62,91 mg) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,98 - 12,79 (m, 1H), 12,58 - 12,31 (m, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 4H), 7,41 - 7,34 (m, 3H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 6,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,06 - 4,93 (m, 2H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,22 - 3,11 (m, 2H), 3,03 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,96 - 2,80 (m, 2H), 2,66 - 2,56 (m, 4H), 2,30 - 1,99 (m, 6H), 1,95 - 1,71 (m, 3H), 1,51 - 1,18 (m, 5H), 1,18 - 1,06 (m, 2H), 1,04 - 1,02 (m, 2H), 0,98 - 0,76 (m, 3H).

Ejemplo 37: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

ácido [6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S**)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

(Compuesto 130a)



Etapa 1: 3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol

Una mezcla de 2-metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)fenol (400 mg, 1,15 mmol, 1,0 *equiv*.), 7-bromo-3-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1-metil-indazol (689,24 mg, 1,38 mmol, 1,2 *equiv*.), *t*-BuONa (330,94 mg, 3,44 mmol, 3,0 *equiv*.), BINAP (142,95 mg, 229,57 µmol, 0,2 *equiv*.) y (1*E*,4*E*)-1,5-

difenilpenta-1,4-dien-3-ona;paladio (105,11 mg, 114,78 µmol, 0,1 equiv.) en dioxano (2 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 50 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol (350 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 768,3 $[M+H]^+$

Etapa 2: 3-(((1*s*,4*r*)-4-((*S*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol y 3-(((1*r*,4*r*)-4-((*R*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol

Los isómeros de 3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-*i*ndazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol se separaron mediante SFC (columna: Daicel Chiralcel OJ (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-MeCN / MeOH (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$)]; % B: 40 %, modo de elución isocrático) para dar 3-(((1*s*,4*r*)-4-((*S*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-

il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol (**Pico 1**) (230 mg) y 3-(((1*r*,4*r*)-4-((*R*)-2-(4-(3-(2,6(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol (**Pico 2**) (270 mg).

Pico 1:

SFC: t_R = 1,234 min

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,17 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,40 - 7,28 (m, 8H), 7,03 - 6,99 (m, 1H), 6,96 - 6,91 (m, 1H), 6,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 8,0, 15,2 Hz, 2H), 5,42 (d, J = 5,2 Hz, 4H), 4,34 - 4,29 (m, 4H), 3,57 (dd, J = 5,2, 9,2 Hz, 1H), 3,47 - 3,36 (m, 6H), 2,92 - 2,73 (m, 6H), 2,68 - 2,66 (m, 1H), 2,35 - 2,31 (m, 1H), 1,96 - 1,92 (m, 5H), 1,55 - 1,39 (m, 4H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Pico 2:

SFC: t_R = 1,530 min

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,17 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,40 - 7,28 (m, 8H), 7,04 - 6,99 (m, 1H), 6,97 - 6,85 (m, 2H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 8,0, 13,2 Hz, 2H), 5,42 (d, J = 5,6 Hz, 4H), 4,36 - 4,29 (m, 4H), 3,61 - 3,53 (m, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 6H), 3,17 - 3,11 (m, 1H), 2,95 - 2,63 (m, 7H), 1,97 - 1,92 (m, 5H), 1,52 - 1,40 (m, 4H), 1,06 (d, J = 5,6 Hz, 3H).

Etapa 3: 3-(((1*s*,4*r*)-4-((*S*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil trifluorometanosulfonato

A una solución de 3-(((1*s*,4*r*)-4-((*S*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi) oxi)-2-metilfenol (220 mg, 286,48 µmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (3 ml) se añadió TEA (86,96 mg, 859,43 µmol, 119,62 µl, 3,0 *equiv*.) y Tf_2O (121,24 mg, 429,71 µmol, 70,90 µl, 1,5 *equiv*.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (50 ~ 100 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(((1*s*,4*r*)-4-((*S*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenilo trifluorometanosulfonato (220 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 900,7 $[M+H]^+$

Etapa 4: 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-7-(4-((*S*)-1-(((1*r*,4*s*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol

Una mezcla de 3-(((1*s*,4*r*)-4-((*S*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenilo trifluorometanosulfonato (200 mg, 222,22 µmol, 1,0 *equiv*.), bis(pinacolato)diboro (169,29 mg, 666,66 µmol, 3,0 *equiv*.), KOAc (65,43 mg, 666,66 µmol, 3,0 *equiv*.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (32,52 mg, 44,44 µmol, 0,2 *equiv*.) en dioxano (3 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (50 ~ 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-7-(4-((*S*)-1-(((1*r*,4*s*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol (220 mg, crudo) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 878,7 $[M+H]^+$

Etapa 5: 3-(1-metil-7-(4-((*S*)-1-(((1*r*,4*s*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-7-(4-((*S*)-1-(((1*r*,4*s*)-4-(2-metil-3-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol (220 mg, 250,59 µmol, 1,0 *equiv*.) en THF (2 ml) y EtOH (2 ml) se añadió Pd sobre carbono (10 % en masa, 110 mg, 103,36 µmol, 0,412 equiv.) y $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en peso, 110 mg, 156,66 µmol, 0,625 *equiv*.) bajo una atmósfera N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 25 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(1-metil-7-(4-((*S*)-1-(((1*r*,4*s*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1-indazol-3-il) peridina-2,6-diona (145 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 700,6 $[M+H]^+$

Etapa 6: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(1-metil-7-(4-((*S*)-1-(((1*r*,4*s*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (125 mg, 178,65 µmol, 1,0 equiv.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-

dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il] -3-bromo-piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (101,02 mg, 178,65 µmol, 1,0 *equiv.*), KF (1,5 M, 357,30 µl, 3,0 equiv.), y cataCXium A Pd G3 (26,02 mg, 35,73 µmol, 0,2 *equiv.*) en dioxano (2 ml) se agitó a 100 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 80 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (100 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1080,5 $[M+H]^+$

Etapa 7: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

ácido [6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S**)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (100 mg, 94,49 µmol, 1,0 *equiv*.) en TFA (1 ml) y DCM (1 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-((2*S**)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico] (53,85 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1002,4 $[M+H]^+$

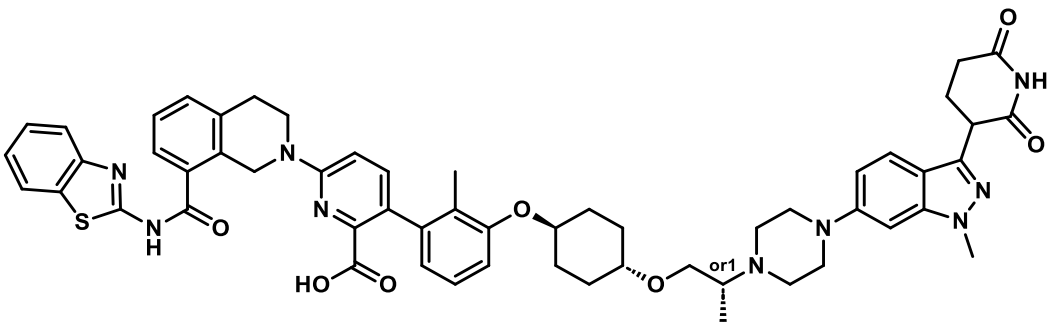
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,07 - 12,38 (m, 2H), 11,06 - 10,76 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 4H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,13 - 7,02 (m, 3H), 7,00 - 6,91 (m, 2H), 6,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,43 - 4,32 (m, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,95 - 3,90 (m, 2H), 3,71 -

3,39 (m, 8H), 3,22 - 3,09 (m, 2H), 3,05 - 3,01 (m, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 2H), 2,37 - 2,28 (m, 2H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 2,06 - 1,93 (m, 5H), 1,89 (s, 3H), 1,60 - 1,31 (m, 7H).

Ejemplo 38: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((2*R*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

ácido [6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((2*R**)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

(Compuesto 131a)



Etapa 1: 1-bromo-2-metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-((2-metilalil)oxi)ciclohexil)oxi)benceno

Una mezcla de NaH (2,10 g, 52,60 mmol, 60 % de pureza, 1,5 equiv.) en THF (100 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A esta mezcla se añadió (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-ol (10 g, 35,07 mmol, 1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 horas bajo una atmósfera de N_2 seguida de la adición de 3-bromo-2-metilprop-1-eno (9,47 g, 70,13 mmol, 7,07 ml, 2 *equiv*.). La mezcla se calentó lentamente a 60 °C. La mezcla se agitó durante a 60 °C durante 2,5 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de cloruro amónico saturado (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 15 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 1-bromo-2-metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-((2-metilalil)oxi)ciclohexil)oxi)benceno (5 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,38 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,01 - 1,85 (m, 4H), 1,68 (s, 3H), 1,53 - 1,36 (m, 4H)

Etapa 2: 1-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexiloxipropan-2-ona

Una solución de 1-bromo-2-metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-((2-metilalil)oxi)ciclohexil)oxi)benceno (5 g, 14,74 mmol, 1 *equiv*.) en DCM (50 ml) se agitó a -50 °C bajo O_3 (15 psi) durante 0,5 horas. A esta mezcla se le añadió Me_2S (4,58 g, 73,69 mmol, 5,41 ml, 5 *equiv*.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de NaClO (50 ml) a 25 °C. La mezcla se extrajo con DCM (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 10 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 1-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-ona (3 g) como un aceite amarillo.

Etapa 3: 4-(1-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 1-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-ona (1,5 g, 4,40 mmol, 1 *equiv*.), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (982,45 mg, 5,27 mmol, 1,2 *equiv*.) en DCM (6 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (2,79 g, 13,19 mmol, 3 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se

concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 100 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 4-(1-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,5 g) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 511,2 $[M+H]^+$

Etapa 4: 4-(1-(((1*r*,4*r*)-4-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(1-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,5 g, 4,89 mmol, 1 *equiv*.) en THF (10 ml) se añadió tbubrettfos-Pd-G_3 (417,61 mg, 488,77 µmol, 0,1 *equiv*.),H_2O (264,16 mg, 14,66 mmol, 264,16 µl, 3 *equiv*.) y NaOtBu (1,41 g, 14,66 mmol, 3 *equiv*.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0~ 100 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar4-(1-(((1*r*,4*r*)-4-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3 g, crudo) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 449,5 $[M+H]^+$

Etapa 5: 2-metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)fenol

Una solución de 4-(1-(((1*r*,4*r*)-4-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, 3,34 mmol, 1 *equiv*.) en HCl/dioxano (20 ml) se agitó a 25 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC de fase revisada para dar 2-metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)fenol (2,5 g, crudo) como un aceite incoloro.

LC-MS (ESI): m/z = 349,3 $[M+H]^+$

Etapa 6: 3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol

A una solución de 2-metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)fenol (700 mg, 1,15 mmol, 1 *equiv*.) y 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-6-bromo-1-metil-1*H*-indazol (1206,17 mg, 1,38 mmol, 1,2 *equiv*.) en dioxano (10 ml) se añadió a *t*-BuONa (579,14 mg, 3,44 mmol, 3 *equiv*.), BINAP (250,16 mg, 229,57 µmol, 0,2 *equiv*.) y $Pd_2(dba)_3$ (183,94 mg, 114,78 µmol, 0,1 *equiv*.). La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un

residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar 3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol (350 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 768,4 $[M+H]^+$

Etapa 7: 3-(((1*S*,4r)-4-((*S*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol y 3-(((1*R*,4r)-4-((*R*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol

Los isómeros de 3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-*i*ndazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol se separaron mediante SFC (columna: Daicel Chiralpak AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-EtOH]; % B: 65 %, modo de elución isocrático]; % B: 35 %, modo de elución isocrático) para proporcionar 3-(((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol (**Pico 1**) (170 mg) y 3-(((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol (**Pico 2**) (150 mg).

Pico1:

SFC: t_R = 1,516 min

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,17 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 4H), 7,34 - 7,22 (m, 4H), 6,90 - 6,78 (m, 3H), 6,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,44 - 6,36 (m, 2H), 5,43 (d, J = 14,0 Hz, 4H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,62 - 3,51 (m, 1H), 3,46 - 3,35 (m, 4H), 3,24 (s, 4H), 2,82 (s, 4H), 1,96 - 1,88 (m, 6H), 1,50 - 1,36 (m, 4H), 1,07 (d, J = 1,2 Hz, 3H)

Pico 2:

SFC: t_R = 1,629 min

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,16 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 3H), 7,41 - 7,24 (m, 8H), 6,92 - 6,77 (m, 3H), 6,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,40 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 5,43 (d, J = 14,0 Hz, 4H), 4,27 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,54 (dd, J = 5,2, 9,2 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 3,19 (s, 4H), 2,73 (dd, J = 3,6, 6,8 Hz, 4H), 1,97 - 1,90 (m, 6H), 1,50 - 1,35 (m, 4H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

Etapa 8: 3-(((1*R*,4r)-4-((*R*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil trifluorometanosulfonato

A una solución de 3-(((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol (250 mg, 325,54 µmol, 1 *equiv*.) en DCM (7 ml) se añadió TEA (98,82 mg, 976,62 µmol, 135,93 µl, 3 *equiv*.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas seguido de la adición de Tf_2O (137,77 mg, 488,31 µmol, 80,57 µl, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0~ 100 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil trifluorometanosulfonato (180 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 900,4 $[M+H]^+$

Etapa 9: 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(4-((*R*)-1-(((1r,4*R*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol

A una solución de trifluorometanosulfonato de 3-(((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil (180 mg, 200,00 µmol, 1 equiv.) en dioxano (5 ml) se añadió

bis(pinacolato)diboro (111,73 mg, 439,99 µmol, 2,2 *equiv*.), acetato de potasio (58,88 mg, 599,99 µmol, 3 *equiv*.) y Pd(dppf) Cl_2 (29,27 mg, 40,00 µmol, 0,2 *equiv*.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(4-((*R*)-1-(((1*r*,4*R*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboraborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol (180 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 878,3 $[M+H]^+$

Etapa 10: 3-(1-metil-6-(4-((*R*)-1-(((1r,4*R*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(4-((*R*)-1-(((1*r*,4*R*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol (180 mg, 205,03 µmol, 1 *equiv*.) en THF (6 ml) y EtOH (6 ml) se añadió Pd sobre carbono (10 % en peso, 180 mg, 169,14 µmol, 0,825 *equiv*.) y $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en peso, 180 mg, 256,35 µmol, 1,25 *equiv*.) bajo una

atmósfera N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó en H_2 (15 psi) a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 3-(1-metil-6-(4-((*R*)-1-(((1*r*,4*R*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (160 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 700,3 $[M+H]^+$

Etapa 11: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((2*R*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

3-(1-metil-6-(4-((*R*)-1-(((1*r*,4*R*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (100 mg, 142,92 µmol, 1 *equiv.*), 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-bromopicolinato (80,82 mg, 142,92 µmol, 1 *equiv.*), KF(1,5 M, 285,84 µl, 3 *equiv.*) y cataCXium A Pd G3 (10,41 mg, 14,29 µmol, 0,1 *equiv.*) se tomaron en un tubo de microondas en dioxano (2 ml). El tubo sellado se calentó a 100 °C durante 90 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión

reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((2*R*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (80 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1059,4 $[M+H]^+$

Etapa 12: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((2*R*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

ácido [6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((2*R**)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

A una solución de 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((2*R*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (80 mg, 75,59 µmol, 1 *equiv*.) en DCM (1 ml) se

añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((2*R*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((2*R**)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico] (8,17 mg) como un sólido amarillo.

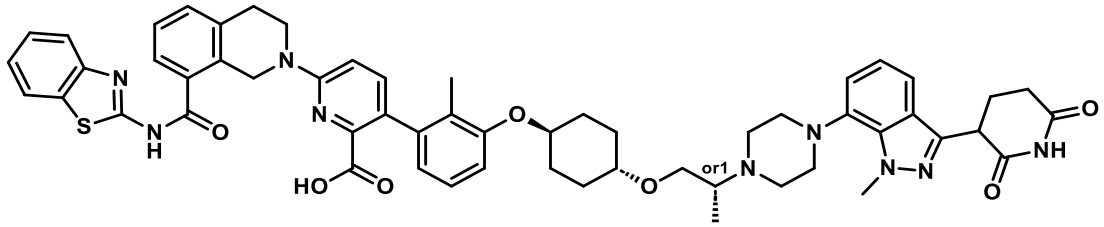
LC-MS (ESI): m/z = 1002,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,14 - 12,56 (m, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 4H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,13 - 7,03 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 8,8, 18,0 Hz, 3H), 6,82 (s, 1H), 6,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 4,25 (dd, J = 5,2, 9,2 Hz, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 5H), 3,59 - 3,49 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,84 - 2,64 (m, 6H), 2,63 - 2,54 (m, 3H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 2,08 - 1,82 (m, 8H), 1,55 - 1,39 (m, 4H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 39: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((2*R*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

[ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((2*R**)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

(Compuesto 130b)



Etapa 1: 3-(((1*R*,4r)-4-((*R*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil trifluorometanosulfonato

A una solución de 3-(((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol ((250,00 mg, 325,54 µmol, 1 *equiv*.) en DCM (5 ml) se añadió TEA (98,82 mg, 976,62 µmol, 135,93 µl, 3 *equiv*.). La mezcla

se agitó a 0 °C durante 0,5 horas seguido de la adición de Tf_2O (137,77 mg, 488,31 µmol, 80,57 µl, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 100 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil trifluorometanosulfonato (320 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 900,3 $[M+H]^+$

Etapa 2: 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-7-(4-((*R*)-1-(((1r,4*R*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol

A una solución de 3-(((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil trifluorometanosulfonato (260,00 mg, 288,88 µmol, 1 *equiv*.) en dioxano (5 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (161,39 mg, 635,55 µmol, 2,2 *equiv*.), KOAc (85,06 mg, 866,65 µmol, 3 *equiv*.) y $Pd(dppf)Cl_2$ (42,28 mg, 57,78 µmol, 0,2 *equiv*.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía

ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-7-(4-((*R*)-1-(((1*r*,4*R*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboraborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol (150 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 878,5 $[M+H]^+$

Etapa 3: 3-(1-metil-7-(4-((*R*)-1-(((1r,4*R*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-7-(4-((*R*)-1-(((1*r*,4*R*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol (150 mg, 170,86 µmol, 1 *equiv*.) en THF (5 ml) y EtOH (5 ml) se añadió Pd sobre carbono (10 % en peso, 150 mg, 140,95 µmol, 0,825 *equiv*.) y $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en peso, 150 mg, 213,61 µmol, 20 % de pureza, 1,25 *equiv*.) bajo una atmósfera N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 3-(1-metil-7-(4-((*R*)-1-(((1*r*,4*R*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-inperidazol-3-il)piperidin-2,6-diona (120 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 700,4 $[M+H]^+$

Etapa 4: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((2*R*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

3-(1-metil-7-(4-((*R*)-1-(((1*r*,4*R*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (120 mg, 171,51 µmol, 1 *equiv*.), 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-bromopicolinato (96,98 mg, 171,51 µmol, 1 *equiv*.), KF (1,5 M, 343,01 µl, 3 *equiv*.) y cataCXium A Pd G3 (24,98 mg, 34,30 µmol, 0,2 *equiv*.) se tomaron en un tubo de microondas en dioxano (2 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 60 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-

2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((2*R*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (90 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1058,5 $[M+H]^+$

Etapa 5: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((2*R*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico
[ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((2*R**)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

A una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((2*R*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (90 mg, 85,04 µmol, 1 *equiv*.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-

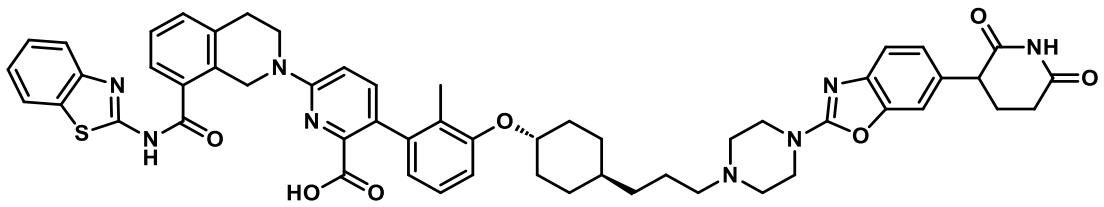
ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((2*R*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((2*R**)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico] (19,54 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1002,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,97 - 12,45 (m, 2H), 10,87 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,31 (m, 3H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 7,05 - 6,99 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 8,4, 12,4 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,40 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,92 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,58 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 3,45 - 3,36 (m, 2H), 3,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,93 - 2,74 (m, 6H), 2,69 - 2,58 (m, 3H), 2,37 - 2,25 (m, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 2,06 - 1,84 (m, 8H), 1,57 - 1,42 (m, 4H), 1,06 (d, J = 5,6 Hz, 3H).

Ejemplo 43: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-

il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 139a)



Etapa 1: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazinazinina-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una solución de 3-(2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol-6-il)piperidina-2,6-diona (80 mg, 228,05 µmol, 1,2 *equiv*., HCl), 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-oxopropil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato de *terc*-butilo (138,90 mg, 190,04 µmol, 1,0 *equiv*.) y DIPEA (24,56 mg, 190,04 µmol, 33,10 µl, 1,0 equiv.) en DCM (1 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (201,39 mg, 950,21 µmol, 5,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (30 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato

de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (280 mg, crudo) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

LC-MS (ESI): m/z = 1029,3 $[M+H]^+$

Etapa 2: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

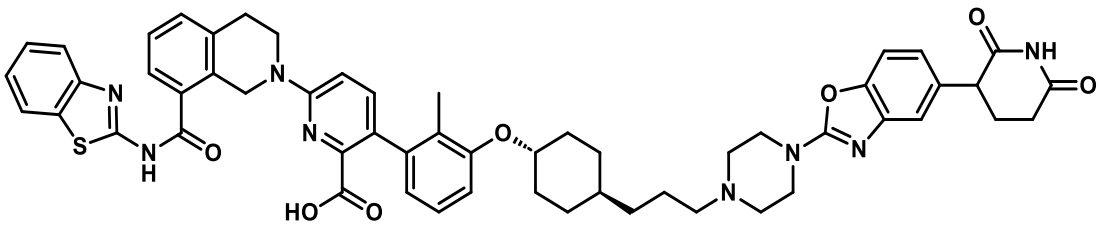
Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)piperazina-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (280 mg, 272,04 µmol, 1,0 *equiv*.) en TFA (2 ml) y DCM (1 ml) se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)piperazin-1-

il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (93,90 mg) un sólido amarillo

LC-MS (ESI): m/z = 973,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,86 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 3H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 7,28 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,22 - 4,16 (m, 1H), 3,93 - 3,88 (m, 3H), 3,59 (s, 4H), 3,43 - 3,37 (m, 4H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,67 - 2,64 (m, 1H), 2,33 - 2,30 (m, 2H), 2,09 - 2,05 (m, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,79 (d, J =12,4 Hz, 2H), 1,47 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,35 - 1,20 (m, 7H), 1,11 -1,04 (m, 2H).

Ejemplo 44: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 132a)



Etapa 1: 4-((5-bromo-1,3-benzoxazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 5-bromo-2-cloro-1,3-benzoxazol (1,0 g, 4,30 mmol, 1,0 *equiv*.), y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (961,45 mg, 5,16 mmol, 1,2 *equiv*.) en *n*-BuOH (20 ml) se añadió DIPEA (1,67 g, 12,91 mmol, 2,25 ml, 3,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 120 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0~ 10 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 4-(5-bromo-1,3-benzoxazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,3 g) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 4,0, 6,4 Hz, 4H), 3,50 - 3,43 (m, 4H), 1,43 (s, 9H)

Etapa 2: 4-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1,3-benzoxazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-(5-bromo-1,3-benzoxazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,31 mmol, 1,0 equiv.), 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrapetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (655,02 mg, 1,57 mmol, 1,2 *equiv*.), K_3PO_4 (832,96 mg, 3,92 mmol, 3,0

equiv.), $Pd(dppf)Cl_2$ (95,71 mg, 130,80 µmol, 0,1 *equiv*.) en dioxano (5 ml) y H_2O (0,5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 10 % acetato de etilo/ éter de petróleo) para dar 4-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1,3-benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 593,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 - 7,26 (m, 12H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 15,6 Hz, 4H), 3,59 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 3,47 (s, 4H), 1,43 (s, 9H)

Etapa 3: 4-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-[5-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-1,3-benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (580 mg, 978,60 µmol, 1,0 *equiv*.), Pd sobre carbono (10 % en peso, 2,50 g, 2,35 mmol, 2,4 *equiv*.), y $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en peso, 1,25 g, 1,78 mmol, 1,82

equiv.) en THF (10 ml) y EtOH (10 ml) se desgasificaron y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó a 40 °C por 16 horas en H_2 (15 psi). La mezcla se filtró por THF (30 ml), y el líquido de filtro se concentró bajo presión reducida para dar 4-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (520 mg, crudo) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 415,1 $[M+H]^+$

Etapa 4: 3-(2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol-5-il)piperidina-2,6-diona

Una solución de 4-[5-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-benzoxazol-2-il]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (520 mg, 1,25 mmol, 1,0 *equiv*.) en HCl/dioxano (5 ml) se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró, y la torta de filtro se concentró a presión reducida para dar 3-(2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol-5-il)piperidina-2,6-diona (380 mg, en crudo) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 315,1 $[M+H]^+$

Etapa 5: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazinazinina-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo

Una solución de 3-(2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol-5-il)piperidina-2,6-diona (103,22 mg, 328,36 µmol, 1,2 *equiv.*) y 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-oxopropil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato (200 mg, 273,63 µmol, 1,0 *equiv.*) en DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. A esta mezcla se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (231,97 mg, 1,09 mmol, 4,0 *equiv.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (20 ml) y se extrajo con DCM (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6 -dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (0,2 g) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 515,5 $[M+2H]/2^+$.

Etapa 6: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-

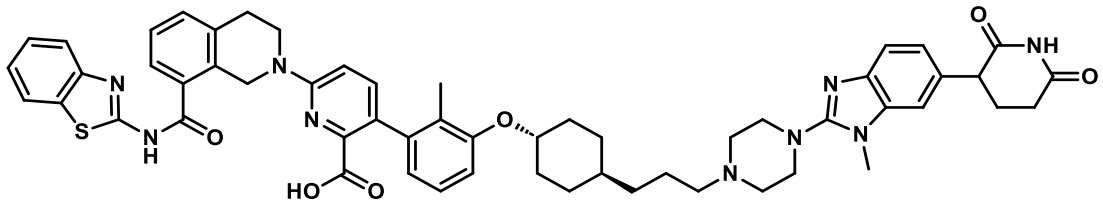
(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (200 mg, 194,32 µmol, 1,0 equiv.) en DCM (1 ml) y TFA (1 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (95,78 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 973,3 $[M+2H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,93 - 12,82 (m, 1H), 12,77 - 12,38 (m, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 3H), 7,39 - 7,33 (m, 3H), 7,23 - 7,13 (m, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,99 - 6,90 (m, 3H), 6,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,23 - 4,18 (m, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 3H), 3,63 - 3,46 (m, 4H), 3,02 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 2,39 - 2,16 (m, 4H), 2,15 - 1,98 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,79 (dd, *J* = 2,0, 10,0 Hz, 2H), 1,69 - 1,52 (m, 2H), 1,43 - 1,18 (m, 7H), 1,12 - 1,03 (m, 2H).

Ejemplo 45: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-

(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 140a)



Etapa 1: 4-(6-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-(6-bromo-1-metil-bencimidazol-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,26 mmol, 1,0 *equiv.*), 2,6-bis(benciloxi)-3-(4,4,5,5-tetrapetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (633,41 mg, 1,52 mmol, 1,2 *equiv.*), K_3PO_4 (805,48 mg, 3,79 mmol, 3,0 *equiv.*), $Pd(dppf)Cl_2$ (185,10 mg, 252,98 µmol, 0,2 *equiv.*), y H_2O (2 ml) en dioxano (6 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 33 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 4-(6-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-

1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-carboxilato (500 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 606,3 $[M+H]^+$

Etapa 2: 4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-(6-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 825,46 µmol, 1,0 *equiv*.), Pd sobre carbono (10 % en peso, 175,69 mg, 165,09 µmol, 10 % pureza, 0,2 *equiv*.), EtOH (5 ml) y $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en peso, 115,92 mg, 165,09 µmol, 0,2 *equiv*.) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de H_2. La mezcla se filtró por THF (100 ml), y el líquido filtrante se concentró a presión reducida para dar 4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LC-MS (ESI): m/z = 428,2 $[M+H]^+$

Etapa 3: 3-(1-metil-2-(piperazin-1-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)piperidina-2,6-diona

Una solución de 4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazina-1-carboxilato

de *terc*-butilo (300 mg, 701,76 µmol, 1,0 *equiv*.) en HCl/dioxano (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-(1-metil-2-(piperazin-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)piperidina-2,6-diona (200 mg) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,87 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,03 - 4,03 (m, 1H), 4,03 (dd, *J* = 4,8, 12,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,32 (s, 4H), 2,79 - 2,67 (m, 1H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,32 (dq, *J* = 4,0, 12,4 Hz, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 1H).

Etapa 4: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

A una solución de 3-(1-metil-2-(piperazin-1-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)piperidina-2,6-diona (107,50 mg, 328,36 µmol, 1,2 *equiv*.) en DCM (5 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (173,98 mg, 820,89 µmol, 3,0 equiv.) y 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-oxopropil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato de *terc*-butilo

(200 mg, 273,63 µmol, 1,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con DCM (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(6-(2,6 -dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)de *terc*-butilo (280 mg) como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

LC-MS (ESI): m/z = 1042,3 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

A una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo*[d]*imidazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (280 mg, 268,64 µmol, 1,0 *equiv*.) en TFA (3 ml) se

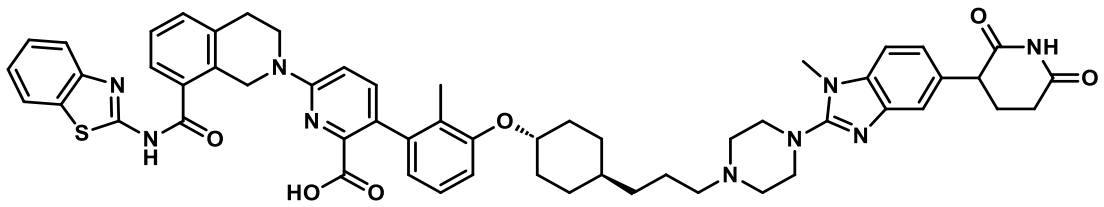
añadió DCM (1 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (69 mg) como un sólido blanquecino.

LC-MS (ESI): m/z = 986,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,09 - 12,63 (m, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 3H), 7,40 - 7,31 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 3H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,26 - 4,15 (m, 1H), 3,95 - 3,86 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,25 (s, 6H), 3,02 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,70 - 2,62 (m, 4H), 2,45 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,29 - 2,22 (m, 1H), 2,12 - 2,04 (m, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,80 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,51 (s, 2H), 1,40 - 1,20 (m, 5H), 1,13 - 1,01 (m, 2H).

Ejemplo 46: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-

2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 141a)



Etapa 1: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-oxopropil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)propanal (300 mg, 922,40 µmol, 1,0 *equiv.*), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxilato de *terc*-butilo (678,01 mg, 1,11 mmol, 1,2 *equiv.*), Ad_2nBuP Pd G_3 (67,18 mg, 92,24 µmol, 0,1 *equiv.*), y KF (80,38 mg, 1,38 mmol, 1,5 *equiv.*) en dioxano (3 ml) y H_2O (0,5 ml) se desgasificó y se purgó en N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía

ultrarrápida sobre gel de sílice (30 ~ 40 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-oxopropil)ciclohexil)oxi)fenil)de *terc*-butilo (350 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 731,3 $[M+H]^+$

Etapa 2: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

A una solución de 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-oxopropil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato de *terc*-butilo (150 mg, 205,22 µmol, 1,0 equicolinato v.) y 3-(1-metil-2-piperazin-1-il-benzimidazol-5-il)piperidina-2,6-diona (89,60 mg, 246,27 µmol, 1,2 *equiv.*, HCl) en DCM (5 ml) se añadió DIPEA (26,52 mg, 205,22 µmol, 35,75 µl, 1,0 *equiv.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (130,49 mg, 615,67 µmol, 3,0 *equiv.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se

filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (200 mg, crudo) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1042,3 $[M+H]^+$

Etapa 3: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

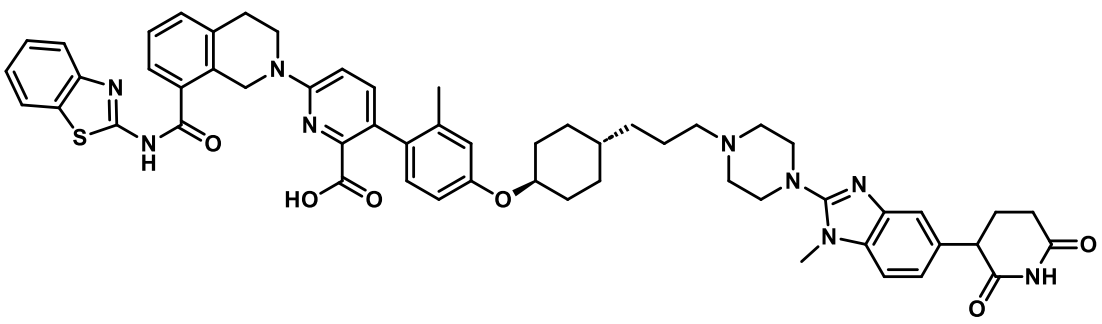
Una solución de6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (200 mg, 191,88 µmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (1 ml) y TFA (2 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-

il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (62,96 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 986,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,78 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 3H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 6,99 - 6,88 (m, 3H), 6,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,27 - 4,14 (m, 1H), 3,98 - 3,82 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,27 - 3,23 (m, 4H), 3,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,72 - 2,59 (m, 4H), 2,48 - 2,45 (m, 3H), 2,37 - 2,30 (m, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,83 - 1,74 (m, 2H), 1,57 - 1,44 (m, 2H), 1,42 - 1,31 (m, 2H), 1,30 - 1,16 (m, 3H), 1,14 - 0,98 (m, 2H).

Ejemplo 47: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 142a)



Etapa 1: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-oxopropil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-((1*r*,4*r*)-4-(4--bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)propanal (490 mg, 1,51 mmol, 1 equiv.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (922,85 mg, 1,51 mmol, 1,0 equiv.), KF (262,58 mg, 4,52 mmol, 3,0 *equiv*.), y Ad_2nBuP Pd G_3 (109,72 mg, 150,66 µmol, 0,1 *equiv*.) en dioxano (10 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificaron y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 27 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-oxopropil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato de terc-butilo (340 mg) como un sólido marrón.

LC-MS (ESI): m/z = 731,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,85 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 3H), 7,39 -

7,31 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,86 - 6,79 (m, 2H), 6,72 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,26 - 4,16 (m, 1H), 3,89 - 3,82 (m, 2H), 3,03 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,45 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,03 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,74 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,48 - 1,40 (m, 2H), 1,33 - 1,21 (m, 3H), 1,10 - 0,94 (m, 11H)

Etapa 2: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-oxopropil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato de *terc*-butilo (200 mg, 273,63 µmol, 1,0 equiv.) y 3-(1-metil-2-piperazin-1-il-benzimidazol-5-il)piperidina-2,6-diona (149,34 mg, 410,45 µmol, 1,5 *equiv.*, HCl) en DCM (6 ml) se agitó a 25 °C durante 15,5 horas seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (173,98 mg, 820,89 µmol, 3,0 *equiv.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con H_2O (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se trituró con acetato de etilo a 25 °C durante 10 min para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil-

3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (205 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1042,7 $[M+H]^+$

Etapa 3: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

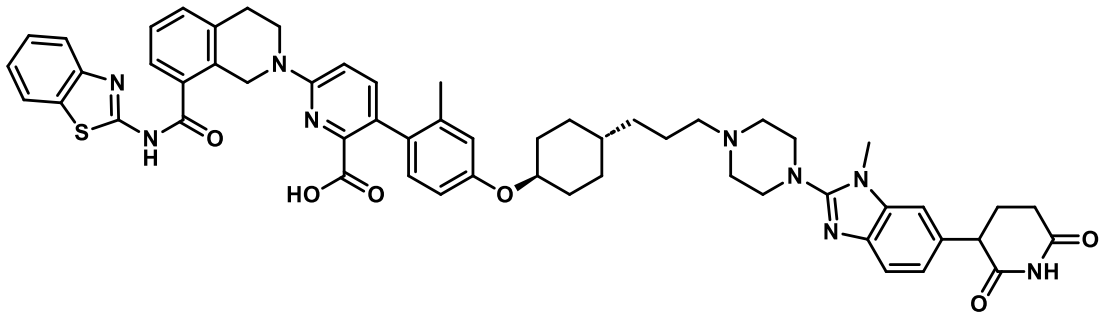
A una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-2-benzo[*d*]imidazol-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (205 mg, 196,68 µmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (2 ml) se añadió TFA (3,07 g, 26,92 mmol, 2 ml, 136,89 *equiv*.). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-imetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-

il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil) ácido picolínico (121,58 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 986,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,15 - 12,41 (m, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 3H), 7,36 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,94 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,27 - 4,16 (m, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,24 (s, 6H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,64 - 2,56 (m, 4H), 2,42 - 2,35 (m, 2H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,11 - 2,03 (m, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,79 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,55 - 1,45 (m, 2H), 1,37 - 1,19 (m, 5H), 1,14 - 0,99 (m, 2H)

Ejemplo 48: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 133a)



Etapa 1: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-4-(((1r,4r)-4-(3-oxopropil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato de *terc*-butilo (0,1 g, 136,82 µmol, 1 *equiv*.) y 3-(1-metil-2-(piperazin-1-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)piperidina-2,6-diona (59,73 mg, 164,18 µmol, 1,2 *equiv*., HCl) en DCM (2 ml) se agitó durante 1 hora seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (57,99 mg, 273,63 µmol, 2 *equiv*.). La solución se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-

il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (80 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 521,9 $[M/2+H]^+$.

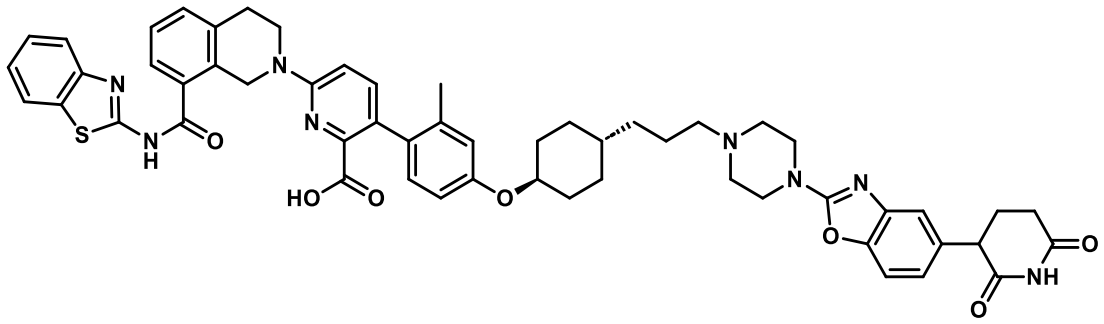
Etapa 2: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

A una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (0,08 g, 76,75 µmol, 1 *equiv*.) en DCM (2 ml) se añadió TFA (767,50 mg, 6,73 mmol, 0,5 ml, 87,70 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1s,4r)-4-(3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (52,10 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 986,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,80 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 3H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 3H), 6,81 - 6,74 (m, 1H), 6,73 - 6,66 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,28 - 4,14 (m, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,22 (s, 4H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,69 - 2,65 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,36 - 2,32 (m, 2H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,12 - 1,98 (m, 6H), 1,79 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,61 - 1,43 (m, 3H), 1,40 - 1,14 (m, 6H), 1,13 - 0,98 (m, 2H).

Ejemplo 49: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin--2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6--dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 134a)



Etapa 1: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazina-

1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

A una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-oxopropil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato de *terc*-butilo (280 mg, 383,08 µmol, 1 *equiv.*) en DCM (10 ml) se añadió 3-(2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol-5-il)piperidina-2,6-diona (147,82 mg, 421,39 µmol, 1,1 *equiv.*, HCl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas seguida de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (243,57 mg, 1,15 mmol, 3 *equiv.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (390 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 515,4 $[M/2+H]^+$.

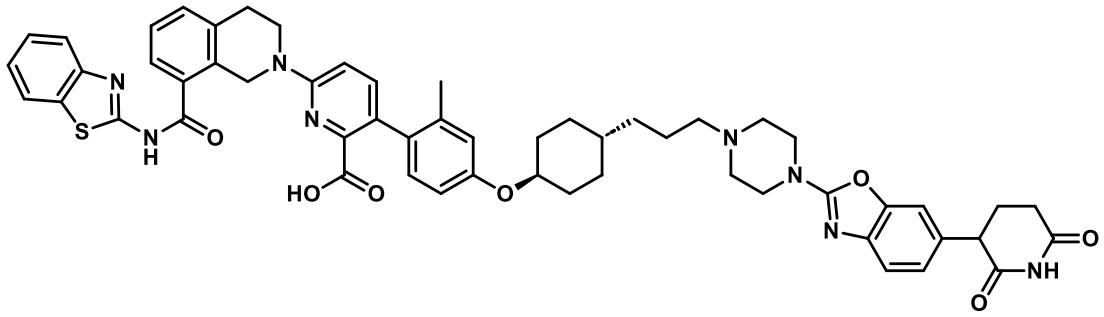
Etapa 2: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

Una solución de 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (360 mg, 349,77 µmol, 1 equiv.) en TFA (3 ml) y DCM (6 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La solución se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (176,39 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 974,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,98 - 12,43 (m, 2H), 10,81 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 3H), 7,40 - 7,31 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,99 - 6,83 (m, 3H), 6,80 - 6,67 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,30 - 4,14 (m, 1H), 3,96 - 3,83 (m, 3H), 3,59 (d, J = 1,6 Hz, 4H), 3,02 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,73 - 2,59 (m, 2H), 2,47 - 2,45 (m, 2H), 2,38 - 2,16 (m, 4H), 2,11 - 2,03 (m, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,83 - 1,74 (m, 2H), 1,57 - 1,43 (m, 2H), 1,40 - 1,14 (m, 6H), 1,13 - 0,98 (m, 2H).

Ejemplo 50: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin--2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(6-(2,6--dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 135a)



Etapa 1: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazina-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-oxopropil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato de *terc*-butilo (300 mg, 410,45 µmol, 1 equiv.) y 3-(2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol-6-il)piperidina-2,6-diona (172,78 mg, 492,54 µmol, 1,2 *equiv.*, HCl) en DCM (10 ml) se agitó a 25 °C durante 15,5 horas seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (260,97 mg, 1,23 mmol, 3 *equiv.*). La mezcla se agitó a 25 °C

durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 ml) y se extrajo con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (350 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 515,4 $[M/2+H]^+$.

Etapa 2: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

Una mezcla de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (300 mg, 291,47 µmol, 1 *equiv*.) en TFA (2 ml) y DCM (4 ml) se desgasifico y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-

2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (123,92 mg) como un sólido blanco.

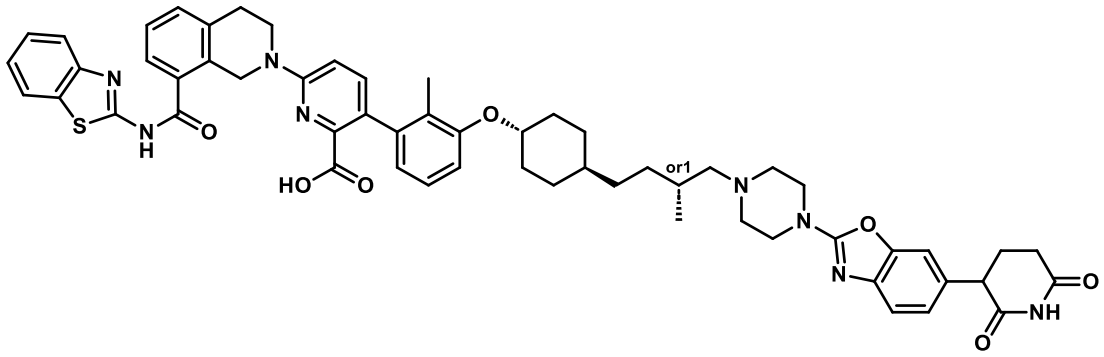
LC-MS (ESI): m/z = 973,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,30 - 12,13 (m, 2H), 10,81 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 3H), 7,36 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,27 - 4,16 (m, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 3H), 3,58 (s, 4H), 3,02 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,77 - 2,57 (m, 2H), 2,47 (s, 4H), 2,33 - 2,28 (m, 2H), 2,23 (d, J = 12,4, 4,0 Hz, 1H), 2,05 (d, J = 8,0, 4,0 Hz, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,78 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,52 - 1,42 (m, 2H), 1,32 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,26 - 1,16 (m, 3H), 1,13 - 0,99 (m, 2H).

Ejemplo 51: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((3*R*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((3*R**)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

(Compuesto 143a)



Etapa 1: (*R*)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanal

Una solución de $(COCl)_2$ (357,23 mg, 2,81 mmol, 246,36 µl, 2,0 *equiv*.) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota a una solución de DMSO (439,81 mg, 5,63 mmol, 439,81 µl, 4,0 *equiv*.) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó a -75 °C durante 1 hora. A esta mezcla se le añadió (*R*)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutan-1-ol (500 mg, 1,41 mmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó a -75 °C durante 1 hora seguido de la adición de TEA (8,44 mmol, 1,18 ml, 6,0 *equiv*.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0,5 horas bajo una atmósfera de

N_2. La mezcla se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con DCM (150 ml). La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 5 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar ((*R*)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanal (400 mg) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,07 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 1H), 4,28 - 4,16 (m, 1H), 2,37 - 2,30 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,07 - 2,00 (m, 2H), 1,80 - 1,72 (m, 2H), 1,70 - 1,63 (m, 1H), 1,37 - 1,16 (m, 7H), 1,02 - 0,97 (m, 4H)

Etapa 2: 3-(2-(4-((*R*)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)piperidina-2,6-diona

Una mezcla de (*R*)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanal (330 mg, 934,07 µmol, 1,0 *equiv*.) y 3-(2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol-6-il)piperidina-2,6-diona (352,34 mg, 1,12 mmol, 1,2 equiv.) en DCM (4 ml) se agitó a 25 °C durante 15,5 horas seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (593,90 mg, 2,80 mmol, 3,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía

ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 60 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(2-(4-((*R*)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)piperidina-2,6-diona (380 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 651,5 $[M+H]^+$

Etapa 3: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((3*R*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(2-(4-((*R*)-4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)piperidina-2,6-diona (200 mg, 306,92 µmol, 1,0 *equiv*.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (225,60 mg, 368,31 µmol, 1,2 *equiv*.), KF (1,5 M, 613,84 µl, 3,0 *equiv*.), y cataCXium A Pd G3 (44,70 mg, 61,38 µmol, 0,2 *equiv*.) en dioxano (4 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 80 % de acetato de etilo

/ éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((3*R*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (200 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1057,4 $[M+H]^+$

Etapa 4: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((3*R*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((3*R**)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

Una solución de 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((3*R*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (100 mg, 94,49 µmol, 1,0 *equiv*.) en TFA (1 ml) y DCM (1 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un

residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((3*R*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-((3*R**)-4-(4-(6-(2,6--dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico] (53,85 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1001,4 $[M+H]^+$

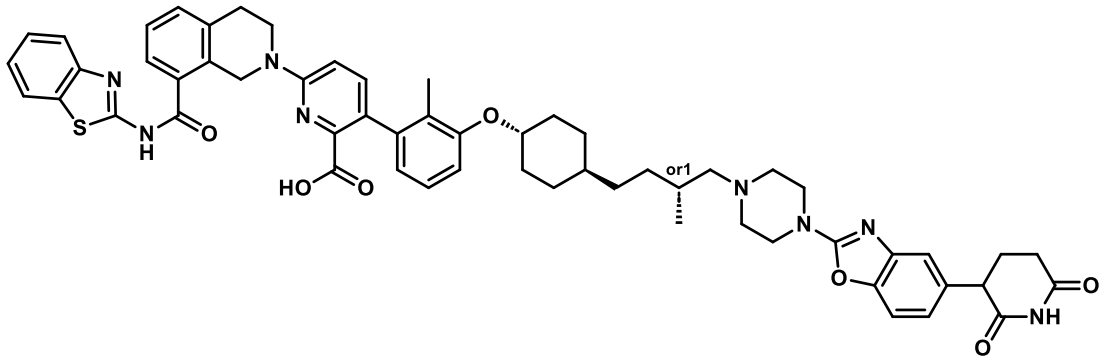
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,97 - 12,80 (m, 1H), 12,68 - 12,46 (m, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 3H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 7,02 - 6,90 (m, 3H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 3H), 3,62 - 3,53 (m, 4H), 3,02 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,73 - 2,61 (m, 2H), 2,47 - 2,40 (m, 4H), 2,27 - 2,14 (m, 2H), 2,12 - 2,02 (m, 4H), 1,86 (s, 3H), 1,83 - 1,75 (m, 2H), 1,71 - 1,57 (m, 1H), 1,45 - 1,17 (m, 7H), 1,10 - 1,03 (m, 2H), 0,93 - 0,80 (m, 3H).

Ejemplo 52: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((3*R*)-

4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((3*R**)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

(Compuesto 144a)



Etapa 1: 2-(4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)etan-1-ol

A una mezcla de 2-(4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)acetato de metilo (14,5 g, 42,49 mmol, 1 *equiv*.) en THF (150 ml) a 0 °C se añadió LAH (1,94 g, 50,99 mmol, 1,2 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de carbonato de sodio saturado (6,0 ml) a 0 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc (80 ml) y las capas orgánicas se separaron. Las capas

orgánicas combinadas se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 - 50 % de acetato de etilo/éter de petróleo) y HPLC de fase inversa (condición de FA al 0,1 %) para dar 2-(4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)etan-1-ol (7,5 g) como un aceite púrpura.

LC-MS (ESI): m/z = 314,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,15 - 7,10 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 - 6,96 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,33 - 4,29 (m, 1H), 3,46 - 3,42 (m, 2H), 2,28 - 2,27 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 1H), 1,91 - 1,83 (m, 2H), 1,53 (s, 1H), 1,49 (s, 2H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,22 (s, 2H)

Etapa 2: 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)etan-1-ol y 2-((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)etan-1-ol

Los estereoisómeros de 2-(4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)etan-1-ol se separaron mediante SFC (columna: Daicel Chiralpak ay (250 mm×50 mm,10 µm); fase móvil: [CO_2-MeOH (0,1 %NH_3H_2O)]; % B: 25 %, modo de elución isocrática) para dar 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)etan-1-ol (**Pico 1**) (700 mg) como un aceite incoloro y 2-((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-

metilfenoxi)ciclohexil)etan-1-ol (**Pico 2**) (1,6 g) como un aceite incoloro.

Pico 1:

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,15 - 7,11 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 1H), 4,32 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 3,46 - 3,41 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 1,79 - 1,73 (m, 2H), 1,40 - 1,31 (m, 5H), 1,10 - 1,00 (m, 2H)

Pico 2:

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,14 - 7,10 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 - 6,95 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,30 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,47 - 3,42 (m, 2H), 2,27 - 2,25 (m, 3H), 1,91 - 1,84 (m, 2H), 1,51 (dd, J = 10,0, 6,8 Hz, 5H), 1,40 - 1,35 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 2H)

Etapa 3: 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)acetaldehído

A una solución de $(COCl)_2$ (405,22 mg, 3,19 mmol, 279,46 µl, 2 *equiv.*) en DCM (3 ml) se añadió DMSO (498,89 mg, 6,39 mmol, 498,89 µl, 4 *equiv.*) a -70 °C durante 2 minutos. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min seguido de la adición de 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)etan-1-ol (500,00 mg, 1,60 mmol, 1 *equiv.*) en DCM (3 ml) a -70 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. A esta mezcla se le añadió TEA (969,15 mg, 9,58 mmol, 1,33 ml, 6 *equiv.*).

La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (45 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 - 7 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)acetaldehído (370 mg) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,69 - 9,64 (m, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 1H), 7,03 - 7,00 (m, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 1H), 2,34 (dd, *J* = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,75 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,45 - 1,36 (m, 2H), 1,21 - 1,14 (m, 2H)

Etapa 4: (*E*)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbut-2-enoato de etilo

A una mezcla de 2-(dietifosforil)propanoato de etilo (424,82 mg, 1,78 mmol, 388,32 µl, 1,5 equiv.) se añadió NaH (104,62 mg, 2,62 mmol, 60 % de pureza, 2,2 *equiv*.) en THF (5 ml) a -10 °C bajo atmósfera N_2. A esta mezcla se le añadió 2-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)acetaldehído (370 mg, 1,19 mmol, 1 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas bajo

una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 ml) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 - 7 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar (*E*)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbut-2-enoato de etilo (200 mg) como un aceite incoloro.

LC-MS (ESI): m/z = 396,9 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 7,03 - 7,00 (m, 1H), 6,71 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,11 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,04 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,78 - 1,76 (m, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,51 - 1,44 (m, 1H), 1,42 - 1,32 (m, 2H), 1,24 - 1,19 (m, 3H), 1,18 - 1,07 (m, 2H)

Etapa 5: 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanoato de etilo

Una mezcla de (*E*)-4-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbut-2-enoato de etilo (200 mg, 505,91 µmol, 1 *equiv*.) y PtO_2 (57,44 mg, 50,59 µmol, 20 % de pureza, 0,1 *equiv*.) en EtOH (10 ml) se desgasifico y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla

resultante se agitó a 25 °C durante 16 horas en una atmósfera de H_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanoato de etilo (170 mg) como un aceite incoloro.

LC-MS (ESI): m/z = 397,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,15 - 7,10 (m, 1H), 7,06 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 2H), 3,44 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 2,22 - 2,17 (m, 3H), 2,03 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 1,78 - 1,70 (m, 2H), 1,59 - 1,50 (m, 1H), 1,44 - 1,37 (m, 1H), 1,36 - 1,28 (m, 2H), 1,16 (s, 4H), 1,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 4H)

Etapa 6: 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutan-1-ol

A una solución de 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanoato de etilo (7,0 g, 17,62 mmol, 1,0 *equiv.*) en THF (70 ml) se añadió LAH (2,5 M en THF, 14,09 ml, 2,0 *equiv.*). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La solución de reacción se inactivó con sulfato de sodio·10 H_2O, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutan-1-ol (2,5 g) como un aceite amarillo.

Etapa 7: (*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutan-1-ol y (*R*)-4-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutan-1-ol

Los estereoisómeros de 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutan-1-ol se separaron mediante SFC (columna: Daicel Chiralpak AD (250 mm x 30 mm, 10 µm); fase móvil: [CO_2-MeOH (0,1 % $NH_3 \cdot H_2O$)]; % B: 30 %, modo de elución isocrático) para proporcionar (*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutan-1-ol (**Pico 1**) (1,2 g) y (*R*)-4-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutan-1-ol (**Pico 2**) (1,2) g).

Pico 1:

SFC: t_R = 1,751 min

Pico 2:

SFC: t_R = 1,953 min

Etapa 8: (*R*)-4-((1r,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanal

Una solución de $(COCl)_2$ (357,23 mg, 2,81 mmol, 246,36 µl, 2,0 *equiv.*) en DCM (20 ml) se añadió gota a gota a una solución de DMSO (439,81 mg, 5,63 mmol, 439,81 µl, 4,0 *equiv.*) en DCM (20 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. A esta mezcla se le añadió (*R*)-4-

((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutan-1-ol (500 mg, 1,41 mmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (20 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora seguida de la adición de TEA (854,38 mg, 8,44 mmol, 1,18 ml, 6,0 *equiv*.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0,5 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con DCM (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 40 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar (*R*)-4-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanal (350 mg) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 2,33 (dq, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,07 - 2,01 (m, 2H), 1,80 - 1,74 (m, 2H), 1,71 - 1,63 (m, 1H), 1,40 - 1,15 (m, 7H), 1,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 4H).

Etapa 9: 3-(2-(4-((*R*)-4-((1r,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol-5-il)piperidina-2,6-diona

Una mezcla de (*R*)-4-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanal (330 mg, 934,07 µmol, 1 *equiv*.) y 3-(2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol-5-

il)piperidina-2,6-diona (491,51 mg, 1,40 mmol, 1,5 *equiv*. HCl) en DCM (10 ml) se agitó a 25 °C durante 3,5 horas. A esta mezcla se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (593,90 mg, 2,80 mmol, 3,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 70 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 3-(2-(4-((*R*)-4-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol-5-il)piperidina-2,6-diona (350 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 651,2 $[M+H]^+$

Etapa 10: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((3*R*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(2-(4-((*R*)-4-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)benzo[*d*]oxazol-5-il)piperidina-2,6-diona (200 mg, 306,92 µmol, 1 equiv.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (225,60 mg, 368,31 µmol, 1,2 *equiv*.),

cataCXium A Pd G3 (22,35 mg, 30,69 µmol, 0,1 *equiv*.), y KF (53,49 mg, 920,77 µmol, 3 *equiv*.) en dioxano (4 ml) y H_2O (0,4 ml) se desgasificaron y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 70 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((3*R*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (250 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1057,4 $[M+H]^+$

Etapa 11: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((3*R*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((3*R**)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

Una mezcla de 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((3*R*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (250 mg, 236,45 µmol, 1 equiv.) en TFA (2 ml) y DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((3*R*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((3*R**)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-ilbenzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico] (141,05 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1002,5 $[M+H]^+$

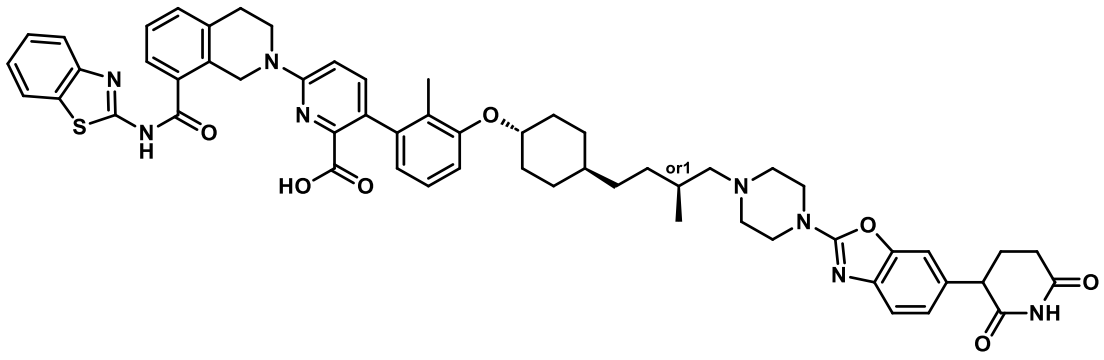
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,93 - 12,77 (m, 1H), 12,68 - 12,41 (m, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 3H), 7,39 - 7,29 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 1H), 6,98 - 6,85 (m, 3H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,21 - 4,15 (m, 1H), 3,93 -

3,85 (m, 3H), 3,59 (s, 4H), 3,02 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,69 - 2,63 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 4H), 2,30 - 2,14 (m, 2H), 2,12 - 2,01 (m, 4H), 1,86 (s, 3H), 1,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 1,70 - 1,57 (m, 1H), 1,48 - 1,15 (m, 7H), 1,11 - 0,99 (m, 3H), 0,96 - 0,78 (m, 3H).

Ejemplo 53: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S**)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

(Compuesto 143b)



Etapa 1: 3-(2-(4-((*S*)-4-((1r,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol-6-il)piperidina-2,6-diona

A una mezcla de (*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanal (250 mg, 707,63 µmol, 1 *equiv*.) y 3-(2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol-6-il)piperidina-2,6-diona (266,92 mg, 849,15 µmol, 1,2 *equiv*. HCl) en DCM (8 ml) se añadió DIPEA (0,1 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. A esta mezcla se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (449,92 mg, 2,12 mmol, 3 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 80 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 3-(2-(4-((*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)benzo[*d*]oxazol-6-il)piperidina-2,6-diona (270 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 651,1 $[M+H]^+$

Etapa 2: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(2-(4-((*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)benzo[*d*]oxazol-6-il)piperidina-2,6-diona (150,00 mg, 230,19 µmol, 1 equiv.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (169,20 mg, 276,23 µmol, 1,2 *equiv*.), cataCXium A Pd G3 (33,53 mg, 46,04 µmol, 0,2 *equiv*.), y KF (40,12 mg, 690,57 µmol, 3 *equiv*.) en THF (5 ml) y H_2O (0,5 ml) se desgasificaron y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 80 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (200 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1057,5 $[M+H]^+$

Etapa 3: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-

il)piperazin-1-il)3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

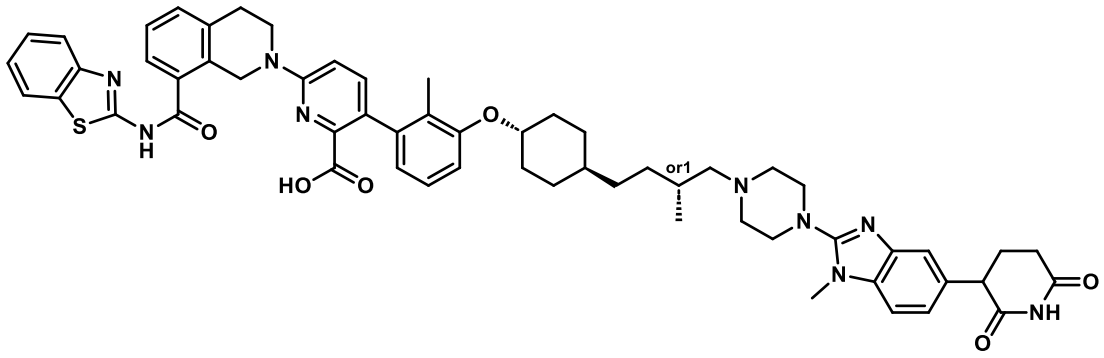
[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S**)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

Una mezcla de 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (200,00 mg, 189,16 µmol, 1 *equiv*.) en TFA (1 ml) y DCM (1 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(6-(2,6-diosopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S**)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico] (99,51 mg) como un sólido blanco

LC-MS (ESI): m/z = 501,2 $[M/2+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,91 - 12,78 (m, 1H), 12,66 - 12,52 (m, 1H), 10,87 - 10,77 (m, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,22 (m, 4H), 7,10 - 6,99 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 8,4, 18,8 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,23 - 4,18 (m, 1H), 3,95 - 3,86 (m, 3H), 3,58 (s, 4H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,38 (d, J = 1,6 Hz, 4H), 2,31 - 2,13 (m, 2H), 2,12 - 1,99 (m, 4H), 1,86 (s, 3H), 1,78 (s, 2H), 1,70 - 1,55 (m, 1H), 1,47 - 1,31 (m, 3H), 1,30 - 1,14 (m, 4H), 1,13 - 0,94 (m, 4H), 0,90 - 0,82 (m, 2H).

Ejemplo 54: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((3*R*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico [Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((3*R**)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)perazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico] (Compuesto 149a)



Etapa 1: 3-(2-(4-((*R*)-4-((1r,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)piperidina-2,6-diona

Una mezcla de 3-(1-metil-2-piperazin-1-il-bencimidazol-5-il)piperidina-2,6-diona (213,13 mg, 651,02 µmol, 1 *equiv*.) y (*R*)-4-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanal (230 mg, 651,02 µmol, 1 *equiv*.) en DCM (8 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 horas bajo una atmósfera de N_2. A esta mezcla se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (413,93 mg, 1,95 mmol, 3 *equiv*.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 60 min en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (45 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 - 100 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 3-(2-

(4-((*R*)-4-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutibutil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)piperidina-2,6-diona (260 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 664,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,80 (s, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 2H), 7,15 - 7,10 (m, 1H), 7,06 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 6,94 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 1H), 3,87 (dd, *J* = 10,8, 4,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,22 (s, 4H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,48 - 2,43 (m, 1H), 2,30 - 2,12 (m, 6H), 2,11 - 2,00 (m, 4H), 1,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 1,64 (dd, *J* = 12,0, 6,4 Hz, 1H), 1,53 - 1,28 (m, 4H), 1,27 - 1,16 (m, 4H), 1,13 - 0,92 (m, 4H), 0,87 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

Etapa 2: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((3*R*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (276,47 mg, 451,35 µmol, 1,2 *equiv*.), 3-(2-(4-((*R*)-4-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-

5-il)piperidina-2,6-diona (250,00 mg, 376,12 µmol, 1 *equiv*.), Ad_2nBuP Pd G_3 (CatAcxium® A Pd G_3) (27,39 mg, 37,61 µmol, 0,1 *equiv*.), y KF (1,5 M, 752,25 µl, 3 *equiv*.) en dioxano (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-10 % DCM/MeOH) para proporcionar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((3*R*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (360 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1070,5 $[M+H]^+$

Etapa 3: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((3*R*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((3*R**)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)perazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

Una mezcla de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((3*R*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (350,00 mg, 327,00 µmol, 1 *equiv*.) en DCM (2 ml) y TFA (2 ml) se desgasifico y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((3*R*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((3*R**)-4-(4-(5-(2,6-ioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico] (108,19 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1014,4 $[M+H]^+$

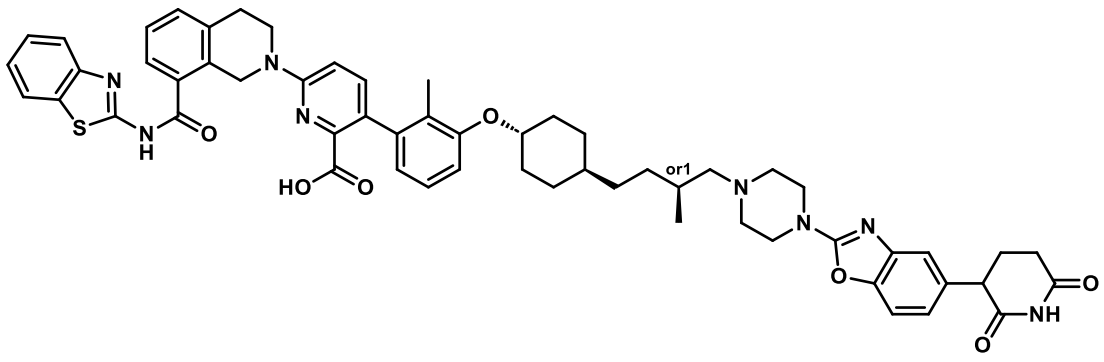
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,04 - 12,59 (m, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 3H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 2H),

7,11 - 7,02 (m, 1H), 6,99 - 6,89 (m, 3H), 6,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,24 - 4,12 (m, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,25 (s, 6H), 3,02 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,67 - 2,55 (m, 4H), 2,33 - 2,15 (m, 3H), 2,11 - 2,04 (m, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,79 (s, 2H), 1,73 - 1,61 (m, 1H), 1,50 - 1,32 (m, 3H), 1,28 - 1,19 (m, 3H), 1,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H)

Ejemplo 55: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S**)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

(Compuesto 144b)



Etapa 1: (*S*)-4-((1r,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanal

Una solución de DMSO (439,81 mg, 5,63 mmol, 439,81 µl, 4 *equiv.*) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota a una solución de cloruro de oxalilo (357,23 mg, 2,81 mmol, 246,36 µl, 2 *equiv.*) en DCM (2 ml) a -70 °C bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a -70 °C durante 30 minutos. Después de lo cual, 3 (*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutan-1-ol (500 mg, 1,41 mmol, 1 *equiv.*) en DCM (2 ml) se añadió gota a gota a -70 °C. La solución se agitó durante 1 hora a -70 °C seguida de la adición de TEA (854,38 mg, 8,44 mmol, 1,18 ml, 6 *equiv.*). La suspensión se agitó a 25 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (10 ml) a 25 °C, se diluyó y se extrajo con DCM (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanal (350 mg) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 2H), 4,28 - 4,16 (m, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,77 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,72 - 1,61 (m,

1H), 1,46 - 1,25 (m, 4H), 1,24 - 1,12 (m, 4H), 1,10 - 1,02 (m, 2H)

Etapa 2: 3-(2-(4-((*S*)-4-((1r,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)benzo[d]oxazol-5-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de (*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanal (200 mg, 566,10 µmol, 1 *equiv.*), 3-(2-piperazin-1-il-1,3-benzoxazol-5-il)piperidina-2,6-diona (297,88 mg, 849,15 µmol, 1,5 *equiv.* HCl) en DCM (5 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (359,94 mg, 1,70 mmol, 3 *equiv.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 70 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(2-(4-((*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)benzo[*d*]oxazol-5-il)piperidina-2,6-diona (200 mg) como un aceite incoloro.

LC-MS (ESI): m/z = 651,3 $[M+H]^+$

Etapa 3: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

A una solución de 3-(2-(4-((*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)benzo[*d*]oxazol-5-il)piperidina-2,6-diona (200 mg, 306,92 µmol, 1 *equiv*.), y 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato (225,60 mg, 368,31 µmol, 1,2 equiv.) en dioxano (5 ml) y H_2O (0,5 ml) se añadió KF (53,49 mg, 920,77 µmol, 3 *equiv*.) y cataCXium A Pd G3 (22,35 mg, 30,69 µmol, 0,1 *equiv*.). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C por 10 horas en N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 90 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (200 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1057,4 $[M+H]^+$

Etapa 4: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

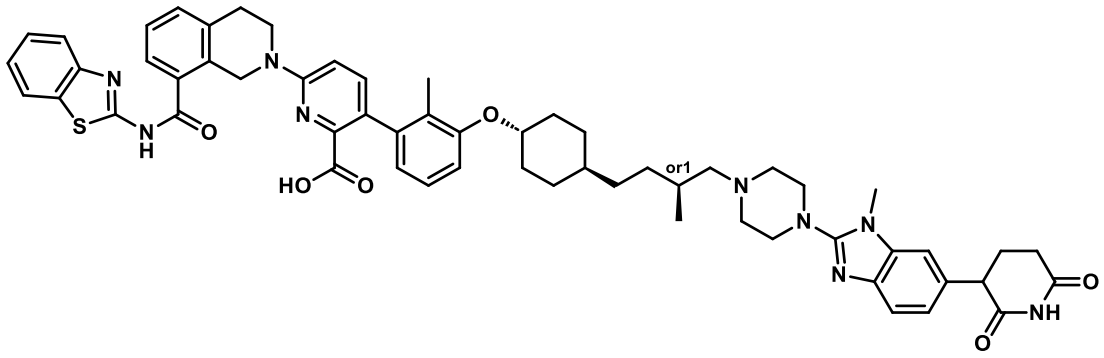
[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S**)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

A una solución de 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (200 mg, 189,16 µmol, 1 *equiv*.) en DCM (2 ml) se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[*d*]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S**)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico] (80,75 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1002,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,95 - 12,76 (m, 1H), 12,68 - 12,46 (m, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 3H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 8,8, 18,4 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,23 - 4,15 (m, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 3H), 3,59 (s, 4H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 2,48 - 2,33 (m, 4H), 2,28 - 2,16 (m, 2H), 2,11 - 2,00 (m, 4H), 1,86 (s, 3H), 1,83 - 1,75 (m, 2H), 1,71 - 1,56 (m, 1H), 1,44 - 1,31 (m, 3H), 1,28 - 1,12 (m, 4H), 1,10 - 1,00 (m, 3H), 0,87 (d, J = 5,6 Hz, 3H)

Ejemplo 56: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico [Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S**)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico] (Compuesto 148b)



Etapa 1: 3-(2-(4-((*S*)-4-((1r,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)piperidina-2,6-diona

Una solución de (*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3--bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanal (200 mg, 566,10 µmol, 1,0 *equiv*.) y 3-(1-metil-2-(piperazin-1-il)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-il)piperidina-2,6-diona (222,40 mg, 679,32 µmol, 1,2 *equiv*.) en DCM (20 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. A esta mezcla se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (479,92 mg, 2,26 mmol, 4,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (100 ml) y se extrajo con DCM (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-(2-(4-((*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)piperidina-2,6-diona (380,0 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 664,1 $[M+H]^+$

Etapa 2: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(2-(4-((*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-il)piperidina-2,6-diona (200,0 mg, 300,9 µmol, 1,0 *equiv.*), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (221,18 mg, 361,08 µmol, 1,2 *equiv.*), KF (52,44 mg, 902,70 µmol, 3,0 *equiv.*), y cataCXium A Pd G3 (43,83 mg, 60,18 µmol, 0,2 *equiv.*) en dioxano (20 ml) y H_2O (2 ml) se desgasificaron y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-

metilfenilo)picolinato de *terc*-butilo (220,0 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 535,9 $[M/2+H]^+$.

Etapa 3: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S**)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

Una mezcla de 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (220,0 mg, 205,54 µmol, 1,0 *equiv*.) en TFA (10 ml) y DCM (10 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-

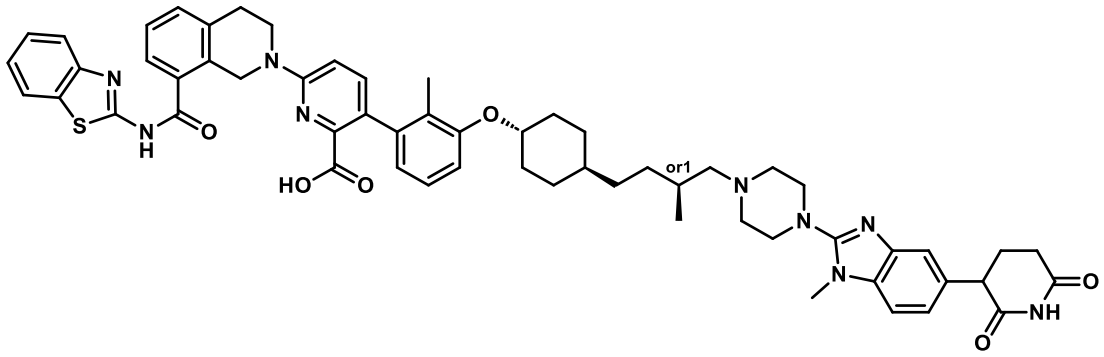
metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S**)-4-(4-(6-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico] (87,41 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1014,5 $[M+H]^-$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,98 - 12,35 (m, 2H), 10,80 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,31 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 1H), 6,98 - 6,89 (m, 3H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,25 - 4,14 (m, 1H), 3,95 - 3,86 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,22 (s, 4H), 3,11 - 3,06 (m, 1H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,70 - 2,62 (m, 2H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 2,12 - 2,03 (m, 4H), 1,86 (s, 3H), 1,83 - 1,76 (m, 2H), 1,69 - 1,62 (m, 1H), 1,52 - 1,30 (m, 4H), 1,27 - 1,22 (m, 2H), 1,19 - 1,14 (m, 2H), 1,13 - 0,98 (m, 4H), 0,91 - 0,86 (m, 3H).

Ejemplo 57: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S**)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico] (Compuesto 149b)



Etapa 1: (*S*)-4-((1r,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanal

A una solución de cloruro de oxalilo (228,63 mg, 1,80 mmol, 157,67 µl, 2 *equiv*.) en DCM (10 ml) se enfrió a -78 °C seguido de la adición de DMSO (281,48 mg, 3,60 mmol, 281,48 µl, 4 *equiv*.) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N2 seguida de la adición de (*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutan-1-ol (320 mg, 900,63 µmol, 1 *equiv*.). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora en una atmósfera de N_2. A esta mezcla se le añadió TEA (546,80 mg, 5,40 mmol, 752,13 µl, 6 *equiv*.) a -78 °C. La

mezcla resultante se calentó a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) a 0 °C, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0~5 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar (*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanal (280 mg) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 2H), 4,30 - 4,16 (m, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,05 - 2,02 (m, 2H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 1H), 1,40 - 1,35 (m, 2H), 1,34 - 1,28 (m, 2H), 1,22 - 1,16 (m, 2H), 1,10 - 1,02 (m, 2H), 1,01 - 0,98 (m, 3H).

Etapa 2: 3-(2-(4-((*S*)-4-((1r,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)piperidina-2,6-diona

Una solución de (*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutanal (250 mg, 707,63 µmol, 1 *equiv*.) y 3-(1-metil-2-piperazin-1-il-benzimidazol-5-il)piperidina-2,6-diona (278,00 mg, 849,15

µmol, 1,2 *equiv*.) en DCM (5 ml) se agitó durante 12 horas seguido de la adición de NaBH(OAc)3 (449,93 mg, 2,12 mmol, 3 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 100 % éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar 3-(2-(4-((*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)piperidina-2,6-diona (290 mg) como un aceite blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 666,1 $[M+H]^+$

Etapa 3: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(2-(4-((*S*)-4-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilbutil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)piperidina-2,6-diona (180 mg, 270,81 µmol, 1 *equiv*.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato (199,06 mg, 324,97 µmol, 1,2 equiv.), Ad_2nBuP Pd G_3 (CatAcxium® A Pd G 3) (39,44 mg, 54,16 µmol, 0,2 *equiv*.), y KF (47,20 mg, 812,43 µmol, 3 *equiv*.) en dioxano (4 ml) y

H_2O (0,4 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~10 % DCM/MeOH) para proporcionar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenilo)picolinato de *terc*-butilo (400 mg, crudo) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1070,4 $[M+H]^+$

Etapa 4: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S**)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

A una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-

(((1*R*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (400 mg, 373,71 µmol, 1 *equiv*.) en DCM (5 ml) se añadió TFA (7,68 g, 67,31 mmol, 5 ml, 180,12 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4*r*)-4-((3*S*)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((3*S**)-4-(4-(5-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piperazin-1-il)-3-metilbutil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico] (213,82) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1014,4 $[M+H]^+$

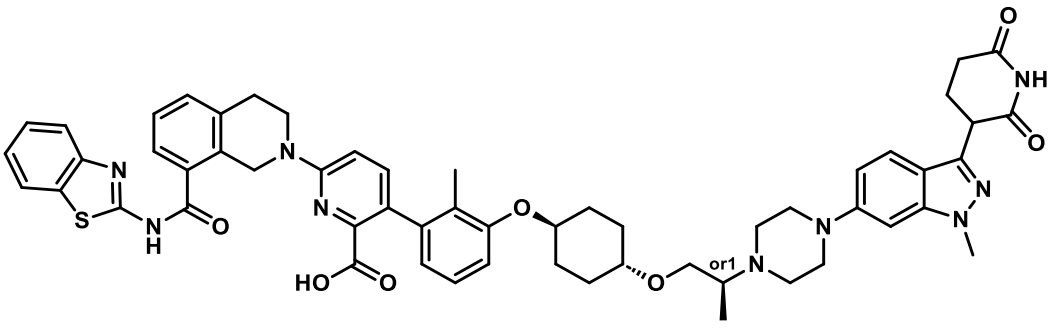
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,96 - 12,47 (m, 2H), 10,79 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 3H), 7,40 - 7,21 (m, 4H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,99 - 6,88 (m, 3H), 6,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,27 - 4,12 (m, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 3H), 3,59 (s,

3H), 3,29 - 3,20 (m, 4H), 3,02 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,73 - 2,59 (m, 3H), 2,49 - 2,42 (m, 4H), 2,30 - 2,15 (m, 2H), 2,12 - 2,03 (m, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,83 - 1,74 (m, 2H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,51 - 1,31 (m, 3H), 1,30 - 1,17 (m, 3H), 1,14 - 0,98 (m, 3H), 0,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 58: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S**)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

(Compuesto 131b)



Etapa 1: 3-(((1*s*,4*r*)-4-((*S*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-

il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil trifluorometanosulfonato

A una mezcla de 3-(((1*s*,4*r*)-4-((*S*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenol (500 mg, 651,08 µmol, 1,0 equiv.) y TEA (197,65 mg, 1,95 mmol, 271,87 µl, 3,0 *equiv*.) en DCM (5 ml), se añadió Tf_2O (275,54 mg, 976,62 µmol, 161,14 µl, 1,5 *equiv*.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 80 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar trifluorometanosulfonato de 3-(((1*s*,4*r*)-4-((*S*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenilo (350 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 900,2 $[M+H]^+$

Etapa 2: 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(4-((*S*)-1-(((1*r*,4*s*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol

Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 3-(((1*s*,4*r*)-4-((*S*)-2-(4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil (350 mg, 388,88

µmol, 1,0 equiv.), bis(pinacolato)diboro (296,26 mg, 1,17 mmol, 3,0 equiv.), Pd(dppf)Cl_2 (56,91 mg, 77,78 µmol, 0,2 equiv.), y KOAc (114,50 mg, 1,17 mmol, 3,0 equiv.) en dioxano (6 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(4-((*S*)-1-(((1*r*,4*s*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol (170 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 878,4 $[M+H]^+$

Etapa 3: 3-(1-metil-6-(4-((*S*)-1-(((1*r*,4*s*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-6-(4-((*S*)-1-(((1*r*,4*s*)-4-(2--metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol (170 mg, 193,64 µmol, 1,0 equiv.) en THF (2 ml) y EtOH (2 ml) se añadió Pd sobre carbono (10 % en peso,

85,00 mg) y $Pd(OH)_2$ sobre carbono (20 % en peso, 85,00 mg). La mezcla se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de H_2. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(1-metil-6-(4-((*S*)-1-(((1*r*,4*s*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il) peridina-2,6-diona (110 mg, crudo) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 700,4 $[M+H]^+$

Etapa 4: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(1-metil-6-(4-((*S*)-1-(((1*r*,4*s*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-2-il)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (110 mg, 157,21 µmol, 1,0 *equiv*.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-bromo-piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (88,90 mg, 157,21 µmol, 1,0 *equiv*.), KF (1,5 M, 314,43 µl, 3,0 equiv.), y cataCXium A Pd G3 (22,90 mg, 31,44 µmol, 0,2 *equiv*.) en dioxano (2 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se

agitó a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2 en un reactor de microondas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (80 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1058,4 $[M+H]^+$

Etapa 5: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S**)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

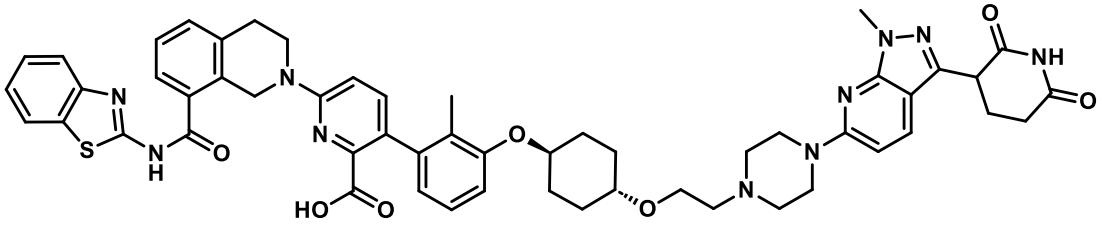
Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-

il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (80 mg, 75,59 µmol, 1,0 *equiv*.) en TFA (1 ml) y DCM (1 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-((2*S*)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-((2*S**)-2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico] (38,12 mg) como un sólido blanquecino.

LC-MS (ESI): m/z = 1002,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,84 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 4H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,10 - 7,04 (m, 1H), 6,97 - 6,89 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 6,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,40 - 4,33 (m, 1H), 4,25 (dd, J = 5,2, 8,8 Hz, 1H), 3,93 - 3,88 (m, 5H), 3,57 - 3,52 (m, 2H), 3,21 - 3,17 (m, 4H), 3,04 - 3,00 (m, 2H), 2,78 - 2,68 (m, 5H), 2,63 - 2,58 (m, 2H), 2,37 - 2,23 (m, 2H), 2,18 - 2,12 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 1,52 - 1,41 (m, 4H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 59: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 168a)



Etapa 1: 3-(6-(4-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona

Una mezcla de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)acetaldehído (150 mg, 458,42 µmol, 1,0 *equiv*.) y 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (180,64 mg, 550,10 µmol, 1,2 *equiv*.) en DCM (3 ml) se agitó a 25 °C durante 2,5 horas seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (291,47 mg, 1,38 mmol, 3,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo)

para proporcionar 3-(6-(4-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (250 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 639,1 $[M+H]^+$

Etapa 2: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (100 mg, 156,35 µmol, 1,0 *equiv*.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (114,93 mg, 187,62 µmol, 1,2 equiv.), Ad_2nBuP Pd G_3 (CatAcxium® A Pd G_3) (22,77 mg, 31,27 µmol, 0,2 equiv.), y KF (27,25 mg, 469,06 µmol, 3,0 *equiv*.) en dioxano (3 ml) y H_2O (0,3 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 10 % de DCM/MeOH) para proporcionar 6-(8-

(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (130 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1045,4 $[M+H]^+$

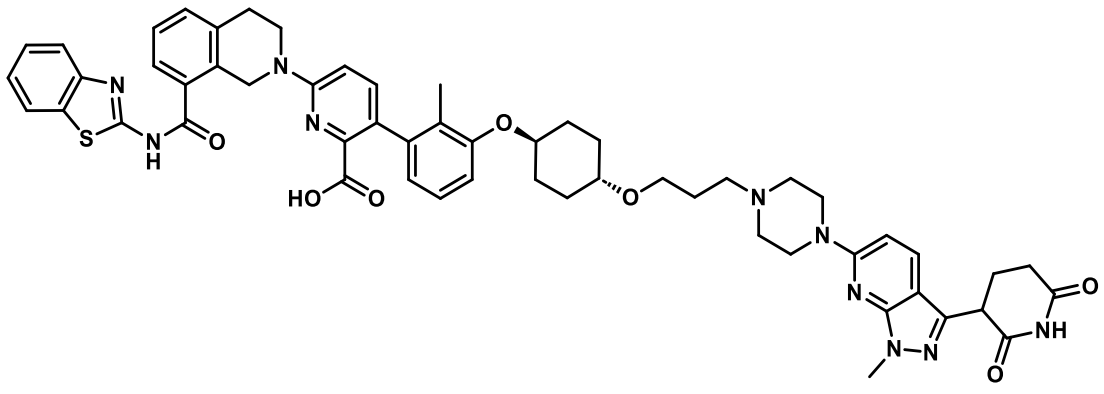
Etapa 3: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-il)-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

Una mezcla de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (130 mg, 124,37 µmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (1,5 ml) y TFA (1,5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (73,49 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 989,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,18 - 12,19 (m, 2H), 10,86 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95 - 7,84 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 3H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 8,8, 16,4 Hz, 2H), 6,88 - 6,70 (m, 1H), 6,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,21 (dd, J = 4,8, 9,6 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,75 - 3,53 (m, 5H), 3,51 - 3,39 (m, 3H), 3,03 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,77 - 2,53 (m, 6H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 2,08 - 1,90 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,56 - 1,39 (m, 4H).

Ejemplo 60: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 169a)



Etapa 1: 3-(6-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona

Una mezcla de 3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propanal (170 mg, 498,18 µmol, 1,0 *equiv*.), 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (196,31 mg, 597,82 µmol, 1,2 *equiv*.) en DCM (3 ml) se agitó a 25 °C durante 2,5 horas seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (316,76 mg, 1,49 mmol, 3,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 70 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(6-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (250 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 653,2 $[M+H]^+$

Etapa 2: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (100 mg, 153,00 µmol, 1,0 *equiv*.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (112,46 mg, 183,60 µmol, 1,2 equiv.), Ad_2nBuP Pd G_3(CatAcxium® A Pd G 3) (22,28 mg, 30,60 µmol, 0,2 *equiv*.), y KF (26,67 mg, 458,99 µmol, 3,0 *equiv*.) en dioxano (3 ml) y H_2O (0,3 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 10 % DCM/MeOH) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (130 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1059,4 $[M+H]^+$

Etapa 3: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-

b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

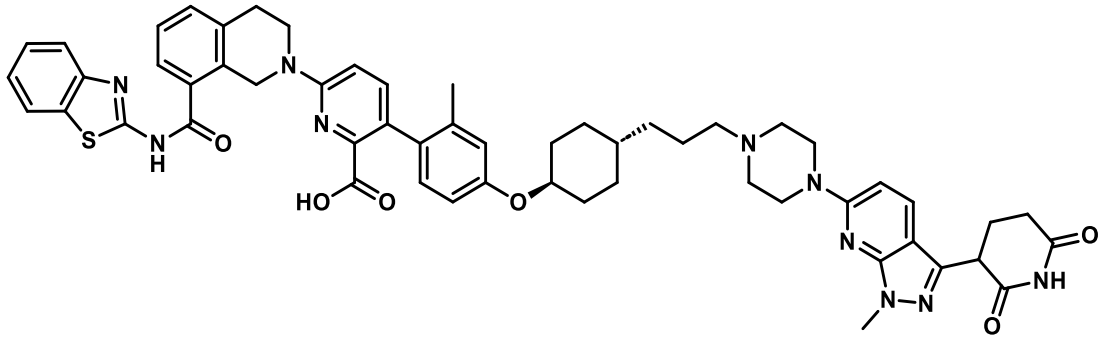
Una mezcla de 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo(130 mg, 122,72 µmol, 1,0 equiv.) en DCM (1,5 ml) y TFA (1,5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (50,12 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1003,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,01 - 12,61 (m, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 3H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 8,8, 15,6 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,21 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,73 - 3,57 (m, 4H),

3,46 (t, *J* = 6,0 Hz, 4H), 3,02 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,68 - 2,54 (m, 6H), 2,31 (dd, *J* = 4,4, 8,8 Hz, 1H), 2,15 (dd, *J* = 5,6, 13,6 Hz, 1H), 2,03 - 1,86 (m, 8H), 1,73 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,53 - 1,38 (m, 4H)

Ejemplo 61: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoilo) 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-(((1s,4 r)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-6-il)piperazin-1-il) propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 160a)



Etapa 1: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

A una mezcla de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-metil-4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-oxopropil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato de *terc*-butilo

(100 mg, 136,82 µmol, 1 *equiv*.), 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (53,91 mg, 164,18 µmol, 1,2 *equiv*.) en DCM (2 ml) se añadió DIPEA (0,1 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. A esta mezcla se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (86,99 mg, 410,45 µmol, 3 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 80 % acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (100 mg) como aceite incoloro.

LC-MS (ESI): m/z = 522,4 $[M/2+H]^+$.

Etapa 2: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

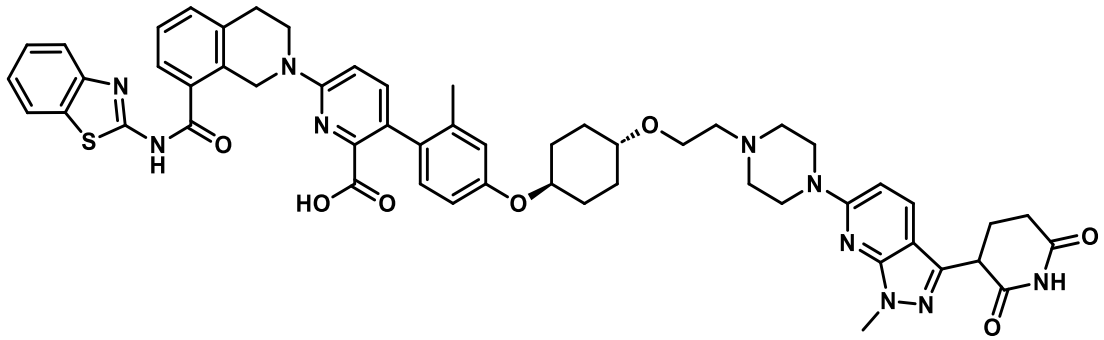
Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-

1*H*-pirazolo[3,4-b]piridina-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (100 mg, 95,85 µmol, 1 *equiv*.) en TFA (0,8 ml) y DCM (0,8 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (62,14 mg) como un sólido rosa.

LC-MS (ESI): m/z = 987,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,09 - 12,22 (m, 1H), 10,93 - 10,80 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 3H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 6,96 - 6,88 (m, 2H), 6,79 - 6,74 (m, 2H), 6,70 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,20 (dd, *J* = 4,8, 9,4 Hz, 2H), 3,91 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,63 (s, 4H), 3,02 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,69 - 2,61 (m, 2H), 2,46 (s, 4H), 2,34 - 2,27 (m, 3H), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 2,06 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,91 - 1,76 (m, 2H), 1,52 - 1,44 (m, 2H), 1,39 - 1,18 (m, 6H), 1,11 - 1,04 (m, 1H).

Ejemplo 62: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 161a)



Etapa 1: 3-(6-(4-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona

A una mezcla de 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (60,21 mg, 183,37 µmol, 1,2 *equiv*.), $NaBH(OAc)_3$ (97,16 mg, 458,42 µmol, 3 *equiv*.) en DCM (1,5 ml) se añadió DIPEA (0,1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. A esta mezcla se le añadió una solución de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)acetaldehído (50 mg, 152,81 µmol, 1 *equiv*.) en DCM (0,5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de

sílice (0 ~ 7 % MeOH/EtOAc) para proporcionar 3-(6-(4-(2-(((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (150 mg) como un aceite incoloro.

LC-MS (ESI): m/z = 641,1 $[M+H]^+$

Etapa 2: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridinina-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-(2-((((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (130 mg, 203,57 µmol, 1 *equiv.*), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (149,64 mg, 244,29 µmol, 1,2 *equiv.*), KF (1,5 M, 407,14 µl, 3 *equiv.*), y cataCXium A Pd G3 (29,65 mg, 40,71 µmol, 0,2 *equiv.*) en dioxano (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 80 % de acetato de

etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (100 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 523,5 $[M/2+H]^+$.

Etapa 3: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

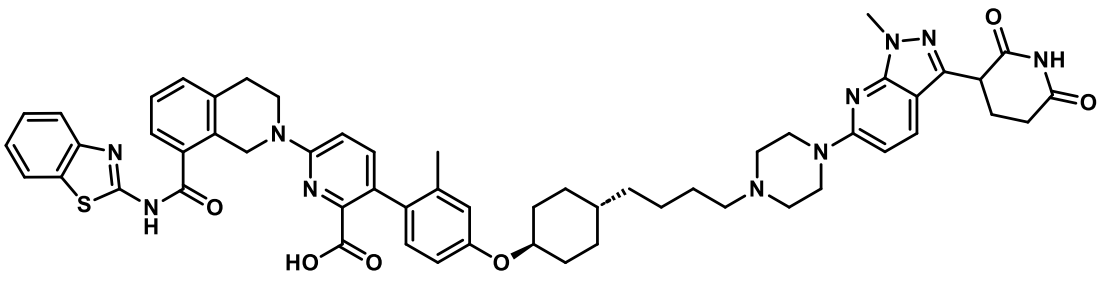
Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6--dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (100 mg, 28 % de pureza, 23,94 µmol, 1 *equiv*.) en TFA (0,5 ml) y DCM (0,5 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-

il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (15,19 mg) como un sólido blanco

LC-MS (ESI): m/z = 989,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,99 - 12,79 (m, 1H), 12,47 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 - 8,01 (m, 1H), 7,95 - 7,83 (m, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 3H), 7,32 (s, 2H), 6,93 (dd, J = 8,8, 17,2 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,74 - 6,69 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,36 - 4,30 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 5,6, 9,6 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,75 - 3,52 (m, 6H), 3,47 - 3,35 (m, 3H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,68 - 2,57 (m, 4H), 2,43 - 2,23 (m, 2H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,01 - 1,91 (m, 4H), 1,55 - 1,32 (m, 5H).

Ejemplo 63: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-(((1 s,4 r)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 162a)



Etapa 1: (1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexano-1-carboxilato de metilo

Una mezcla de 4-bromo-3-metil-fenol (16,55 g, 88,50 mmol, 1 *equiv*.), metilo (1 s 4 s)-4-hidroxiciclohexán-1-carboxilato (14 g, 88,50 mmol, 1 *equiv*.) y 2-(tributil-fosfanilideno) acetonitrilo (23,50 g, 97,35 mmol, 1,1 *equiv*.) en tolueno (200 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 5 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar (1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexan-1-carboxilato de metilo (11 g) como un aceite amarillo.

Etapa 2: ((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)metanol

Una mezcla de (1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexán-1-carboxilato de metilo (11 g, 30,26 mmol, 1 equiv.) en THF (200 ml) se enfrió a 0 °C y se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A esta mezcla se le añadió LAH (2,5 M en THF, 12,10 ml, 1 *equiv*.). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante

la adición de agua (2 ml) y 15 % de solución de NaOH (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se mezcló con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 25 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar ((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)metanol (6,7 g) como un aceite amarillo.

Etapa 3: (1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexan-1-carbaldehído

A una solución de DMSO (3,13 g, 40,11 mmol, 3,13 ml, 4 equiv.) en DCM (100 ml) se añadió $(COCl)_2$ (2,55 g, 20,05 mmol, 1,76 ml, 2 *equiv*.) gota a gota a -70 °C bajo una atmósfera de N_2. La solución se agitó a -70 °C durante 1,5 horas seguido de la adición de ((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)metanol (3 g, 10,03 mmol, 1 *equiv*.) en DCM (5 ml). La solución se agitó a -70 °C durante 1 hora. TEA (6,09 g, 60,16 mmol, 8,37 ml, 6 *equiv*.) se añadió después gota a gota a la misma temperatura. La solución se agitó a -70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar

(1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexano-1-carbaldehído (3 g, crudo) como un aceite amarillo.

Etapa 4: 4-(((1*r*,4*r*)-4-((E)-4-(benciloxi) but-1-en-1-il)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-metilbenceno

A una solución de 3-benciloxipropil(trifenil)fosfonio; Se añadió bromuro (12,40 g, 25,24 mmol, 1,5 *equiv.*) en THF (300 ml) gota a gota LiHMDS (1 M, 33,65 ml, 2,0 *equiv.*) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas seguida de la adición de (1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexano-1-carbaldehído (5 g, 16,82 mmol, 1,0 *equiv.*) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se inactivos mediante la adición de solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 5 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 4-(((1*r*,4*r*)-4-((*E*)-4-(benciloxi)but-1-en-1-il)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-metilbenceno (2 g) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,46 - 7,20 (m, 6H), 6,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 5,46 - 5,20 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,27 - 4,16 (m, 1H),

3,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,35 - 2,30 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,05 - 1,95 (m, 2H), 1,65 - 1,55 (m, 2H), 1,42 - 1,16 (m, 4H).

Etapa 5: 4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-1-ol

A una solución de 4-(((1*r*,4*r*)-4-((*E*)-4-(benciloxi)but-1-en-1-il)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-metilbenceno (1,5 g, 3,49 mmol, 1,0 *equiv*.) en THF (20 ml) se añadió PtO_2 (500 mg, 3,30 mmol, 0,6 *equiv*.) bajo una atmósfera N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó H_2 tres veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de H_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-1-ol (1,5 g, crudo) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,27 - 4,16 (m, 1H), 3,38 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,01 - 1,95 (m, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,41 - 1,35 (m, 2H), 1,32 - 1,25 (m, 4H), 1,21 - 1,16 (m, 3H), 1,07 - 0,97 (m, 2H).

Etapa 6: 4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butanal

A una solución de $(COCl)_2$ (1,12 g, 8,79 mmol, 769,47 µl, 2,0 *equiv.*) en DCM (60 ml) se añadió DMSO (1,37 g, 17,58 mmol, 1,37 ml, 4,0 *equiv.*) en DCM (15 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora seguido de la adición de 4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butan-1-ol (1,5 g, 4,40 mmol, 1,0 *equiv.*) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. A esta mezcla se le añadió TEA (2,67 g, 26,37 mmol, 3,67 ml, 6,0 *equiv.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con DCM (90 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butanal (1,23 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,66 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,74 - 6,67 (m, 1H), 4,27 - 4,13 (m, 1H), 2,41 (dt, J = 1,2, 7,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 1,58 - 1,50 (m, 2H), 1,32 - 1,26 (m, 2H), 1,22 - 1,14 (m, 3H), 1,09 - 0,97 (m, 2H).

Etapa 7: 3-(6-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona

Una mezcla de 4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil) butanal (200 mg, 589,51 µmol, 1,0 *equiv.*) y 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (232,29 mg, 707,41 µmol, 1,2 equiv.) en DCM (10 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (624,70 mg, 2,95 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 85 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(6-(4-(4-(1r,4s)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (200 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 651,4 $[M+H]^+$

Etapa 8: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridinina-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-(4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (150 mg, 230,19 µmol, 1,0 equiv.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-

ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (169,20 mg, 276,23 µmol, 1,2 *equiv*.), cataCXium A Pd G3 (33,53 mg, 46,04 µmol, 0,2 *equiv*.) y KF (1,5 M, 460,38 µl, 3,0 *equiv*.) en dioxano (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 80 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (170 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1057,5 $[M+H]^+$

Etapa 9: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

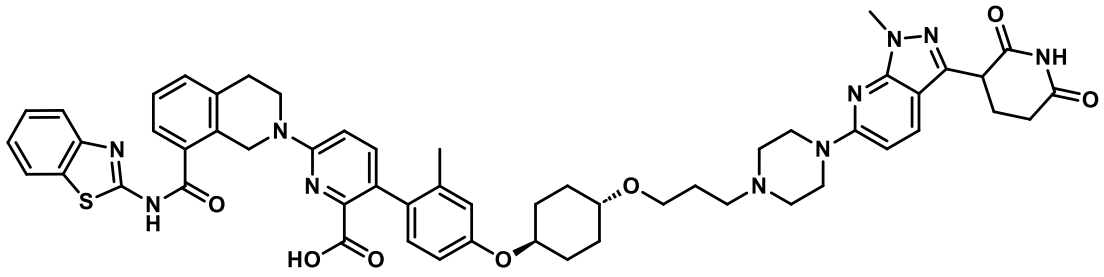
Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-

1*H*-pirazolo[3,4-b]piridinina-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (170 mg, 160,79 µmol, 1,0 *equiv*.) en TFA (2 ml) y DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (107,17 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1001,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,94 - 12,80 (m, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,96 - 7,87 (m, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,88 - 6,80 (m, 1H), 6,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,70 - 4,39 (m, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 2H), 3,94 - 3,87 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,69 - 3,46 (m, 2H), 3,04 - 3,01 (m, 2H), 2,66 - 2,57 (m, 2H), 2,47 - 2,40 (m, 4H), 2,39 - 2,25 (m, 2H), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 2,10 - 2,03 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,71 - 1,40 (m, 3H), 1,37 - 1,20 (m, 8H), 1,11 - 1,00 (m, 2H).

Ejemplo 64: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 163a)



Etapa 1: (((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilano

Una mezcla de (1*s*,4*s*)-4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)ciclohexan-1-ol (3,0 g, 8,46 mmol, 1,0 *equiv*.), 4-bromo-3-metilfenol (1,74 g, 9,31 mmol, 1,1 *equiv*.) y 2-(tributil-fosfanilideno)acetonitrilo (2,65 g, 11,00 mmol, 1,3 *equiv*.) en tolueno (50 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 125 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar (((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilano (5 g) como un aceite amarillo.

Etapa 2: (1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexan-1-ol

Una mezcla de (((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilano (3,0 g, 5,73 mmol, 1,0 *equiv*.) y TBAF (4,49 g, 17,19 mmol, 3,0 *equiv*.) en THF (30 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 40 °C durante 7 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 19 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar (1*r*,4*r*)-4-(4--bromo-3-metilfenoxi)ciclohexan-1-ol (2,5 g) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,40 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 2,8, 6,0 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,00 - 1,93 (m, 2H), 1,84 - 1,77 (m, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 4H).

Etapa 3: 4-(((1*r*,4*r*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-metilbenceno

Una mezcla de (1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexan-1-ol (2,5 g, 8,77 mmol, 1,0 equiv.) y NaH (701,25 mg, 17,53 mmol, 60 % de pureza, 2,0 *equiv*.) en DMF (40 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora seguido de la adición de 3-bromoprop-1-eno (2,12 g, 17,53 mmol, 2,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 11 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución de cloruro de amonio saturado (100 ml) bajo 0 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 5 % acetato de etilo / éter de petróleo) para dar 4-(((1*r*,4*r*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-metilbenceno (2,4 g) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 3,2, 5,6 Hz, 1H), 5,95 - 5,83 (m, 1H), 5,27 - 5,20 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H), 4,39 - 4,30 (m, 1H), 3,98 - 3,93 (m, 2H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,00 - 1,90 (m, 4H), 1,44 - 1,34 (m, 4H).

Etapa 4: 3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propan-1-ol

Una mezcla de 4-(((1*r*,4*r*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-metilbenceno (2,4 g, 7,38 mmol, 1,0 *equiv.*) en THF (30 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A esta solución se le añadió BH_3•THF (1 M, 14,76 ml, 2,0 *equiv.*) lentamente a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. Se añadió NaOH (295,15 mg, 7,38 mmol, 1,0 *equiv.*) a 0 °C seguido de la adición de H_2O_2 (1,67 g, 14,76 mmol, 1,42 ml, 30 % de pureza, 2,0 *equiv.*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de sulfito de sodio (100 ml) a 25 °C, y el pH se ajustó a pH = 5 ~ 6. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 15 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propan-1-ol (1,2 g) como un aceite incoloro.

LC-MS (ESI): m/z = 367,0 $[M+H-24]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 2,8, 5,6 Hz,

1H), 4,39 - 4,29 (m, 2H), 3,49 - 3,40 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,01 - 1,86 (m, 4H), 1,62 - 1,51 (m, 2H), 1,47 - 1,29 (m, 4H).

Etapa 5: 3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propanal

A una solución de $(COCl)_2$ (739,54 mg, 5,83 mmol, 510,03 µl, 2,0 *equiv.*) en DCM (20 ml) se añadió gota a gota a una solución de DMSO (910,50 mg, 11,65 mmol, 910,50 µl, 4,0 *equiv.*) en DCM (2 ml) a -70 °C bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. Después de lo cual, 3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propan-1-ol (1,0 g, 2,91 mmol, 1 *equiv.*) en DCM (2 ml) se añadió gota a gota a -70 °C. La solución se agitó durante 1 hora a -70 °C seguida de la adición de TEA (1,77 g, 17,48 mmol, 2,43 ml, 6,0 *equiv.*). La solución se agitó a -70 °C durante 1 hora bajo atmósfera de N_2. El residuo se diluyó con H_2O (200 ml) y se extrajo con DCM (600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 5 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propanal (700 mg) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,65 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,37 - 4,30 (m, 1H), 3,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,54 -2,51 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,00 - 1,94 (m, 4H), 1,46 - 1,30 (m, 4H).

Etapa 6: 3-(6-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propanal (140 mg, 410,27 µmol, 1,0 equiv.) en DCM (2 ml) se añadió 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (161,66 mg, 492,32 µmol, 1,2 *equiv*.), DIPEA (53,02 mg, 410,27 µmol, 71,46 µl, 1,0 *equiv*.), y $NaBH(OAc)_3$ (260,86 mg, 1,23 mmol, 3,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-(6-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (220 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 654,2 $[M+H]^+$

Etapa 7: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4- b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (200 mg, 305,99 µmol, 1,0 equiv.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (206,18 mg, 336,59 µmol, 1,1 *equiv*.), KF (53,33 mg, 917,98 µmol, 3,0 *equiv*.), Ad_2nBuP Pd G_3 (22,28 mg, 30,60 µmol, 0,1 *equiv*.), y H_2O (0,5 ml) en dioxano (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 13 % DCM/MeOH) para dar 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-

2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (220 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1059,3 $[M+H]^+$

Etapa 8: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6--dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazina-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

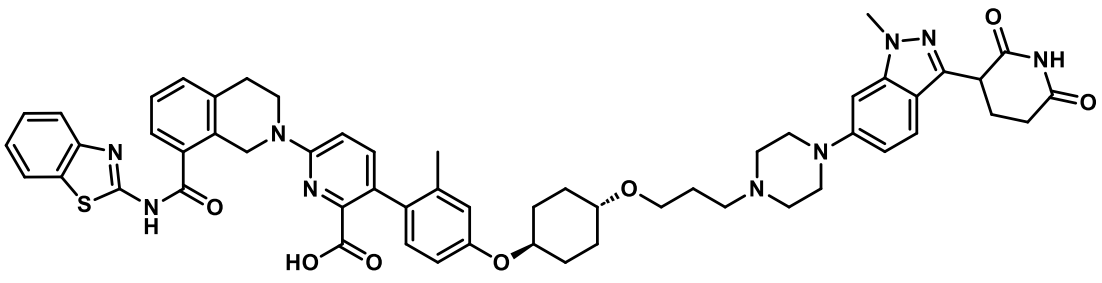
A una solución de 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (220 mg, 207,69 µmol, 1,0 *equiv*.) en TFA (4 ml) se añadió DCM (2 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-

metilfenil)picolínico (65,19 mg) como un sólido blanquecino.

LC-MS (ESI): m/z = 1002,6 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =12,97 - 12,71 (m, 1H), 12,70 - 12,24 (m, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,52 -7,43 (m, 4H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 6,98 - 6,87 (m, 4H), 6,85 (d, J = 2,0 Hz 1H), 6,73 - 6,71 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,38 - 4,32 (m, 1H), 4,25 (q, J = 5,2 Hz, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 5H), 3,47 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,26 - 3,21 (m, 3H), 3,17 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H) 2,63 - 2,57 (m, 4H), 2,48 - 2,43 (m, 2H), 2,36 - 2,24 (m, 2H), 2,18 - 2,12 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 4H), 1,74 - 1,66 (m, 2H), 1,47 - 1,33 (m, 4H).

Ejemplo 65: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 164a)



Etapa 1: 3-(6-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propanal (200 mg, 586,10 µmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (2 ml) se añadió 3-(1-metil-6-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (230,25 mg, 703,32 µmol, 1,2 *equiv*.), DIPEA (75,75 mg, 586,10 µmol, 102,09 µl, 1,0 *equiv*.), y $NaBH(OAc)_3$ (372,65 mg, 1,76 mmol, 3,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-(6-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (350 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 654,2 $[M+H]^+$

Etapa 2: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-

il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (330 mg, 505,65 µmol, 1,0 equiv.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxilato de *terc*-butilo (340,71 mg, 556,22 µmol, 1,1 *equiv*.), KF (88,13 mg, 1,52 mmol, 3,0 *equiv*.), Ad_2nBuP Pd G_3 (36,83 mg, 50,57 µmol, 0,1 *equiv*.), y H_2O (0,5 ml) en dioxano (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 15 % DCM/MeOH) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenilo)picolinato de *terc*-butilo (400 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1058,4 $[M+H]^+$

Etapa 3: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

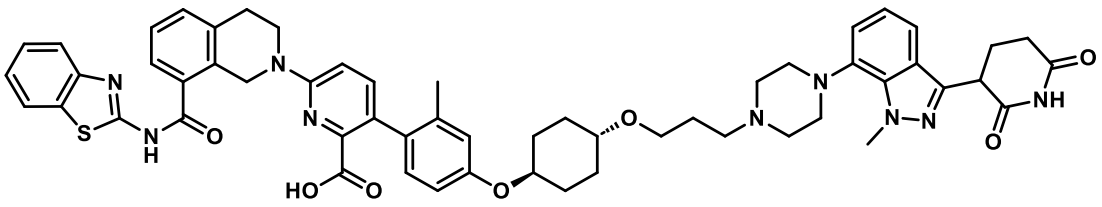
A una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (200 mg, 188,98 µmol, 1,0 *equiv*.) en TFA (4 ml) se añadió DCM (2 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (60,78 mg) como un sólido blanquecino.

LC-MS (ESI): m/z = 1002,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,91 - 12,88 (m, 1H), 12,87 - 12,42 (m, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 4H), 7,37 -7,35 (m, 2H), 6,97 - 6,86

(m, 4H), 6,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,75 - 6,69 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,44 - 4,34 (m, 1H), 4,26 (dd, *J* = 5,2, 9,2 Hz, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 1H), 3,93 - 3,88 (m, 5H), 3,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,30 - 3,22 (m, 3H), 3,17 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 3,02 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,68 - 2,57 (m, 4H), 2,49 - 2,47 (m, 2H), 2,39 - 2,23 (m, 2H), 2,15 -2,08 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,00 - 1,96 (m, 4H), 1,74 (s, 2H), 1,47 - 1,35 (m, 4H).

Ejemplo 66: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 170a)



Etapa 1: 3-(7-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

A una solución de 3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propanal (120 mg, 351,66 µmol, 1,0 *equiv*.) y 3-(1-metil-7-piperazin-1-il-indazol-3-

il)piperidina-2,6-diona (138,15 mg, 421,99 µmol, 1,2 *equiv*.) en DCM (3 ml) se añadió DIPEA (45,45 mg, 351,66 µmol, 61,25 µl, 1,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (223,59 mg, 1,05 mmol, 3,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-(7-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (200 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 652,2 $[M+H]^+$

Etapa 2: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(7-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (180 mg, 275,81 µmol, 1,0 equiv.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (202,74 mg, 330,97 µmol, 1,2 *equiv*.), Ad_2nBuP Pd G_3 (40,17 mg, 55,16 µmol, 0,2 *equiv*.), y KF (48,07 mg, 827,43 µmol, 3,0 *equiv*.) en dioxano (4 ml) y H 2 O (0,4 ml) se desgasificaron y se purgaron con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 10 % MeOH/DCM) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenilo)picolinato de terc-butilo (230 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1058,5 $[M+H]^+$

Etapa 3: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

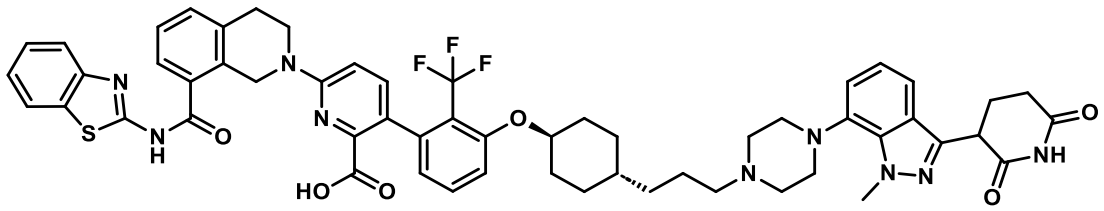
A una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (230 mg, 217,33 µmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (2 ml) y TFA (2 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (72,46 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1002,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,03 - 12,69 (m, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 3H), 7,41 - 7,31 (m, 3H), 7,06 - 6,99 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 8,8, 17,2 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,33 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 2H), 4,24 (s, 3H), 4,11 - 4,05 (m, 1H), 3,91 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,28 - 3,21 (m, 2H), 3,17 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,97 - 2,77 (m, 3H), 2,67 - 2,60 (m, 2H), 2,37 - 2,28 (m, 2H), 2,20 -

2,13 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 7H), 1,76 - 1,66 (m, 2H), 1,48 - 1,34 (m, 4H).

Ejemplo 67: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (Compuesto 165a)



Etapa 1: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-oxopropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-((1r,4r)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)propanal (500 mg, 1,32 mmol, 1,0 *equiv.*), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato (969,19 mg, 1,58 mmol, 1,2 equiv.), KF (229,82 mg, 3,96 mmol, 3,0 equiv.), y Ad_2nBuP Pd G_3 (192,05 mg, 263,71 µmol, 0,2 equiv.) en dioxano (10 ml) y H_2O (1 ml) se

desgasificaron y se purgaron con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0~ 32 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-oxopropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (400 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 785,3 $[M+H]^+$

Etapa 2: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-oxopropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (170 mg, 216,59 µmol, 1,0 equiv.) y 3-(1-metil-7-piperazin-1-il-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (85,09 mg, 259,91 µmol, 1,2 equiv.) en DCM (5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (183,62 mg, 866,37 µmol, 4,0 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La

mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (90 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (0,3 g, crudo) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1096,5 $[M+H]^+$

Etapa 3: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

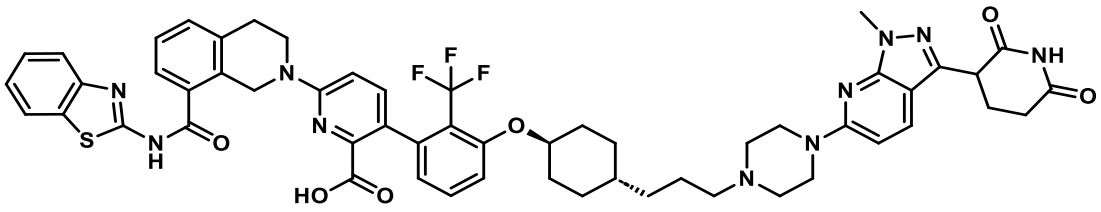
Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (0,3 g, 273,66 µmol, 1,0 *equiv*.) en TFA (1,5 ml) y DCM (1,5 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se

purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (57,73 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 520,9 $[M/2+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,03 - 12,74 (m, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 3H), 7,42 - 7,34 (m, 4H), 7,26 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,04 - 4,93 (m, 2H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 4,34 (dd, *J* = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,93 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,48 - 3,47 (m, 2H), 3,16 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,03 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,92 - 2,84 (m, 2H), 2,64 - 2,60 (m, 2H), 2,35 - 2,30 (m, 2H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 2,11 - 2,05 (m, 2H), 1,80 (dd, *J* = 6,0, 11,2 Hz, 2H), 1,50 (td, *J* = 1,6, 4,0 Hz, 2H), 1,43 - 1,19 (m, 7H), 1,14 - 1,05 (m, 2H).

Ejemplo 68: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazinin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (Compuesto 166a)



Etapa 1: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

A una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-oxopropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (170 mg, 216,59 µmol, 1,0 *equiv*.) y 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (85,35 mg, 259,91 µmol, 1,2 *equiv*.) en DCM (5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. A esta mezcla se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (183,62 mg, 866,37 µmol, 4,0 *equiv*.). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (90 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-

ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin--2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (0,3 g, crudo) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1097,4 $[M+H]^+$

Etapa 2: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

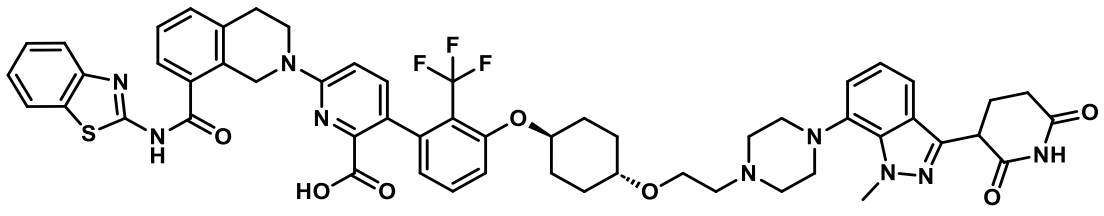
Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (0,3 g, 273,41 µmol, 1,0 *equiv*.) en TFA (1,5 ml) y DCM (1,5 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-

il)propil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (77,79 mg) como un sólido blanco

LC-MS (ESI): m/z =521,4 $[M/2 + H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,00 - 12,71 (m, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 3H), 7,42 - 7,33 (m, 3H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,05 - 4,92 (m, 2H), 4,50 - 4,36 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,68 - 3,59 (m, 2H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,69 - 2,56 (m, 4H), 2,43 - 2,23 (m, 4H), 2,21 - 2,02 (m, 4H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 1,64 - 1,42 (m, 3H), 1,41 - 1,18 (m, 6H), 1,13 - 1,03 (m, 2H).

Ejemplo 69: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (Compuesto 171a)



Etapa 1: (1s,4s)-4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)ciclohexan-1-ol

Una mezcla de (1*s*,4*s*)-ciclohexano-1,4-diol (7,5 g, 64,57 mmol, 1,0 *equiv*.), imidazol (4,40 g, 64,57 mmol, 1,0 *equiv*.), DCM (150 ml) y *terc*-butilclorodifenilsilano (17,75 g, 64,57 mmol, 16,52 ml, 1,0 *equiv*.) en DMF (75 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 hora en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se diluyó con H_2O (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (600 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 5 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar (1*s*,4*s*)-4-(*terc*-butildifenilsilil)oxi)ciclohexan-1-ol (18,0 g) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,61 - 7,59 (m, 4H), 7,45 - 7,39 (m, 6H), 4,44 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,79 - 3,78 (m, 1H), 3,44 (dt, J = 3,6, 7,7 Hz, 1H), 1,65 - 1,59 (m, 4H), 1,47 - 1,39 (m, 2H), 1,38 - 1,33 (m, 2H), 1,02 (s, 9H).

Etapa 2: (((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)(terc-butil)difenilsilano

Una mezcla de (1*s*,4*s*)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)ciclohexan-1-ol (7,5 g, 21,15 mmol, 1,0 *equiv*.), 3-bromo-2-(trifluorometil)fenol (5,61 g, 23,27 mmol, 1,1 *equiv*.), y 2-(tributil-fosfanilideno)acetonitrilo (6,64 g, 27,50 mmol, 1,3 *equiv*.) en tolueno (100 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=0/1 a 10/1) para dar (((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilano (7,4 g) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,61 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 4H), 7,47 - 7,45 (m, 7H), 7,44 - 7,43 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 2,01 - 1,98 (m, 2H), 1,73 - 1,69 (m, 2H), 1,49 - 1,45 (m, 4H), 1,02 (s, 9H).

Etapa 3: (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexan-1-ol

A una solución de (((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilano (7,4 g, 12,81 mmol, 1,0 *equiv*.) en THF

(75 ml) se añadió TBAF (1 M, 128,13 ml, 10,0 *equiv.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se diluyó con H_2O (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1000 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0~28 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexan-1-ol (4,2 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 4,58 - 4,53 (m, 2H), 3,58 (dt, *J* = 4,0, 8,4 Hz, 1H), 1,99 - 1,96 (m, 2H), 1,80 - 1,77 (m, 2H), 1,47 - 1,41 (m, 2H), 1,36 - 1,33 (m, 2H).

Etapa 4: 1-(((1*r*,4*r*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-(trifluorometil)benceno

Una mezcla de (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexan-1-ol (4,2 g, 12,38 mmol, 1,0 *equiv.*) y NaH (990,62 mg, 24,77 mmol, 60 % de pureza, 2,0 equiv.) en DMF (40 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora seguido de la adición de 3-bromoprop-1-eno (3,00 g, 24,77 mmol, 2,0 *equiv.*) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 60 °C

durante 11 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución de cloruro de amonio saturado (200 ml) bajo 0 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 10 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 1-(((1*r*,4*r*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-(trifluorometil)benceno (2 g) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,48 - 7,44 (m, 1H), 7,37 - 7,34 (m, 2H), 5,89 (td, *J* = 5,2, 10,4, 17,2 Hz, 1H), 5,25 (qd, *J* = 2,0, 17,2 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 2,0, 10,4 Hz, 1H), 4,63 (td, *J* = 3,6, 7,2 Hz, 1H), 3,96 (td, *J* = 1,6, 5,2 Hz, 2H), 3,44 (td, *J* = 3,6, 7,6 Hz, 1H), 2,01 - 1,93 (m, 2H), 1,91 - 1,83 (m, 2H), 1,55 - 1,40 (m, 4H).

Etapa 5: 2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)acetaldehído

Una solución de 1-(((1*r*,4*r*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-(trifluorometil)benceno (320 mg, 843,86 µmol, 1,0 *equiv.*) en DCM (10 ml) se agitó bajo O_3 (15 psi) a -75 °C durante 0,5 horas seguido de la adición de Me_2S (262,16 mg, 4,22 mmol, 309,88 µl, 5,0 *equiv.*). La mezcla se agitó a

25 °C durante 15,5 horas. La mezcla se diluyó con una solución de NaOCl (30 ml), se extrajo con DCM (30 ml), se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 1/1) para dar 2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)acetaldehído (290 mg) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,60 (s, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,64 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,50 - 3,44 (m, 1H), 2,02 - 1,84 (m, 4H), 1,56 - 1,42 (m, 4H).

Etapa 6: 3-(7-(4-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

Una solución de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)acetaldehído (150 mg, 393,51 µmol, 1,0 *equiv*.) y 3-(1-metil-7-piperazin-1-il-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (141,71 mg, 432,86 µmol, 1,2 *equiv*.) en DCM (3 ml) se agitó a 25 °C durante 50 min seguido de la adición de triacetoxiboranuida sódica (417,00 mg, 1,97 mmol, 5,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 ℃ durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), se

secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-(7-(4-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (200 mg, crudo) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 694,1 $[M+H]^+$

Etapa 7: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(7-(4-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (190 mg, 274,34 µmol, 1,0 *equiv*.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato (184,85 mg, 301,78 µmol, 1,1 *equiv*.), Ad_2nBuP Pd G_3 (19,98 mg, 27,43 µmol, 0,1 *equiv*.), y KF (47,82 mg, 823,03 µmol, 3,0 *equiv*.) en dioxano (0,5 ml) y H_2O (0,05 ml) se desgasificaron y se purgaron con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía

ultrarrápida sobre gel de sílice (0~ 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1 r, 4 r)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de terc-butilo (90 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 550,0 $[M/2+H]^+$.

Etapa 8: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

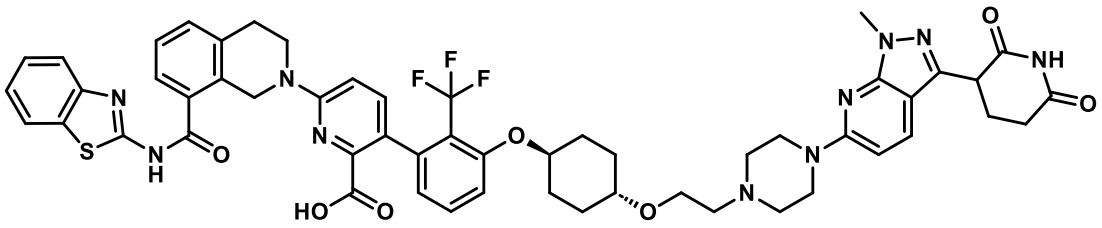
Una solución de 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-((((1 r,4 r)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (90 mg, 60,22 µmol, 1,0 *equiv.*) en DCM (1 ml) y TFA (1 ml) se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-

il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (44,15 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1042,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,90 - 12,84 (m, 1H), 12,60 - 12,29 (m, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 4H), 7,41 - 7,33 (m, 3H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 4,67 - 4,60 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 4,8, 9,6 Hz, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,69 - 3,57 (m, 2H), 3,53 - 3,43 (m, 3H), 3,19 - 3,09 (m, 2H), 3,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,97 - 2,78 (m, 2H), 2,69 - 2,57 (m, 4H), 2,39 - 2,29 (m, 2H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 2,09 - 1,86 (m, 5H), 1,60 - 1,49 (m, 4H).

Ejemplo 70: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-il)-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (Compuesto 172a)



Etapa 1: 3-(6-(4-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona

Una solución de 2-(((1r,4r)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)acetaldehído (150 mg, 393,51 µmol, 1,0 equiv.*)* y 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (155,06 mg, 472,21 µmol, 1,2 *equiv.)* en DCM (5 ml) se agitó durante 0,5 horas seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (250,20 mg, 1,18 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con DCM (90 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 3-(6-(4-(2-(((1r,4r)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (250 mg, crudo) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 695,2 $[M+H]^+$

Etapa 2: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (250 mg, 360,46 µmol, 1,0 *equiv.*), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (264,96 mg, 432,56 µmol, 1,2 equiv.), Ad_2nBuP Pd G_3 (CatAcxium® A Pd G_3) (26,25 mg, 36,05 µmol, 0,1 equiv.), y KF (62,83 mg, 1,08 mmol, 3,0 *equiv.*) en dioxano (2 ml) y H_2O (0,2 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 10 % DCM/ MeOH) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-

(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (300 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1099,4 $[M+H]^+$

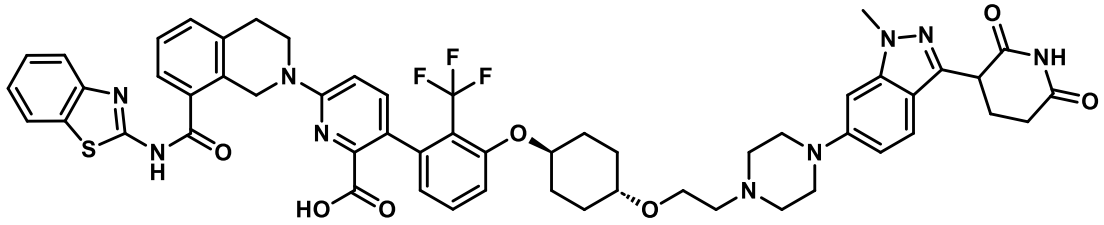
Etapa 3: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridinin -6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de terc-butilo (300 mg, 163,75 µmol, 1,0 equiv.) en TFA (2 ml) y DCM (1 ml) se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il) Ácido -1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (59,00 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 522,4 $[M/2+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,88 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,09 - 7,99 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 3H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 8,4, 15,2 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,34 - 5,17 (m, 2H), 4,94 - 4,85 (m, 1H), 4,32 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 4,04 - 3,95 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 3,07 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,73 - 2,55 (m, 3H), 2,47 - 2,42 (m, 4H), 2,40 -2,27 (m, 2H), 2,21 - 2,14 m, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 1,73 - 1,64 (m, 4H).

Ejemplo 71: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (Compuesto 173a)



Etapa 1: 3-(6-(4-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

Una solución de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)acetaldehído (200 mg, 524,68 µmol, 1,0 *equiv*.) y 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (188,95 mg, 577,15 µmol, 1,1 *equiv*.) en DCM (5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (444,80 mg, 2,10 mmol, 4,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con DCM (90 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-(6-(4-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (350 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 694,2 $[M+H]^+$

Etapa 2: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (350 mg, 394,19 µmol, 1,0 *equiv*.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-

ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (265,60 mg, 433,61 µmol, 1,1 *equiv*.), Ad_2nBuP Pd G_3 (CatAcxium® A Pd G_3) (28,71 mg, 39,42 µmol, 0,1 equiv.), y KF (68,70 mg, 1,18 mmol, 3,0 equiv.) en dioxano (5 ml) y H_2O (0,5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 100 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (270 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1098,4 $[M+H]^+$

Etapa 3: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

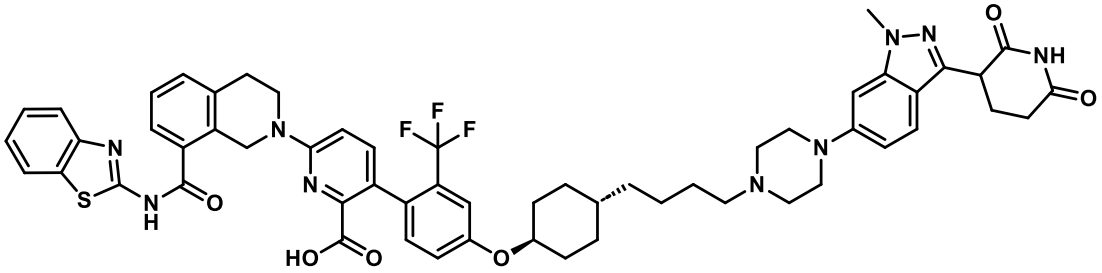
A de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-

(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazinazinato-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (270 mg, 245,85 µmol, 1,0 equiv.) en TFA (2 ml) y DCM (1 ml) se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (76,23 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1042,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,98 - 12,75 (m, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 4H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,65 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,99 (dd, *J* = 17,6, 28,0 Hz, 2H), 4,62 (s, 1H), 4,26 (dd, *J* = 4,8, 9,2 Hz, 1H), 3,93 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,48 - 3,41 (m, 3H), 3,22 - 3,09 (m, 4H), 3,02 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,74 - 2,56 (m, 6H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 2,20 - 2,14 (m, 1H), 2,00 - 1,87 (m, 4H), 1,57 - 1,45 (m, 4H).

Ejemplo 72: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclolohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (Compuesto 167a)



Etapa 1: (1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexan-1-carbaldehído

A una solución de $(COCl)_2$ (2,16 g, 16,99 mmol, 1,49 ml, 2,0 *equiv.*) en DCM (100 ml) se añadió gota a gota DMSO (2,65 g, 33,98 mmol, 2,65 ml, 4,0 *equiv.*) a -70 °C bajo una atmósfera N_2. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora seguida de la adición de ((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)metanol (3,0 g, 8,49 mmol, 1,0 *equiv.*) en DCM (10 ml) a -70 °C. La solución se agitó durante 1 hora a -70 °C. A esta mezcla se le añadió TEA (5,16 g, 50,97 mmol, 7,09 ml, 6,0 *equiv.*). La solución resultante se agitó a 25 °C durante 0,5 horas en atmósfera de N_2. El residuo se diluyó mediante agua (100 ml) y se

extrajo mediante DCM (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar (1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexán-1-carbaldehído (3,0 g, crudo) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,62 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,47 - 4,43 (m, 1H), 2,39 - 2,35 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 4H), 1,48 - 1,34 (m, 4H)

Etapa 2: 4-(((1*r*,4*r*)-4-((*E*)-4-(benciloxi)but-1-en-1-il)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-(trifluorometil)benceno

A una solución de 3-benciloxipropil(trifenil)fosfonio;bromuro (5,04 g, 10,25 mmol, 1,2 *equiv.*) en THF (50 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A esta mezcla se le añadió LiHMDS (1 M, 17,09 ml, 2,0 equiv.) a -20 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas seguidas de la adición de (1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexan-1-carbaldehído (3,0 g, 8,54 mmol, 1,0 *equiv.*) a -20 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 13 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución de cloruro de amonio saturado (50 ml) bajo 0 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0~ 5 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 4-(((1*r*,4*r*)-4-((*E*)-4-(benciloxi)but-1-en-1-il)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-(trifluorometil)benceno (2,5 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 7H), 5,36 - 5,30 (m, 1H), 5,27 - 5,22 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 3,43 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,35 - 2,29 (m, 3H), 2,06 - 1,99 (m, 2H), 1,63 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,44 - 1,35 (m, 2H), 1,30 - 1,21 (m, 2H).

Etapa 3: 4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(benciloxi)butil)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-(trifluorometil)benceno

Una mezcla de 4-(((1r,4r)-4-((E)-4-(benciloxi)but-1-en-1-il)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-(trifluorometil)benceno (1,5 g, 3,10 mmol, 1,0 equiv.) en EtOAc (30 ml) se añadió Rh/Al_2O_3 (750 mg, 364,41 µmol, 5 % de pureza), se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas en una atmósfera de H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-

(benciloxi)butil)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-(trifluorometil)benceno (1,5 g) como un aceite amarillo.

Etapa 4: 4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-1-ol

Una mezcla de 4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(benciloxi)butil)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-(trifluorometil)benceno (1,5 g, 3,09 mmol, 1,0 *equiv.*) en DCM (30 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A esta mezcla se le añadió TMSI (1,86 g, 9,27 mmol, 1,26 ml, 3,0 *equiv.*) a 0 °C. La mezcla se agitó 25 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM(200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 15 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-1-ol (950 mg) como un sólido amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,17 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz 1H), 4,40 - 4,34 (m, 1H), 4,31 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 2H), 2,04 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,42 - 1,17 (m, 9H), 1,11 - 0,99 (m, 2H).

Etapa 5: 4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butanal

A una solución de DMSO (751,18 mg, 9,61 mmol, 751,18 µl, 4,0 *equiv*.) en DCM (100 ml) se añadió gota a gota a una solución de $(COCl)_2$ (610,14 mg, 4,81 mmol, 420,78 µl, 2,0 *equiv*.) a -70 °C durante 10 minutos bajo una atmósfera N_2. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. Después de lo cual 4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-1-ol (950 mg, 2,40 mmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota a -70 °C durante 20 minutos. La solución se agitó durante 1 hora a -70 °C seguido de la adición de TEA (1,46 g, 14,42 mmol, 2,01 ml, 6,0 equiv.). La suspensión se agitó a -70 °C durante 0,5 h en atmósfera de N_2. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butanal (700 mg) como un aceite amarillo.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,67 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,19 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 2,45 - 2,40 (m, 2H), 2,04 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,77 (d, J

= 11,6 Hz, 2H), 1,60 - 1,51 (m, 2H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 1,27 - 1,15 (m, 3H), 1,12 - 1,01 (m, 2H).

Etapa 6: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-((((1 s,4 r)-4-(4-oxobutil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-((1*r*,4*s*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butanal (300 mg, 762,90 µmol, 1,0 equiv.), 6- [8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (560,77 mg, 915,48 µmol, 1,2 equiv.), KF (132,97 mg, 2,29 mmol, 3,0 *equiv*.), H_2O (0,5 ml), y Ad_2nBuP Pd G_3 (111,12 mg, 152,58 µmol, 0,2 *equiv*.) en dioxano (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0~ 60 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-oxobutil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (170 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 707,3 $[M+H]^+$

Etapa 7: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-oxobutil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato (170 mg, 212,79 µmol, 1,0 *equiv*.) y 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (92,91 mg, 255,35 µmol, 1,2 equiv., HCl) en DCM (20 ml) se agitó a 25 °C durante 15 min, seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (180,40 mg, 851,16 µmol, 4,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 ℃ durante 30 minutos. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (250 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1110,5 $[M+H]^+$

Etapa 8: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

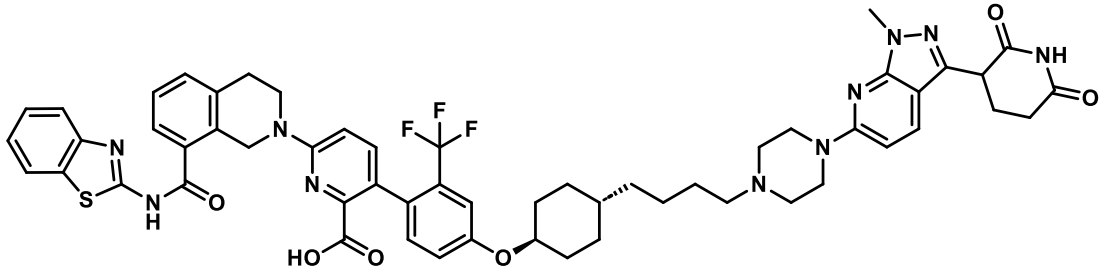
A una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (250 mg, 157,62 µmol, 1,0 equiv.) en DCM (1 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (58,28 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1054,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,90 - 12,70 (m, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 - 7,44 (m, 3H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,21 - 7,12

(m, 3H), 6,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,06 - 4,93 (m, 2H), 4,40 - 4,32 (m, 1H), 4,26 (dd, *J* = 4,8, 9,2 Hz 1H), 3,94 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,27 - 3,24 (m, 2H), 3,03 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,89 - 2,56 (m, 7H), 2,41 - 2,20 (m, 2H), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 2,11 - 2,02 (m, 2H), 1,79 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 1,52 (s, 2H), 1,47 - 1,13 (m, 9H), 1,13 - 1,01 (m, 2H).

Ejemplo 73: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin -1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (Compuesto 174a)



Etapa 1: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridinina-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-oxobutil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (150 mg, 187,76 µmol, 1,0 equiv.), 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (73,98 mg, 225,31 µmol, 1,2 *equiv*.), y DIPEA (24,27 mg, 187,76 µmol, 32,70 µl, 1,0 *equiv*.) en DCM (2 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (119,38 mg, 563,27 µmol, 3,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (200 mg, crudo) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1111,5 $[M+H]^+$

Etapa 2: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-

b]piridin-6-il)piperazina-il-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

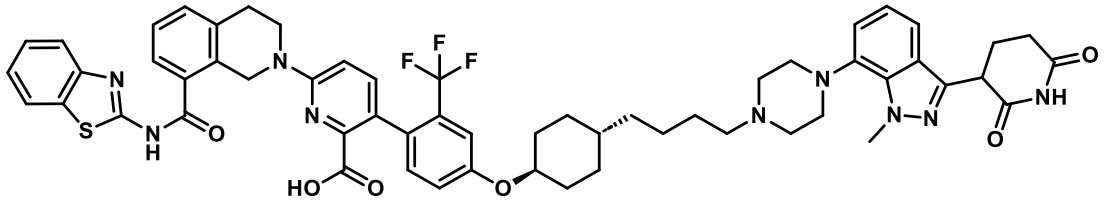
Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (200 mg, 179,97 µmol, 1,0 equiv.) en DCM (1 ml) y TFA (2 ml) se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (63,45 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 528,4 $[M/2+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,01 - 12,64 (m, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 3H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,23 - 7,10 (m, 3H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,09 - 4,91 (m, 2H), 4,43 - 4,32 (m, 1H), 4,20 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 4,14 – 4,03 (m, 1H), 3,94 (t, J =

6,0 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,75 - 3,44 (m, 4H), 3,16 (s, 2H), 3,03 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,68 - 2,53 (m, 4H), 2,36 - 2,26 (m, 2H), 2,20 - 2,12 (m, 1H), 2,11 - 2,03 (m, 2H), 1,79 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 1,53 - 1,43 (m, 2H), 1,40 - 1,20 (m, 7H), 1,14 - 0,97 (m, 2H).

Ejemplo 74: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclolohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (Compuesto 175a)



Etapa 1: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una solución de 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-oxobutil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (67,61 mg,

206,53 µmol, 1,1 *equiv*.) y 3-(1-metil-7-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (1,5 equiv.) en DCM (2 ml) a 25 °C se agitó durante 11 horas seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (198,97 mg, 938,78 µmol, 5,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato *terc*-butilo (200 mg, crudo) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1110,5 $[M+H]^+$

Etapa 2: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-

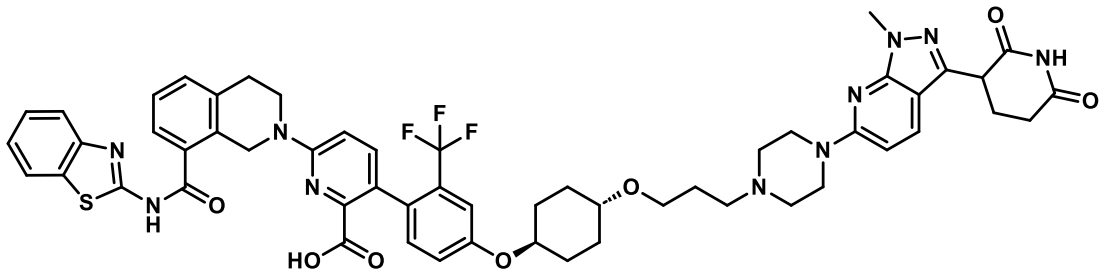
(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (200 mg, 180,13 µmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (2 ml) y TFA (2 ml) se agitó a 25 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (101,01 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1054,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,10 - 12,66 (m, 1H), 12,62 - 12,01 (m, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 6H), 7,23 - 7,14 (m, 3H), 7,06 - 6,97 (m, 3H), 5,06 - 4,93 (m, 2H), 4,42 - 4,32 (m, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,95 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,22 - 3,13 (m, 2H), 3,05 - 3,02 (m, 2H), 2,97 - 2,78 (m, 3H), 2,72 - 2,59 (m, 3H), 2,40 - 2,25 (m, 3H), 2,20 - 2,14 (m, 1H), 2,15 - 2,14 (m, 1H), 2,09 (dd, *J* = 3,2, 9,9 Hz, 2H), 1,80 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,55 - 1,46 (m, 2H), 1,43 - 1,22 (m, 8H), 1,14 - 1,05 (m, 2H).

Ejemplo 75: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-

(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (Compuesto 176a)



Etapa 1: (((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)(terc-butil)difenilsilano

Una mezcla de (1s,4s)-4-((terc-butildifenilsilil)oxi)ciclohexan-1-ol (4,0 g, 11,28 mmol, 1,0 equiv.), 4-bromo-3-(trifluorometil)fenol (3,26 g, 13,54 mmol, 1,2 equiv.), y 2-(tributil-fosfanilideno) acetonitrilo (4,08 g, 16,92 mmol, 1,5 equiv.) en tolueno (40 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó por HPLC de fase inversa para dar (((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilano (2,0 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 4H), 7,48 - 7,38 (m, 6H), 7,27 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,61 - 4,48 (m, 1H), 3,90 - 3,43 (m, 1H), 2,01 - 1,94 (m, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,54 - 1,45 (m, 2H), 1,42 - 1,33 (m, 2H), 1,02 (s, 9H)

Etapa 2: (1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexan-1-ol

A una solución de (((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilano (2,0 g, 3,46 mmol, 1,0 equiv.) en THF (20 ml) se añadió TBAF (1 M, 10,39 ml, 3,0 *equiv*). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 25 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar (1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexan-1-ol (1,0 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,49 – 4,41 (m, 1H), 3,55 -

3,49 (m, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 2H), 1,84 - 1,79 (m, 2H), 1,44 - 1,28 (m, 4H)

Etapa 3: 4-(((1*r*,4*r*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-(trifluorometil)benceno

A una solución de (1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexan-1-ol (1,0 g, 2,95 mmol, 1,0 *equiv*.) en DMF (10 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces seguido de la adición de NaH (235,86 mg, 5,90 mmol, 60 % de pureza, 2,0 equiv.) a 0 °C. Se añadió 3-bromoprop-1-ena a la mezcla (713,41 mg, 5,90 mmol, 2,0 *equiv*.) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de agua helada (30 ml), se diluyó con EtOAc (30 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 5 % acetato de etilo/ éter de petróleo) para dar 4-(((1*r*,4*r*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-(trifluorometil)benceno (1,0 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 5,95 - 5,83 (m, 1H), 5,24 (dd, J = 1,6, 17,2 Hz, 1H),

5,11 (dd, *J* = 1,2, 10,4 Hz, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 3,96 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 4H), 1,48 - 1,38 (m, 4H)

Etapa 4: 3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-1-ol

Una solución de 4-(((1*r*,4*r*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-(trifluorometil) benceno (1,0 g, 2,64 mmol, 1,0 equiv.) en THF (10 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A esta solución se le añadió BH_3.THF (1 M, 5,27 ml, 2,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 12 horas seguidas de la adición de NaOH (105,47 mg, 2,64 mmol, 1,0 *equiv.*). La mezcla se agitó durante1 hora seguida de la adición de H_2O_2 (597,99 mg, 5,27 mmol, 506,77 µl, 30 % de pureza, 2,0 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de sulfito de sodio (solución saturada, 100 ml) a 25 °C y se extrajo con EtOAc (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 15 % de etilo) acetato/éter de petróleo) para dar 3-(((1r,4r)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-1-ol (400 mg) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 4,35 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,48 - 3,42 (m, 4H), 1,99 - 1,89 (m, 4H), 1,66 - 1,59 (m, 2H), 1,46 - 1,36 (m, 4H)

Etapa 5: 3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propanal

A una solución de $(COCl)_2$ (255,62 mg, 2,01 mmol, 176,29 µl, 2,0 *equiv*.) en DCM (10 ml) se añadió DMSO (314,72 mg, 4,03 mmol, 314,72 µl, 4,0 *equiv*.). a -70 °C bajo N_2. La mezcla se agitó durante 1 hora seguido de la adición de 3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-1-ol (400 mg, 1,01 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (5 ml) a -70 °C bajo N_2. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. A esta mezcla se le añadió TEA (611,37 mg, 6,04 mmol, 840,95 µl, 6,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con DCM (90 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-

(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi) propanal (250 mg) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,65 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,55 - 4,45 (m, 1H), 3,74 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,43 - 3,46 (m, 1H), 2,59 (dt, J = 1,6, 5,6 Hz, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 4H), 1,48 - 1,34 (m, 4H).

Etapa 6: 3-(6-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona

Una solución de *3*-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi) propanal (150 mg, 379,54 µmol, 1,0 equiv.) y 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (149,56 mg, 455,45 µmol, 1,2 equiv.) en DCM (2 ml) se agitó durante 0,5 horas. A esta mezcla se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (241,32 mg, 1,14 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con DCM (90 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 3-(6-(4-(3-(((1r,4r)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-

il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (320 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 708,8 $[M+H]^+$

Etapa 7: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 343,42 µmol, 1,0 equiv.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de terc butilo (252,44 mg, 412,11 µmol, 1,2 equiv.), Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3) (25,01 mg, 34,34 µmol, 0,1 equiv.), y KF (59,86 mg, 1,03 mmol, 3,0 equiv.) en dioxano (3 ml) y H_2O (0,3 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~7 % DCM/ MeOH) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-

(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (220 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 557,5 $[M/2+H]^+$.

Etapa 8: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

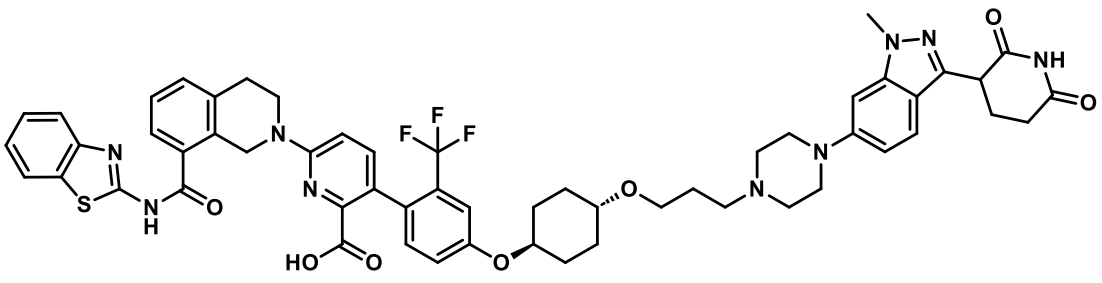
Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]din-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (220 mg, 197,62 µmol, 1,0 equiv.) en TFA (2 ml) y DCM (1 ml) se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-

(trifluorometil)fenil)picolínico (62,02 mg) como un sólido blanquecino.

LC-MS (ESI): m/z = 529,5 $[M/2+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,85 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,23 - 7,12 (m, 3H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,07 - 4,93 (m, 2H), 4,54 - 4,46 (m, 1H), 4,20 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,65 (s, 4H), 3,45 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,71 - 2,57 (m, 2H), 2,47 - 2,39 (m, 4H), 2,39 - 2,23 (m, 2H), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 4H), 1,73 - 1,67 (m, 2H), 1,52 - 1,37 (m, 4H).

Ejemplo 76: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)cicloxi)hexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (Compuesto 177a)



Etapa 1: 3-(6-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

Una mezcla de 3-(((1r,4r)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propanal (300,0 mg, 759,09 µmol, 1,0 *equiv*.) y 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (298,21 mg, 910,91 µmol, 1,2 *equiv*.) en DCM (10 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (643,53 mg, 3,04 mmol, 4,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante H_2O (100 ml) y se extrajo con DCM (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0~5 % DCM: MeOH) para dar 3-(6-(4-(3-((((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (150,0 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 706,2 $[M+H]^+$

Etapa 2: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-

il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (150,0 mg, 212,29 µmol, 1,0 equiv.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (156,04 mg, 254,74 µmol, 1,2 *equiv*.), Ad_2nBuP Pd G_3 (30,92 mg, 42,46 µmol, 0,2 *equiv*.), y KF (37,00 mg, 636,86 µmol, 3,0 *equiv*.) en dioxano (10 ml) y H_2O (1 ml) se desgasificaron y se purgaron con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~9 % DCM: MeOH) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6il)perazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (150,0 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1112,4$[M+H]^+$.

Etapa 3: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-

(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

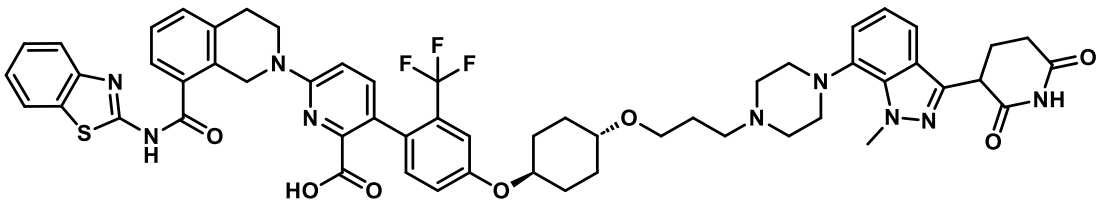
Una mezcla de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (150,0 mg, 134,86 µmol, 1,0 *equiv.*) en TFA (6 ml) y DCM (6 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (64,35 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 528,9 $[M/2+H]^-$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,00 - 12,67 (m, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 4H), 7,36 (td, J = 7,6, 11,2 Hz, 2H), 7,23 - 7,12 (m, 3H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,09 - 4,89 (m, 2H), 4,54 - 4,43 (m, 1H), 4,25 (dd, J = 5,2, 9,2 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H),

3,46 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,23 (s, 4H), 3,02 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,63 - 2,57 (m, 4H), 2,45 (s, 4H), 2,37 - 2,22 (m, 2H), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 4H), 1,73 - 1,67 (m, 2H), 1,51 - 1,38 (m, 4H).

Ejemplo 77: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)cicloxi)hexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (Compuesto 178a)



Etapa 1: 3-(7-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

Una solución de 3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi) propanal (180 mg, 455,45 µmol, 1,0 *equiv*.) y 3-(1-metil-7-piperazin-1-il-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (164,02 mg 501,00 µmol, 1,1 equiv.) en DCM (10 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora seguido de la adición de $NaBH(OAc)_3$ (386,12 mg, 1,82 mmol, 4,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La

mezcla se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con DCM (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(7-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexilo)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (160 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 708,1 $[M+H]^+$

Etapa 2: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(7-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (140 mg, 198,13 µmol, 1,0 *equiv*.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato (133,50 mg, 217,95 µmol, 1,1 *equiv*.), Ad_2nBuP Pd G_3(cataCXium® A Pd G_3) (14,43 mg, 19,81 µmol, 0,1 *equiv*.),

y KF (34,53 mg, 594,40 µmol, 3,0 *equiv*.) en dioxano (3 ml) y H_2O (0,3 ml) se desgasificaron y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 100 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de terc-butilo (120 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1134,4 $[M+Na]^+$.

Etapa 3: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)cicloxi)hexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo(120 mg, 107,89 µmol, 1,0 equiv.) en TFA (2 ml) y DCM (1 ml) se agitó

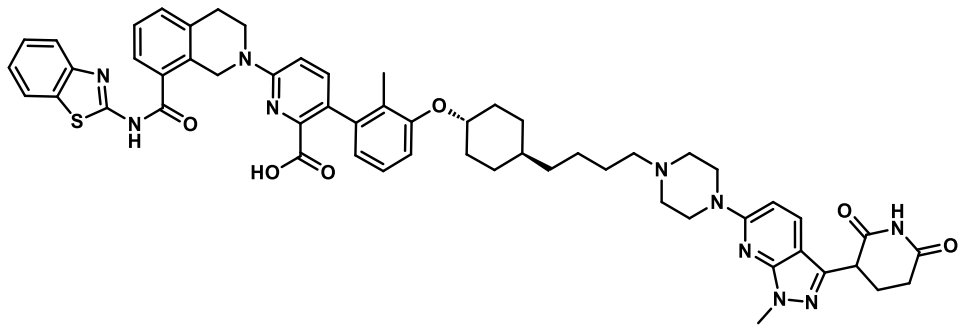
a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (36,54 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 529,0 $[M/2+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,88 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 3H), 7,41 - 7,30 (m, 3H), 7,25 - 7,13 (m, 3H), 7,06 - 6,95 (m, 3H), 5,00 (dd, J = 17,2, 30,8 Hz, 2H), 4,55 - 4,45 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 3,21 - 3,06 (m, 4H), 3,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,98 - 2,79 (m, 4H), 2,66 - 2,58 (m, 2H), 2,46 - 2,42 (m, 2H), 2,31 - 2,27 (m, 1H), 2,19 - 2,13 (m, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 4H), 1,72 - 1,66 (m, 2H), 1,54 - 1,38 (m, 4H).

Ejemplo 78: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-

b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 104a)



Etapa 1: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(2-metil-3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-oxobutil)ciclohexil)oxi)fenil)picolinato de *terc*-butilo (60 mg, 1 *equiv*. 81 µmol) y 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona, HCl (35 mg, 1,2 equiv. 97 µmol) en DCM (4 ml). A la mezcla se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (51 mg, 36 µl, 3 *equiv*, 0,24 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y se extrajo con DCM y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar 6-(8-

(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo, que se progresó sin purificación adicional.

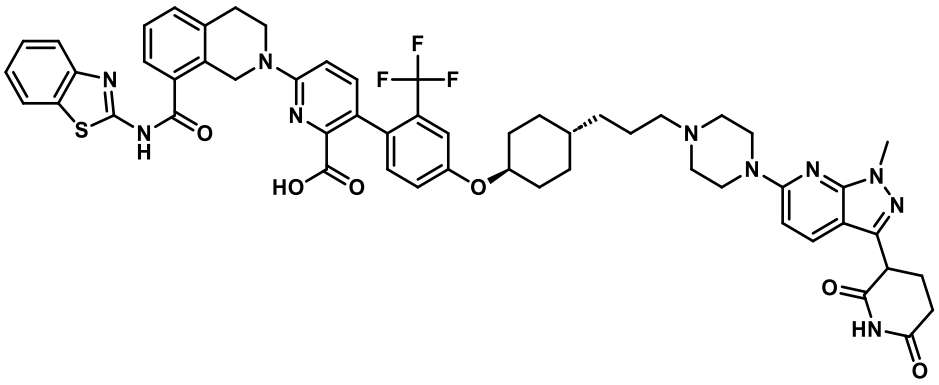
Etapa 2: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (86 mg, 1 *equiv*. 81 µmol) se disolvió en DCM (4 ml). A esta mezcla se añadió TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó entonces a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (48 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 501,4 $[M+2H]^{2+}$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,79 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 3H), 7,29 (dt, J = 10,0, 7,7 Hz, 2H), 7,00 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,14 (dd, J = 9,8, 5,1 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,96 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,60 – 2,45 (m, 5H), 2,23 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 2,08 (dd, J = 13,2, 5,6 Hz, 2H), 2,01 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,71 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,25 (s, 5H), 1,17 (s, 3H), 0,98 (q, J = 12,2 Hz, 2H).

Ejemplo 79. Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (Compuesto 145a)



Etapa 1: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-oxopropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)propanal (2,8 g, 7,38 mmol, 1 *equiv*.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (4,52 g, 7,38 mmol, 1 *equiv*.), cataCXium A Pd G3 (537,74 mg, 738,37 µmol, 0,1 equiv.), y KF (1,29 g, 22,15 mmol, 3 *equiv*.) en dioxano (70 ml) y H_2O (7 ml) se desgasificaron y se purgaron con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 30 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-

2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(3-oxopropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (0,846 g) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 785,4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,85 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 3H), 7,36 (dd, J = 7,2, 13,6 Hz, 2H), 7,24 - 7,20 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,07 - 4,92 (m, 2H), 4,38 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 4,03 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,05 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,48 - 1,42 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,10 - 1,06 (m, 2H), 1,02 (s, 9H).

Etapa 2: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

A una solución agitada de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1r,4r)-4-(3-oxopropil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (78,5 mg, 1 *equiv.*, 100 µmol) y 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona sal de

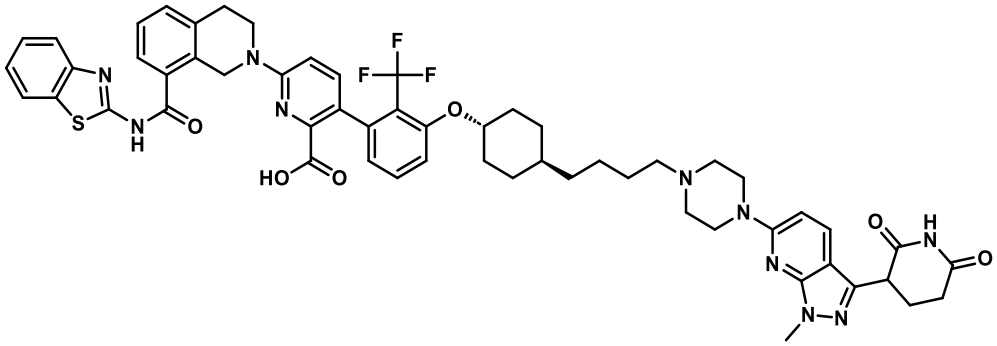
HCl (36,1 mg, 1,1 *equiv.*, 110 µmol) en DCM (3,0 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (63,6 mg, 3 *equiv.*, 300 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 6 horas. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío* para dar un producto crudo que se resuspendió en una mezcla de DCM (3,0 ml) y TFA (0,50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se eliminaron *al vacío* y el residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (16,8 mg) como un sólido incoloro.

LC-MS (ESI): m/z = 1040,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,78 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,43–7,34 (m, 3H), 7,34–7,23 (m, 2H), 7,16–7,04 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,93 (q, *J* = 13,8 Hz, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,13 (dd, *J* = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 3,87 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,58–3,54 (m, 4H), 2,96 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,54 (q, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,41–2,35 (m, 4H), 2,27–2,21 (m, 3H), 2,12–1,97 (m, 2H), 1,77–1,70 (m, 2H),

1,49–1,37 (m, 2H), 1,34–1,24 (m, 1H), 1,21–1,13 (m, 3H), 1,06–0,98 (m, 2H).

Ejemplo 80. Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (Compuesto 147a)



Etapa 1: (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexan-1-carboxilato de metilo

Una mezcla de (1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexán-1-carboxilato de metilo (1,58 g, 9,96 mmol, 1,2 *equiv*.), 3-bromo-2-(trifluorometil)fenol (2 g, 8,30 mmol, 1,0 *equiv*.), y 2-(tributil-fosfanilideno)acetonitrilo (2,60 g, 10,79 mmol, 1,3 *equiv*.) en tolueno (40 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para

dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 100/1) para dar (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexan-1-carboxilato de metilo (2 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,49 - 7,42 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 4,60 - 4,46 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,45 - 2,40 (m, 1H), 2,06 - 2,00 (m, 2H), 1,96 - 1,89 (m, 2H), 1,58 - 1,43 (m, 4H).

Etapa 2: ((1r,4r)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)metanol

Una mezcla de ((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexán-1-carboxilato de metilo (2 g, 2,62 mmol, 1,0 equiv.) en THF (40 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A esta mezcla se le añadió LAH (2,5 M en THF, 1,05 ml, 1,0 *equiv*.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 2 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con sulfato de sodio acuoso (0,4 ml) a 0 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml), se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 19 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar ((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)metanol (450 mg) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 4,48 - 4,39 (m, 2H), 3,23 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,05 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 3H), 1,12 - 0,99 (m, 2H).

Etapa 3: (1r,4r)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexano-1-carbaldehído

Una solución de cloruro de oxalilo (323,45 mg, 2,55 mmol, 223,07 µl, 2,0 *equiv*.) en DCM (40 ml) se enfrió a -78 °C, y DMSO (398,22 mg, 5,10 mmol, 398,22 µl, 4,0 *equiv*.) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2. A esta mezcla, ((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)metanol (450 mg, 1,27 mmol, 1,0 *equiv*.) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. TEA (773,59 mg, 7,64 mmol, 1,06 ml, 6 *equiv*.) se añadió gota a gota a la mezcla a -78 °C, y la mezcla resultante se calentó a 25 °C y se agitó durante 1 hora bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con agua (40 ml) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 5 % acetato de etilo / éter de petróleo) para

dar (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexan-1-carbaldehído (400 mg) como un aceite rojo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,61 (s, 1H), 7,45 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 4,57 - 4,48 (m, 1H), 2,42 - 2,35 (m, 1H), 2,04 - 1,90 (m, 4H), 1,55 - 1,40 (m, 4H).

Etapa 4: 1-(((1r,4r)-4-((E)-4-(benciloxi)but-1-en-1-il)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-(trifluorometil) benceno

A una solución de bromuro de (3-(benciloxi)propil)trifenilfosfonio (1,12 g, 2,28 mmol, 2,0 *equiv.*) en THF (30 ml) se añadió LiHMDS(1 M, 3,42 ml, 3,0 *equiv.*) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Posteriormente, (1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexano-1-carbaldehído (400 mg, 1,14 mmol, 1,0 *equiv.*) se añadió, y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 horas bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso (30 ml) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 3 % acetato de etilo / éter de petróleo) para dar 1-(((1*r*,4*r*)-4-((*E*)-4-(benciloxi)but-1-en-1-

il)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-(trifluorometil)benceno (470 mg) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,24 (m, 7H), 5,52 - 5,18 (m, 2H), 4,55 - 4,36 (m, 3H), 3,47 - 3,37 (m, 2H), 2,36 - 2,27 (m, 3H), 2,03 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 1,63 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,51 - 1,34 (m, 2H), 1,31 - 1,12 (m, 2H).

Etapa 5: 1-(((1s,4r)-4-(4-(benciloxi)butil)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-(trifluorometil) benceno

A una solución de 1-(((1*r*,4*r*)-4-((*E*)-4-benciloxi) but-1-en-1-il)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-(trifluorometil)benceno (470 mg, 972,36 µmol, 1,0 *equiv*.) en EtOAc (5 ml) se añadió Rh/Al_2O_3 (235,00 mg, 2,28 mmol, 2,35 *equiv*.) bajo atmósfera N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 25 °C durante 12 horas. La solución de reacción se filtró a través de celite bajo una atmósfera moderada de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(benciloxi)butil)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-(trifluorometil)benceno (460 mg, crudo) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 7H), 4,44 (s, 3H), 3,43 - 3,39 (m, 2H),

2,03 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 1,75 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,55 - 1,49 (m, 2H), 1,36 - 1,29 (m, 4H), 1,24 - 1,14 (m, 3H), 1,10 - 0,94 (m, 2H).

Etapa 6: 4-((1r,4s)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-1-ol

A una solución de 1-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(benciloxi)butil)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-(trifluorometil)benceno (460 mg, 947,72 µmol, 1,0 *equiv.*) en DCM (10 ml) se añadió TMSI (568,90 mg, 2,84 mmol, 387,00 µl, 3,0 *equiv.*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 20 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-1-ol (220 mg) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 2H), 4,44 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 2,12 - 1,93 (m, 2H), 1,76 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,46 - 1,34 (m, 3H), 1,34 - 1,22 (m, 4H), 1,21 - 1,13 (m, 2H), 1,10 - 0,95 (m, 2H).

Etapa 7: 4-((1r,4s)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butanal

A una solución de cloruro de oxalilo (141,30 mg, 1,11 mmol, 97,45 µl, 2,0 *equiv.*) en DCM (30 ml) que se enfrió hasta -78 °C, e añadió DMSO (173,95 mg, 2,23 mmol, 173,95 µl, 4,0 *equiv.*) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2. Después 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-1-ol (220 mg, 556,60 µmol, 1,0 *equiv.*) se añadió gota a gota, y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora bajo atmósfera de N_2. Se añadió TEA (337,94 mg, 3,34 mmol, 464,84 µl, 6,0 *equiv.*) gota a gota a la mezcla a -78 °C. La mezcla se calentó a 25 °C y se agitó a 25 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (30 ml) Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 12 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butanal (190 mg) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,66 (s, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 4,52 - 4,35 (m, 1H),

2,41 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,04 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,76 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,59 - 1,46 (m, 2H), 1,42 - 1,24 (m, 3H), 1,22 - 1,13 (m, 2H), 1,10 - 0,97 (m, 2H).

Etapa 8: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-oxobutil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-((1*r*,4*s*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butanal (3,6 g, 9,15 mmol, 1,0 equiv.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (6,73 g, 10,99 mmol, 1,2 *equiv*.), Ad_2nBuP Pd G_3 (1,33 g, 1,83 mmol, 0,2 equiv.), y KF (1,60 g, 27,46 mmol, 3,0 *equiv*.) en dioxano (50 ml) y H_2O (10 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 20 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-

(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-oxobutil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (2,15 g) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 799,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,85 (s, 1H), 9,67 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 3H), 7,42 - 7,34 (m, 3H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 4,50 - 4,38 (m, 1H), 3,89 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,42 (dt, J = 1,2, 7,2 Hz, 2H), 2,06 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,78 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,59 - 1,51 (m, 2H), 1,36 (s, 4H), 1,23 - 1,18 (m, 2H), 1,11 (s, 1H), 1,04 (s, 9H).

Etapa 9: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

A una solución agitada de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-oxobutil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (79,9 mg, 1 *equiv.*, 100 µmol) y 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-

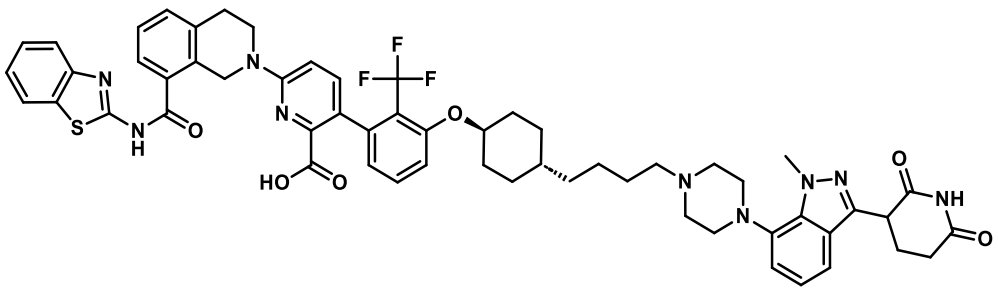
pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona sal de HCl (36,1 mg, 1,1 *equiv.*, 110 µmol) en DCM (3,0 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (63,6 mg, 3 *equiv.*, 300 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 6 horas. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *al vacío* para dar un producto crudo, que se resuspendió en DCM (3,0 ml) y TFA (0,50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se eliminaron *al vacío*, y el residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)1--metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (34,4 mg) como un sólido incoloro.

LC-MS (ESI): m/z = 1054,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44–7,23 (m, 6H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,38–4,31 (m, 1H), 4,13 (dd, J = 9,5, 5,0 Hz, 1H), 3,90–3,83 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,58–3,54 (m, 4H), 3,02–2,93 (m, 2H), 2,59–

2,43 (m, 1H), 2,39 (m, 4H), 2,25 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 2,05–1,93 (m, 2H), 1,81–1,61 (m, 1H), 1,45–1,09 (m, 10H), 1,08–0,89 (m, 2H).

Ejemplo 81. Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclolohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (Compuesto 153a)



Etapa 1: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de terc-butilo

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2 (1H) -il)-3-(3-((((1 s,4 r)-4-(4-oxobutil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato (100 mg, 1 equiv. 125 µmol) y 3-(1-metil-7-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-

il)piperidina-2,6-diona, HCl (54,7 mg, 1,2 *equiv*. 150 µmol) se suspendieron en DCM (5 ml), A la mezcla se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (133 mg, 92,8 µl, 5 *equiv*, 626 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla se concentró y se extrajo con DCM y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo, que se llevó adelante sin purificación adicional.

LC-MS (ESI): m/z = 555,9 $[M+2H]^{2+}$.

Etapa 2: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6/dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (139 mg, 1 *equiv*. 125 µmol) se suspendió en DCM (10 ml). A la mezcla

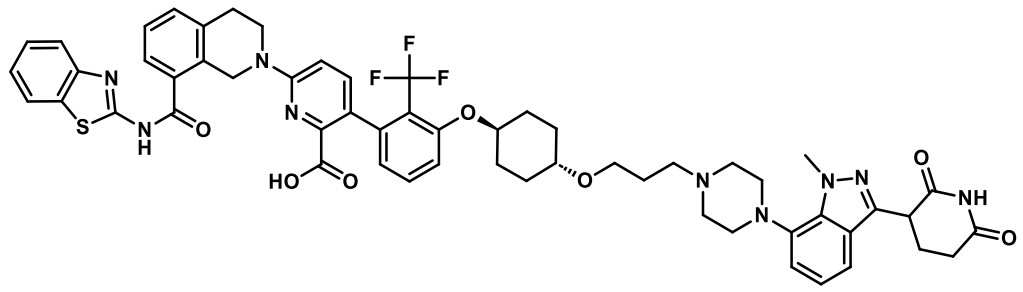
se le añadió TFA (2 ml). La mezcla se purgó con N_2 y se agitó a temperatura ambiente hasta finalizarse. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (57,2 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 527,9 $[M+2H]^{2+}$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 1H), 7,44 – 7,23 (m, 7H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,96 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,00 – 4,84 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,27 (dd, J = 9,6, 5,1 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,87 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 2,84 (s, 1H), 2,61 – 2,43 (m, 14H), 2,31 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,27 – 2,19 (m, 2H), 2,16 – 2,05 (m, 2H), 1,73 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,44 – 1,29 (m, 4H), 1,27 (s, 2H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,00 (q, J = 11,4 Hz, 2H).

Ejemplo 82. Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-

il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (Compuesto 154a)



Etapa 1: 3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-1-ol

Una mezcla de 1-(((1*r*,4*r*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-(trifluorometil)benceno (2 g, 5,27 mmol, 1,0 *equiv.*) en THF (20 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces seguido de la adición de BH_3.THF (1 M, 10,55 ml, 2,0 *equiv.*) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. A esta mezcla, se añadió NaOH (210,96 mg, 5,27 mmol, 1,0 *equiv.*) a 0 °C seguido de la adición de H_2O_2 (1,20 g, 10,55 mmol, 1,01 ml, 30 % de pureza, 2,0 *equiv.*) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó por adición de sulfito de sodio (solución saturada, 100 ml) a 25 °C, se ajustó a pH = 5-8, se extrajo con acetato de etilo (600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio,

se concentraron (por debajo de 30 °C) a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 23 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-1-ol (620 mg)) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 4,62 (td, *J* = 4,0, 7,2 Hz, 1H), 4,35 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,48 - 3,42 (m, 4H), 3,38 - 3,35 (m, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 2H), 1,89 - 1,81 (m, 2H), 1,63 (quin, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,55 - 1,38 (m, 4H).

Etapa 2: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-hidroxipropoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2--(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-1-ol (600 mg, 1,51 mmol, 1,0 *equiv*.), 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinato de *terc*-butilo (1,11 g, 1,81 mmol, 1,2 *equiv*.), Ad_2nBup-Pd-G_3 (110 mg, 151,05 µmol, 0,1 *equiv*.), KF (263,28 mg, 4,53 mmol, 106,16 µl, 3,0 *equiv*.), y H_2O (1 ml) en dioxano (10 ml) se desgasifica y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera

de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0~ 60 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-hidroxipropoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (840 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 803,2 $[M+H]^+$

Etapa 3: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-oxopropoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

A una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-hidroxipropoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (840 mg 1,05, mmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (10 ml) se añadió peryodinano Dess-Martin (887,48 mg, 2,09 mmol, 648,27 µl, 2,0 *equiv*.). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0~ 33 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-

(((1*r*,4*r*)-4-(3-oxopropoxi)ciclohexil)oxi-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (354,64 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 801,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,85 (s, 1H), 9,66 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,32 (m, 6H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,06 - 4,92 (m, 2H), 4,64 (s, 1H), 3,88 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,73 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,48 - 3,39 (m, 1H), 3,02 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,59 (dt, *J* = 2,0, 5,9 Hz, 2H), 2,00 - 1,84 (m, 4H), 1,56 - 1,40 (m, 4H), 1,03 (s, 9H)

Etapa 4: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-oxopropoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (80 mg, 1 *equiv.*, 0,10 mmol) y 3-(1-metil-7-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona, HCl (44 mg, 1,2 *equiv.* 0,12 mmol) se suspendieron en DCM (5 ml). A la mezcla se

le añadió $NaBH(OAc)_3$ (0,11 g, 74 µl, 5 *equiv*, 0,50 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla se concentró y se extrajo con DCM y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo, que se llevó adelante sin purificación adicional.

LC-MS (ESI) m/z = 557,0 $[M+2H]^{2+}$.

Etapa 5: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

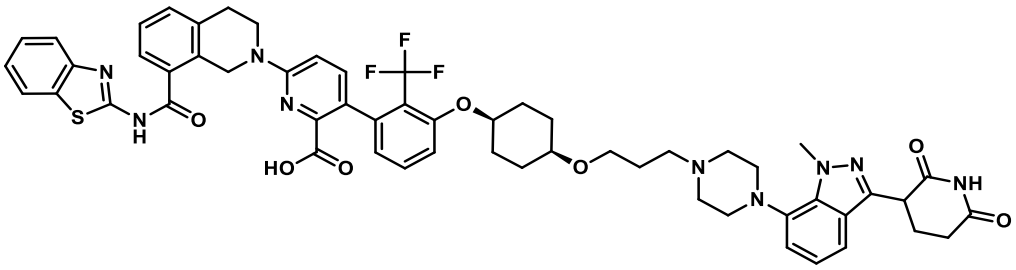
6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (0,11 g, 1 *equiv*. 0,10 mmol) se suspendió en DCM (10 ml). A la mezcla se le añadió TFA (2 ml). La mezcla se purgó con N_2 y se agitó a temperatura ambiente hasta finalizarse. La mezcla

de reacción se concentró, y después se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazdazolol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico de *terc*-butilo (38 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI) m/z = 528,9 $[M+2H]^{2+}$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,80 (s, 1H), 7,99 – 7,93 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,44 – 7,23 (m, 7H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,01 – 6,93 (m, 2H), 6,93 – 6,87 (m, 1H), 6,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,00 – 4,84 (m, 2H), 4,27 (dd, J = 9,6, 5,1 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,87 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 3,33 (s, 2H), 3,04 (s, 1H), 2,96 (t, J = 5,9 Hz, 3H), 2,83 (s, 1H), 2,65 – 2,43 (m, 10H), 2,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,32 – 2,19 (m, 2H), 2,10 (dq, J = 13,4, 5,4 Hz, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 1,64 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,52 – 1,36 (m, 4H).

Ejemplo 83. Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (Compuesto 154b)



Etapa 1: (((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil)difenilsilano

Una mezcla de (1*r*,4*r*)-4-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)ciclohexan-1-ol (9,5 g, 26,79 mmol, 1,0 *equiv*.), 3-bromo-2-(trifluorometil)fenol (7,10 g, 29,47 mmol, 1,1 equiv.), 2-(tributil-fosfanilideno)acetonitrilo (9,70 g, 40,19 mmol, 1,5 *equiv*.) en tolueno (150 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 125 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar (((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi) (*terc*-butil)difenilsilano (12 g) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 578,9 $[M+H]^+$

Etapa 2: (1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexan-1-ol

Una solución de (((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)(*terc*-butil) difenilsiano en TBAF (1 M, 48,62 ml, 3,0 equiv.) se agitó a 40 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo (500 ml) y agua (300 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (900 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~18 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar (1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexan-1-ol (4,5 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,34 (dd, J = 8,4, 14,8 Hz, 2H), 4,65 (td, J = 2,8, 5,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,58 (qt, J = 4,0, 7,6 Hz, 1H), 1,92 - 1,79 (m, 2H), 1,67 - 1,51 (m, 6H)

Etapa 3: 1-(((1*s*,4*s*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-(trifluorometil)benceno

A una solución de (1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexan-1-ol (4,49 g, 13,24 mmol, 1,0 *equiv.*) en DMF (60 ml) se añadió NaH (847,22 mg, 21,18 mmol, 60 % de pureza, 1,6 *equiv.*) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora. A esta mezcla, se añadió 3-bromoprop-1-eno (3,20 g, 26,48 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 11 horas en

atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivos mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio (300) ml a 0 °C y después se extrajo con acetato de etilo (500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (600 ml), se secaron en sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar un resultado. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 7 % acetato de etilo/petróleo) para dar 1-(((1*s*,4*s*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-(trifluorometil) benceno (3,7 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 2H), 5,99 - 5,81 (m, 1H), 5,25 (dd, *J* = 1,6, 17,2 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,97 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,41 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,73 - 1,60 (m, 6H)

Etapa 4: 3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-1-ol

A una mezcla de 1-(((1*s*,4*s*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-(trifluorometil)benceno (3,7 g, 9,76 mmol, 1,0 *equiv.*) en THF (100 ml) se le añadió BH_3•THF (1 M, 14,64 ml, 1,5 *equiv.*) a 0 °C bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. A esta mezcla, se le añadió NaOH (390,26 mg, 9,76 mmol, 1,0 *equiv.*) a 0 °C seguido de H_2O_2 (2,21 g, 19,51 mmol, 1,88 ml, 30 % de pureza, 2,0 *equiv.*)

bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de sulfito de sodio (solución saturada, 300 ml) a 25 °C y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (450 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, después se concentraron (por debajo de 30 °C) a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 17 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-1-ol (2,47 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,35 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,48 - 3,42 (m, 4H), 3,37 - 3,33 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 2H), 1,70 - 1,58 (m, 8H)

Etapa 5: 3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propanal

Una solución de DMSO (1,89 g, 24,17 mmol, 1,89 ml, 4,0 *equiv*.) en DCM (100 ml) se añadió gota a gota a una solución de cloruro de oxalilo (1,53 g, 12,08 mmol, 1,06 ml, 2,0 *equiv*.) a -70 °C bajo atmósfera N_2. La mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. Después de lo cual, se añadió gota a gota 3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-1-ol en DCM

(5 ml) a -70 °C. La solución se agitó durante 1 hora a -70 °C. Después, se añadió TEA (3,67 g, 36,25 mmol, 5,05 ml, 6,0 *equiv.*) a la solución. La solución se agitó a -70 °C durante 0,5 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se particionó entre DCM (200 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propanal (2,3 g, crudo) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,66 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 4,66 (s, 1H), 3,74 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,40 (s, 1H), 2,61 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,80 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 1,69 - 1,59 (m, 6H)

Etapa 6: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3, 4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(3--oxopropoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propanal (2,29 g, 5,79 mmol, 1,0 *equiv.*), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato (3,90 g, 6,37 mmol, 1,1 *equiv.*), Ad_2nBuP Pd G_3 (843,97 mg, 1,16 mmol, 0,2 *equiv.*), y KF (1,01 g, 17,38 mmol, 407,22

µl, 3,0 *equiv*.) en dioxano (50 ml) y H_2O (5 ml) se desgasificaron y se purgaron con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo (100 ml) y agua (60 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3, 4-dihidroisoquinolin--2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-oxopropoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (362,01 mg) como un sólido blanquecino.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,96 - 12,66 (m, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 6H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,67 (s, 1H), 3,91 - 3,85 (m, 2H), 3,72 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,58 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,82 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,73 - 1,54 (m, 7H), 1,02 (s, 9H)

Etapa 7: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-

7il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-oxopropoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato (80 mg, 1 *equiv*. 0,10 mmol) y 3-(1-metil-7-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona, HCl (44 mg, 1,2 *equiv*. 0,12 mmol) se suspendieron en DCM (5 ml). A esta mezcla se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (0,11 g, 74 µl, 5 *equiv*, 0,50 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla se concentró y se extrajo con DCM y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad para proporcionar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo, que se llevó adelante sin purificación adicional.

LC-MS (ESI): m/z = 557,0 $[M+2H]^{2+}$.

Etapa 8: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*s*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-

il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

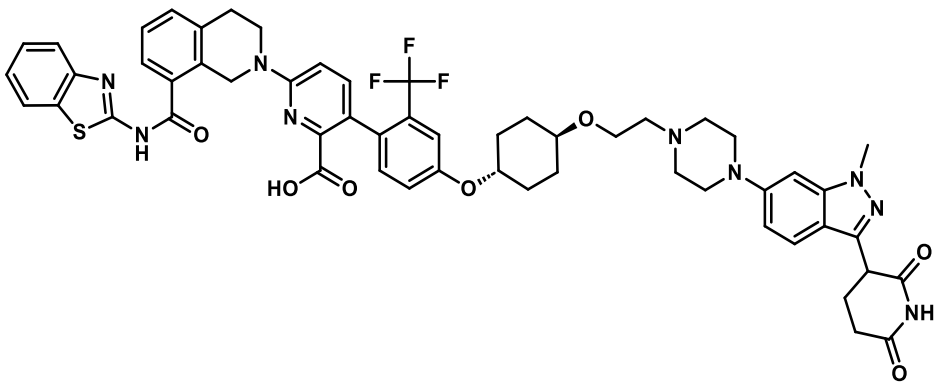
6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (0,11 g, 1 *equiv*. 0,10 mmol) se suspendió en DCM (10 ml). A la mezcla se le añadió TFA (2 ml). La mezcla se purgó con N_2 y se agitó a temperatura ambiente hasta finalizarse. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4s)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-7-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (41 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 528,9 $[M+2H]^{2+}$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,80 (s, 1H), 7,99 – 7,92 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 7,44 – 7,23 (m, 7H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,99 – 6,88 (m, 3H), 6,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,00 – 4,84 (m, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,26 (dd, J = 9,6, 5,1 Hz, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,87 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 2,95 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 2,83 (s, 4H), 2,61 – 2,45 (m,

3H), 2,37 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 2,32 – 2,18 (m, 2H), 2,09 (dq, J = 13,4, 5,6 Hz, 1H), 1,80 (s, 2H), 1,62 (dt, J = 14,3, 7,1 Hz, 7H).

Ejemplo 84. 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il) etoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (Compuesto 157a)



Etapa 1: 2-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)acetaldehído

Una solución de 4-(((1*r*,4*r*)-4-(aliloxi)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-(trifluorometil)benceno (5,5 g, 14,50 mmol, 1 *equiv*.) en DCM (50 ml) se burbujeó O_3 (15 psi) bajo -78 °C durante 2 horas. A esta mezcla Me_2S (4,51 g, 72,52 mmol, 5,33 ml, 5 *equiv*.) fue añadido. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se extrajo con DCM (50 ml) y el

Me_2S residual se absorbió por una solución de NaOCl. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 2-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)acetaldehído (4,8 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,59 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,43 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 2,00 - 1,93 (m, 4H), 1,46 - 1,41 (m, 4H)

Etapa 2: 1-bromo-4-(((1*r*,4*r*)-4-(2,2-dietoxietoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)benceno

Una mezcla de 2-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)acetaldehído (2,4 g, 6,30 mmol, 1 *equiv*.) y $TsOH \cdot H_2O$ (119,76 mg, 629,62 µmol, 0,1 *equiv*.) en EtOH (5 ml) y tolueno (35 ml) se desgasifico y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un producto crudo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 20 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 1-bromo-4-(((1*r*,4*r*)-4-(2,2-

dietoxietoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)benceno (1,8 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 4,55 - 4,48 (m, 2H), 3,60 (qd, *J* = 7,2, 9,6 Hz, 2H), 3,48 (qd, *J* = 7,2, 9,6 Hz, 2H), 3,38 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 2,00 - 1,88 (m, 4H), 1,47 - 1,36 (m, 4H), 1,11 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H)

Etapa 3: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(2,2-dietoxietoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 1-bromo-4-(((1*r*,4*r*)-4-(2,2-dietoxietoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)benceno (1,8 g, 3,95 mmol, 1 *equiv*.), 6-(8-(benzo[*d*]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2((1*H*)-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinato de *terc*-butilo (2,91 g, 4,74 mmol, 1,2 *equiv*.), cataCXium A Pd G3 (575,83 mg, 790,68 µmol, 0,2 *equiv*.), y KF (689,04 mg, 11,86 mmol, 3 *equiv*.) en dioxano (19 ml) y H_2O (1,9 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un producto en crudo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 40 % de acetato de etilo/éter de

petróleo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-((1r,4r)-4-(2,2-dietoxietoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (2,04 g) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 861,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,85 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 3H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,06 - 4,93 (m, 2H), 4,53 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,88 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,60 (qd, *J* = 7,2, 9,6 Hz, 2H), 3,48 (qd, *J* = 7,2, 9,6 Hz, 2H), 3,38 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,03 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,09 - 1,76 (m, 5H), 1,52 - 1,37 (m, 4H), 1,11 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H), 1,02 (s, 9H)

Etapa 4: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(2-oxoetoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin--2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(2,2-dietoxietoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (100 mg, 1 *equiv*, 116 µmol) se disolvió en ácido fórmico (5,35 mg, 1 *equiv*. 116 µmol). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó

hasta completarse. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(2-oxoetoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-(2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-(((1r,4r)-4-(2-oxoetoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (84,8 mg, 1 *equiv*. 116 µmol) se resuspendió en DCM (10 ml). A esta mezcla se le añadió 3-(1-metil-6-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona, HCl (84,4 mg, 2 *equiv*. 232 µmol), seguido de $NaBH(OAc)_3$ (123 mg, 5 *equiv*. 580 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4-(((1r,4r)-4-(2-(4-(3-(2,6--dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-

il)etoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (30,0 mg) como un sólido blanco.

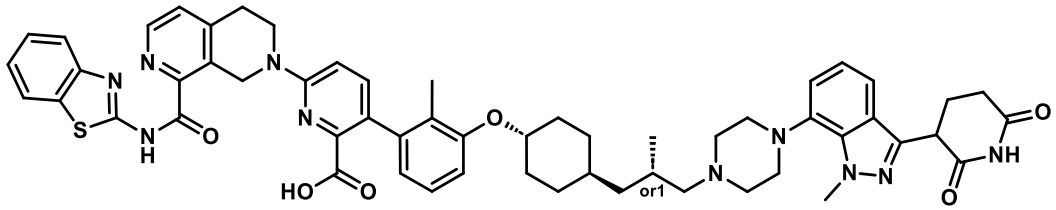
LC-MS (ESI): m/z = 521,8 $[M+2H]^{2+}$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,77 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 4H), 7,29 (dt, J = 12,1, 7,5 Hz, 2H), 7,18 – 7,12 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,93 – 6,81 (m, 2H), 6,77 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,18 (dd, J = 9,2, 5,1 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,51 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,18 – 3,11 (m, 5H), 2,96 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,54 (q, J = 5,8 Hz, 6H), 2,51 – 2,46 (m, 3H), 2,22 (dd, J = 9,1, 4,8 Hz, 1H), 2,09 (dd, J = 13,1, 5,9 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 11,0 Hz, 4H), 1,39 (tt, J = 20,9, 10,7 Hz, 4H).

Ejemplo 85: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*s*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazinin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

Ácido [6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*s*)-4-((2*S**)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

(Compuesto 195b)



Etapa 1: (*E*)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilacrilato de etilo

Una mezcla de NaH (3,45 g, 86,14 mmol, 60 % de pureza, 1,6 *equiv*.) en THF (400 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. 2-dietifosforilpropanoato de etilo (17,96 g, 75,37 mmol, 16,47 ml, 1,4 *equiv*.) se añadió a la mezcla a 0 °C y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de N_2 durante 1 hora. (1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexan-1-carbaldehído (16,0 g, 53,84 mmol, 1,0 *equiv*.) se añadió entonces a 0 °C y la mezcla resultante se calentó a 25 °C y se agitó durante 0,5 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (300 ml) a 0 °C y se extrajo con DCM (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0~ 4 % acetato de etilo/éter de petróleo)

para proporcionar *E*)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilacrilato de etilo (13,0 g) como un sólido amarillo.

Etapa 2: 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilpropanoato de etilo

A una solución de (*E*)-3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilacrilato (9,0 g, 23,60 mmol, 1,0 *equiv*.) en THF (90 ml) se añadió PtO_2 (2,14 g, 9,44 mmol, 0,4 *equiv*.) bajo una atmósfera de H_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida y la torta de filtro se lavó con THF. El licor de filtro se recogió y se concentró a presión reducida para dar 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilpropanoato de etilo (8,0 g) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,15 - 7,10 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 - 7,00 (m, 1H), 4,23 - 4,18 (m, 1H), 4,10 - 4,02 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,05 – 2,02 (m, 2H), 1,79 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,72 - 1,69 (m, 1H), 1,53 - 1,48 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 5H), 1,09 - 1,00 (m, 7H)

Etapa 3: 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilpropan-1-ol

A una solución de 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilpropanoato de etilo (4,0 g, 10,44 mmol, 1,0 *equiv*.) en THF (40 ml) se añadió LAH (403,94 mg, 10,64 mmol, 1,02 *equiv*.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. Se añadió decahidrato de sulfato de sodio (10 g), y la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar 3-((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilpropan-1-ol (1,8 g) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 342,2 $[M+H]^+$

Etapa 4: (*R*)-3-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilpropan-1-ol y (*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilpropan-1-ol

Los isómeros de 3-((1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilpropan-1-ol se purificaron mediante SFC (columna: Daicel Chiralpak AD(250 mm × 30 mm,10 um);fase móvil: [0,1 % de NH_3H_2O MeOH];% B: 30 %-30 %,C7,7;110min) para dar (*R*)-3-((1*r*,4*R*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilpropan-1-ol (900 mg) (**Pico 1**) como un aceite amarillo, y (*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilpropan-1-ol (500 mg) (**Pico 2**) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,13 (d, 1H), 7,07 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,36 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,25 - 4,22 (m, 1H), 3,28 - 3,20 (m, 1H), 3,18 - 3,11 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,78 - 1,70 (m, 2H), 1,61 - 1,51 (m, 1H), 1,42 - 1,30 (m, 3H), 1,27 - 1,18 (m, 1H), 1,11 - 0,88 (m, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,14 (d, 1H), 7,07 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,36 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 1H), 3,27 - 3,22 (m, 1H), 3,17 - 3,13 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,75 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 1,62 - 1,50 (m, 1H), 1,41 - 1,30 (m, 3H), 1,28 - 1,19 (m, 1H), 1,09 - 0,90 (m, 3H), 0,82 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

Etapa 5: (*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilpropanal

A una solución de DMSO (586,09 mg, 7,50 mmol, 586,09 µl, 4 *equiv.*) en DCM (10 ml), se añadió dicloruro de oxalilo (476,04 mg, 3,75 mmol, 328,31 µl, 2 *equiv.*) gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Después, se añadió (*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilpropan-1-ol (640 mg, 1,88 mmol, 1 *equiv.*) en DCM (10 ml) gota a gota a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora antes se añadió TEA (1,14 g, 11,25 mmol, 1,57 ml, 6

equiv.). La mezcla resultante se agitó entonces a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (45 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 - 9 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar(*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilpropanal (560 mg) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,57 (s, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 1H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 2,45 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,80 - 1,72 (m, 2H), 1,59 (d, *J* = 14,0, 7,2 Hz, 1H), 1,40 - 1,30 (m, 3H), 1,16 (d, *J* = 14,0, 7,2 Hz, 1H), 1,12 - 1,03 (m, 2H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 6: 3-(7-(4-((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

Una mezcla de (*S*)-3-((1r,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilpropanal (560 mg, 1,65 mmol, 1 *equiv.*) y 3-(1-metil-7-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (648,46 mg, 1,98 mmol, 1,2 *equiv.*) en DCM (20 ml) se agitó a 25 °C durante 15,5

horas bajo una atmósfera de N_2. Después, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (1,05 g, 4,95 mmol, 3 *equiv.*) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (45 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 - 46 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(7-(4-((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (470 mg) como un aceite blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 650,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,88 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 4H), 4,33 (d, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,11 - 3,93 (m, 1H), 3,19 - 3,01 (m, 2H), 2,98 - 2,72 (m, 4H), 2,68 - 2,60 (m, 2H), 2,36 - 2,27 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18 - 2,11 (m, 2H), 2,05 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,86 - 1,70 (m, 3H), 1,45 - 1,37 (m, 2H), 1,36 - 1,27 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 1,14 - 1,06 (m, 1H), 1,04 - 0,94 (m, 2H), 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 7: 3-(1-metil-7-(4-((*S*)-2-metil-3-((1*r*,4*S*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)fenoxi)ciclohexil)propil)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

Una mezcla de 3-(7-(4-((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (470 mg, 722,36 µmol, 1 equiv.), bis(pinacolato)diboro (366,87 mg, 1,44 mmol, 2 equiv.), KOAc (212,68 mg, 2,17 mmol, 3 equiv.), y $Pd(dppf)Cl_2$ (52,86 mg, 72,24 µmol, 0,1 *equiv*.) en dioxano (10 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo al 50 % /éter de petróleo) y HPLC preparatoria para dar 3-(1-metil-7-(4-((*S*)-2-metil-3-((1*r*,4*S*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)propil)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (400 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 698,4 $[M+H]^+$

Etapa 8: 5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-1-ol

A una solución de 2,7-naftiridin-1-ol (10 g, 68,42 mmol, 1 *equiv*.) en MeOH (100 ml), PtO_2 (7,77 g, 34,21 mmol, 0,5 *equiv*.) se añadió bajo una atmósfera de N_2.

La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó en H_2 a 30 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH (50 ml). La solución se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0-25 % de metanol/DCM) para dar 5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-1-ol (6 g) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 151,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,11 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,83 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

Etapa 9: 7-bencil-6,8-dihidro-5*H*-2,7-naftiridin-1-ol

Una mezcla de 5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-1-ol (6 g, 39,95 mmol, 1 *equiv*.) y benzaldehído (6,36 g, 59,93 mmol, 6,06 ml, 1,5 *equiv*.) en DCM (60 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. $NaBH(OAc)_3$ (25,40 g, 119,86 mmol, 3 *equiv*.) se añadió entonces y la mezcla se agitó de 0 °C a 25 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 12 % de metanol/DCM) para dar 7-bencil-6,8-dihidro-5*H* -2,7-naftiridin-1-ol (5,7 g) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 241,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11,66 - 11,08 (m, 1H), 7,34 (t, J = 3,6 Hz, 4H), 7,27 (d, J = 3,6, 8,0 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 5,97 (d, J = 2,8, 6,4 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,93 - 1,87 (m, 1H).

Etapa 10: 2-bencil-8-cloro-3,4-dihidro-1*H*-2,7-naftiridina

Una mezcla de 7-bencil-6,8-dihidro-5*H*-2,7-naftiridin-1-ol (5,7 g, 23,72 mmol, 1 *equiv*.) en ACN (30 ml) y $POCl_3$ (30 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua caliente (30 ml) a 25 °C y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (0 ~ 8 % de metanol/DCM) para dar 2-bencil-8-cloro-3,4-dihidro-1*H*-2,7-naftiridina (9 g, crudo) como un aceite pardo.

LC-MS (ESI): m/z = 259,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,29 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 2H), 7,52 - 7,46 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 4,61 - 4,45 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,58 - 3,50 (m, 2H), 3,16 (s, 2H).

Etapa 11: 7-bencil-6,8-dihidro-5*H*-2,7-naftiridina-1-carboxilato de metilo

A una solución de 2-bencil-8-cloro-3,4-dihidro-1*H*-2,7-naftiridina (9 g, 34,78 mmol, 1 *equiv*.) en MeOH (100 ml), $Pd(dppf)Cl_2$ (2,55 g, 3,48 mmol, 0,1 *equiv*.) y TEA (10,56 g, 104,35 mmol, 14,52 ml, 3 *equiv*.) se añadieron bajo una atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y purgó con CO tres veces. La mezcla se agitó en CO a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 55 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 7-bencil-6,8-dihidro-5*H*-2,7-naftiridin-1-carboxilato de metilo (4,3 g, crudo) como un aceite marrón.

LC-MS (ESI): m/z = 283,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 8,37 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 4,4 Hz, 5H), 7,27 (d, J = 4,0, 8,4 Hz, 1H), 3,82 - 3,76 (m, 5H), 3,69 (s, 2H), 2,89 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

Etapa 12: 5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-1-carboxilato de metilo

A una solución de 7-bencil-6,8-dihidro-5*H* -2,7-naftiridina-1-carboxilato de metilo (2,3 g, 8,15 mmol, 1 *equiv*.) en MeOH (50 ml), Pd(OH)*2* (1,14 g, 814,63 µmol, 10 % de pureza, 0,1 *equiv*.) se añadió bajo una atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces.

La mezcla se agitó en H_2 a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con MeOH (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 12 % de metanol/DCM) para dar 5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-1-carboxilato de metilo (1,16 g) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 193,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 8,33 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,95 - 2,90 (m, 2H), 2,76 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

Etapa 13: 7-(5-bromo-6-terc-butoxicarbonil-2-piridil)-6,8-dihidro-5*H*-2,7-naftiridin-1-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-1-carboxilato de metilo (1,16 g, 6,03 mmol, 1 equiv.), 3-bromo-6-cloro-piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (1,77 g, 6,03 mmol, 1 equiv.), y CsF (2,75 g, 18,10 mmol, 668,33 µl, 3 *equiv*.) en DMA (20 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía

instantánea en gel de sílice (0~ 58 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 7-(5-bromo-6-terc-butoxicarbonil-2-piridil) -6,8-dihidro-5*H*-2,7-naftiridin-1-carboxilato de metilo (1,2 g) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 448,1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 8,43 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,78 (s, 2H), 1,54 (s, 9H).

Etapa 14: Ácido 7-(5-bromo-6-terc-butoxicarbonil-2-piridil)-6,8-dihidro-5*H*-2,7-naftiridin-1-carboxílico

Una mezcla de 7-(5-bromo-6-terc-butoxicarbonil-2-piridil)-6,8-dihidro-5*H*-2,7-naftiridina-1-carboxilato de metilo (1,2 g, 2,68 mmol, 1 *equiv.*) y LiOH•H_2O (336,97 mg, 8,03 mmol, 3 equiv.) en agua (3 ml) y THF (9 ml) se agitó a 40 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para extraer el solvente. El residuo se ajustó a pH = 5~6 con HCl 1 M y se extrajo con DCM (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 7-(5-bromo-6-terc-butoxicarbonil-2-piridil) -6,8-dihidro-5*H* -2,7-naftiridin-1-carboxílico (1,1 g) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 434,1 $[M+H]^+$

Etapa 15: 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-2,7-naftiridin-2-il]-3-bromo-piridina-2-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de ácido 7-(5-bromo-6-terc-butoxicarbonil-2-piridil)-6,8-dihidro-5*H*-2,7-naftiridina-1-carboxílico (1,1 g, 2,53 mmol, 1 *equiv*.), 1,3-benzotiazol-2-amina (380,44 mg, 2,53 mmol, 1 *equiv*.), TCFH (852,82 mg, 3,04 mmol, 1,2 *equiv*.), y NMI (727,86 mg, 8,87 mmol, 706,66 µl, 3,5 *equiv*.) en MeCN (20 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (0~ 49 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-2,7-naftiridin-2-il]-3-bromo-piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (1 g) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 566,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 12,35 (s, 1H), 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 2H), 7,65 - 7,62 (m, 1H), 7,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,00 - 6,97 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,88 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H).

Etapa 16: 6-[8-[1,3-benzotiazol-2-il(2-trimetilsililotoximetil)carbamoil]-3,4-dihidro-1*H*-2,7-

naphthiridin-2-il]-3-bromo-piridina-2-carboxilatode *terc*-butilo

Una mezcla de 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-2,7-naftiridin-2-il]-3-bromo-piridina-2-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 353,06 µmol, 1 *equiv.*) y TEA (107,18 mg, 1,06 mmol, 147,43 µl, 3 *equiv.*) en THF (4 ml) se desgasificó y purgó con N_2 tres veces a 0 °C. Después, se añadió SEM-Cl (88,29 mg, 529,60 µmol, 93,73 µl, 1,5 *equiv.*), y la mezcla resultante se agitó de 0 a 25 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (24 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-[8-[1,3-benzotiazol-2-il(2-trimetilsililetoximetil)carbamoil]-3,4-dihidro-1*H*-2,7-naftiridin-2-il]-3-bromo-piridin-2-carboxilato de terc-butilo (150 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 696,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ= 8,46 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 6,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,79 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,39 - 3,34 (m, 2H), 3,04 (s, 2H), 1,32 (s, 9H), 0,49 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,25 (s, 9H).

Etapa 17: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il ((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*s*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(1-metil-7-(4-((*S*)-2-metil-3-((1r,4*S*)-4-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)ciclohexil)propil)piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (50 mg, 71,66 µmol, 1 *equiv.*), 6-[8-[1,3-benzotiazol-2-il(2-trimetilsililetoximetil)carbamoil]-3,4-dihidro-1*H*-2,7-naftiridin-2-il]-3-bromo-piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (59,92 mg, 86,00 µmol, 1,2 equiv.), KF (12,49 mg, 214,99 µmol, 3 *equiv.*), y cataCXium A Pd G3 (52,19 mg, 71,66 µmol, 1 equiv.) en dioxano (1,5 ml) y agua (0,15 ml) se desgasificaron y se purgaron tres veces con N_2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas bajo una atmósfera de N_2. Se realizaron ocho lotes de reacciones paralelas usando este método. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (0~ 55 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il (2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*s*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-

dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (500 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): t_R = 0,558 min, m/z: 594,7 $[M/2+H]^+$.

Etapa 18: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*s*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazinin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

Ácido [6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*s*)-4-((2*S**)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

Una mezcla de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il ((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*R*,4r)-4-((2*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (250 mg, 210,51 µmol, 1 *equiv*.) en TFA (2 ml) y DCM (2 ml) se desgasifico y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó

mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*s*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*s*)-4-((2*S**)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico] (47,91 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1001,4 $[M+H]^+$

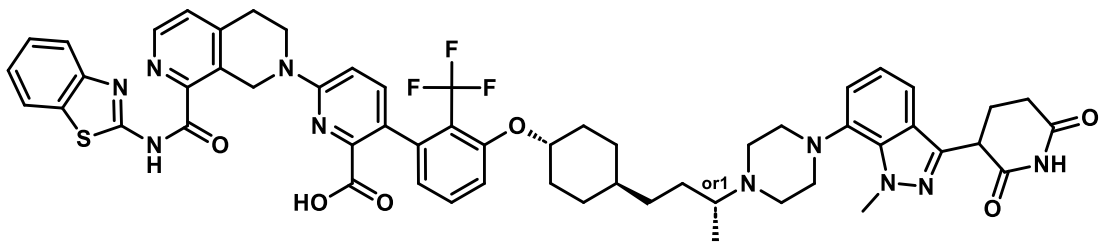
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,11 - 11,66 (m, 2H), 10,87 (s, 1H), 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,08 - 7,01 (m, 4H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,33 (d, J = 9,6, 5,2 Hz, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 5H), 3,97 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,91 - 2,85 (m, 2H), 2,66 - 2,60 (m, 2H), 2,36 - 2,28 (m, 4H), 2,19 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,17 - 2,13 (m, 2H), 2,11 - 2,07 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,84 - 1,74 (m, 4H), 1,43 - 1,38 (m, 2H), 1,37 - 1,31 (m, 2H), 1,13 - 1,07 (m, 1H), 1,03 - 0,97 (m, 2H), 0,89 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 86: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-

((3*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((3*R**)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico]

(Compuesto 197b)



Etapa 1: 6-[8-[1,3-benzotiazol-2-il(2-trimetilsililetoximetil)carbamoil]-3,4-dihidro-1*H*-2,7-naftiridin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 6-[8-[1,3-benzotiazol-2-il(2-trimetilsililetoximetil)carbamoil]-3,4-dihidro-1*H*-2,7-naftiridin-2-il]-3-bromo-piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 717,64 µmol, 1,0 *equiv*.), bis(pinacolato)diboro (546,71 mg, 2,15 mmol, 3,0 *equiv*.), Pd(dppf)Cl_2 (105,02 mg, 143,53 µmol, 0,2 *equiv*.), y KOAc (211,29 mg, 2,15 mmol, 3,0 *equiv*.) en dioxano (6 ml) se

desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 90 °C durante 4 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (0~ 10 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-[8-[1,3-benzotiazol-2-il(2-trimetilsililetoximetil)carbamoil]-3,4-dihidro-1*H*-2,7-naftiridin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) dina-2-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 744,2 $[M+H]^+$

Etapa 2: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il ((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((3*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(7-(4-((*R*)-4-((1r,4*S*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butan-2-il)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 425,76 µmol, 1,0 equiv.), 6-[8-[1,3-benzotiazol-2-il(2-trimetilsililetoximetil) carbamoil]-

3,4-dihidro-1*H*-2,7-naftiridin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (443,35 mg, 596,07 µmol, 1,4 *equiv*.), KF (74,21 mg, 1,28 mmol, 29,92 µl, 3,0 *equiv*.), y Ad_2nBuP Pd G3 (155,03 mg, 212,88 µmol, 0,5 *equiv*.) en dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) se desgasificaron y se purgaron tres veces con N_2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (0~ 80 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((3*R*)-3-(4-(3-(2,6--dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (400 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1241,7 $[M+H]^+$

Etapa 3: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((3*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-

il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((3*R**)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico]

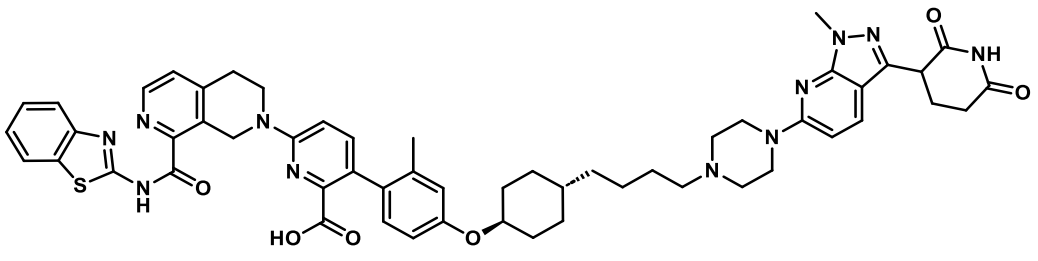
A una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il ((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((3*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (0,4 g, 322,18 µmol, 1,0 *equiv*.) en TFA (2 ml) y DCM (2 ml), la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((3*R*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((3*R**)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-

(trifluorometil)fenil)picolínico] (61,38 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1055,5 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,36 - 12,24 (m, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 3H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 3H), 6,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,34 - 5,18 (m, 2H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,11 - 3,89 (m, 2H), 3,24 - 3,11 (m, 3H), 3,08 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,96 - 2,76 (m, 4H), 2,63 (dd, J = 5,6, 8,8 Hz, 2H), 2,24 - 2,00 (m, 4H), 1,86 - 1,79 (m, 2H), 1,66 - 1,54 (m, 1H), 1,45 - 1,22 (m, 8H), 1,17 - 1,00 (m, 5H)

Ejemplo 87: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)perazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 204a)



Etapa 1: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-(4-((1r,4s)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)butil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (60 mg, 92,08 µmol, 1,0 *equiv*.), 6-[8-[1,3-benzotiazol-2-il (2-trimetilsililetoximetil) carbamoil]-3,4-dihidro-1*H*-2,7-naftiridin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (96,69 mg, 110,49 µmol, 1,2 *equiv*.), KF (16,05 mg, 276,23 µmol, 3,0 *equiv*.), y [2-(2-aminofenil)fenil]paladio(1+);bis (1-adamantil)-butil-fosfano;metanosulfonato (13,41 mg, 18,42 µmol, 0,2 *equiv*.) en dioxano (1 ml) y agua (0,1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó después 100 °C durante 1 horas bajo una atmósfera de N_2 en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~85 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il(2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidro-2,7-

naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (100 mg) como un sólido amarillo.

LCMS (EC7083-827-P1B1): t_R = 0,643 min, m/z: 1210,5 $[M+Na]^+$.

Etapa 2: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)perazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

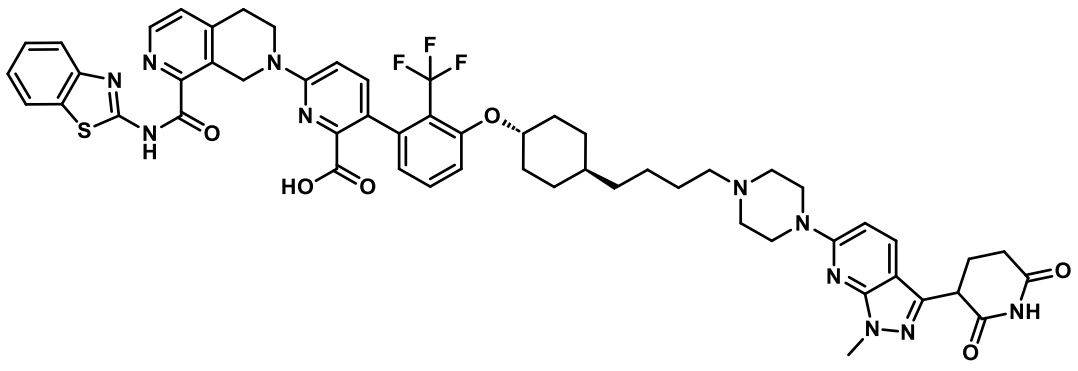
Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il ((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (100 mg, 84,14 µmol, 1,0 *equiv.*) en TFA (1 ml) y DCM (1 ml) se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-

il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (15,84 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1002,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,48 - 12,15 (m, 1H), 10,92 - 10,73 (m, 1H), 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,08 - 8,01 (m, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 2H), 7,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 6,80 - 6,70 (m, 3H), 5,24 (s, 2H), 4,25 - 4,17 (m, 2H), 4,00 - 3,93 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,68 - 3,57 (m, 4H), 3,10 - 3,05 (m, 2H), 2,68 - 2,55 (m, 4H), 2,39 - 2,25 (m, 4H), 2,18 - 2,12 (m, 1H), 2,09 - 2,02 (m, 5H), 1,82 - 1,74 (m, 2H), 1,50 - 1,43 (m, 2H), 1,36 - 1,21 (m, 8H), 1,13 - 1,00 (m, 2H)

Ejemplo 88: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*s*,4*r*)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)perazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (Compuesto 198a)



Etapa 1: 3-(6-(4-(4-((1r,4s)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona

Una solución de 4-((1r,4s)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butanal (200 mg, 508,60 µmol, 1,0 *equiv*.) y 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (204,11 mg, 559,46 µmol, 1,1 equiv., HCl) en DCM (10 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Después, $NaBH(OAc)_3$ (431,17 mg, 2,03 mmol, 4,0 *equiv*.) se añadió y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante otras 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~ 15 % MeOH/DCM) para dar 3-(6-(4-(4-((1r,4s)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (240 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 705,2 $[M+H]^+$

Etapa 2: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il ((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-

il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-(4-((1r,4s)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)butil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (100,00 mg, 141,72 µmol, 1,0 equiv.), 6-[8-[1,3-benzotiazol-2-il (2-trimetilsililetoximetil)carbamoil]-3,4-dihidro-1*H*-2,7-naftiridin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (158,12 mg, 170,07 µmol, 1,2 *equiv*.), Ad_2nBuP Pd G3 (51,61 mg, 70,86 µmol, 0,5 *equiv*.), y KF (24,70 mg, 425,17 µmol, 3,0 *equiv*.) en dioxano (6 ml) y agua (0,6 ml) se desgasificaron y se purgaron tres veces con N_2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 10 % MeOH/DCM) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il (2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (100 mg) como un amarillo.

LC-MS (ESI): m/z: 662,1 $[M/2+H]^+$.

Etapa 3: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)perazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

A una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-il((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo (100 mg, 36,22 µmol, 1,0 equiv.) en DCM (1 ml), se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1s,4r)-4-(4-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-peridin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (17,77 mg) como un sólido blanquecino.

LC-MS (ESI): m/z = 1056,4 $[M+H]^+$

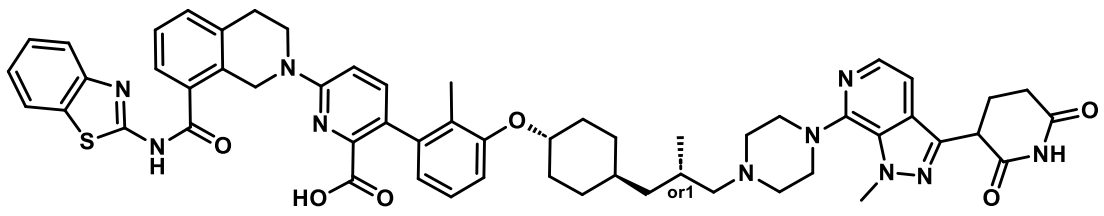
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,42 - 12,28 (m, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,89 - 7,87 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 3H), 7,41 - 7,34

(m, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,87 - 6,75 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,34 - 5,19 (m, 2H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,26 - 4,19 (m, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,71 - 3,50 (m, 4H), 3,08 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,70 - 2,56 (m, 4H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 2H), 2,24 - 2,14 (m, 1H), 2,14 - 2,06 (m, 2H), 1,84 - 1,77 (m, 2H), 1,59 - 1,21 (m, 11H), 1,15 - 1,02 (m, 2H)

Ejemplo 89: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*s*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

[Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*s*)-4-((2*S**)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

(Compuesto 211a)



Etapa 1: 7-cloro-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina

Una mezcla de 7-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina (20 g, 130,23 mmol, 1 *equiv*.), I 2 (49,58 g, 195,35 mmol, 39,35 ml, 1,5 *equiv*.), y carbonato potásico (45,00 g, 325,59 mmol, 2,5 *equiv*.) en DMF (2,4 l) se agitó a 25 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2 La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NaHSO_3$ acuoso saturado (500 ml) a 20 °C, después se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1,8 l), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 7-cloro-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina (59 g) como un sólido naranja.

LC-MS (ESI): m/z = 279,6 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 14,62 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H).

Etapa 2: 7-cloro-3-yodo-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina

Una mezcla de 7-cloro-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina (59 g, 211,12 mmol, 1 *equiv*.) y carbonato potásico (58,36 g, 422,24 mmol, 2,0 *equiv*.) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. MeI (74,92 g, 527,79 mmol, 32,86 ml, 2,5 *equiv*.) se añadió después gota a gota, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas en una atmósfera

de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (200 ml) a 0 °C, después se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1500 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (900 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 10 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 7-cloro-3-yodo-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina (36 g) como un sólido amarillo claro.

LC-MS (ESI): m/z = 293,9 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8,07 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 1,2, 5,6 Hz, 1H), 4,37 (s, 3H).

Etapa 3: 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-cloro-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina

Una mezcla de 7-cloro-3-yodo-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina (17,06 g, 40,89 mmol, 1,2 equiv.), 2,6-bis(benciloxi)-3-(4,4,5,5-tetrapetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (10,00 g, 34,07 mmol, 1 *equiv*.), $Pd(dppf)Cl_2$ (2,49 g, 3,41 mmol, 0,1 *equiv*.) y carbonato de cesio (33,30 g, 102,22 mmol, 3 *equiv*.) en dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que

se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 ~ 50 % de acetato de etilo/éter de petróleo) y HPLC preparatoria para dar 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-cloro-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina (5,96 g) como un sólido blanquecino.

LC-MS (ESI): m/z = 457,0 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 8H), 6,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 4,40 (s, 3H).

Etapa 4: 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-7-cloro-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridina (2,50 g, 5,47 mmol, 1 *equiv*.), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,22 g, 6,57 mmol, 1,2 *equiv*.), $Pd_2(dba)_3$ (501,03 mg, 547,14 µmol, 0,1 *equiv*.), RuPhos (510,63 mg, 1,09 mmol, 0,2 *equiv*.), y carbonato de cesio (5,35 g, 16,41 mmol, 3 *equiv*.) en dioxano (50 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0~ 10 % de acetato de

etilo/éter de petróleo) para dar 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,8 g) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 607,3 $[M+H]^+$

Etapa 5: 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 4-(3-(2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,8 g, 2,97 mmol, 1 *equiv*.) en THF (20 ml) y EtOH (20 ml), Pd sobre carbono (631,46 mg, 593,36 µmol, 10 % en peso, 0,2 *equiv*.), $Pd(OH)_2$ sobre carbono (833,32 mg, 593,36 µmol, 10 % en peso, 0,2 *equiv*.), y AcOH (534,47 mg, 8,90 mmol, 509,50 µl, 3 *equiv*.) se añadieron bajo una atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó en H_2 a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,7 g, crudo) como un aceite incoloro.

LC-MS (ESI): m/z = 429,1 $[M+H]^+$

Etapa 6: 3-(1-metil-7-(piperazin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona

Una solución de 4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,70 g, 3,97 mmol, 1 *equiv.*) en HCl/dioxano (10 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria para dar 3-(1-metil-7-(piperazin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (440 mg) como un sólido blanquecino

LC-MS (ESI): m/z = 329,1 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,93 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 5,2, 10,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,22 (s, 4H), 3,09 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H), 2,76 - 2,55 (m, 2H), 2,43 - 2,31 (m, 1H), 2,16 (qd, *J* = 5,2, 13,2 Hz, 1H).

Etapa 7: 3-(7-(4-((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona

Una mezcla de (*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilpropanal (80 mg, 235,80 µmol, 1 *equiv.*) y 3-(1-metil-7-(piperazin-1-il)-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (92,92 mg, 282,96 µmol, 1,2 equiv.) en DCM (2 ml) se agitó

a 25 °C durante 11 horas. Entonces, $NaBH(OAc)_3$ (149,93 mg, 707,41 µmol, 3 *equiv*.) se añadió y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (3 ml) a 25 °C, después se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 100 % acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-(7-(4-((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3--bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (40 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 652,9 $[M+H]^+$

Etapa 8: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

A una mezcla de 3-(7-(4-((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)-2-metilpropil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)piperidina-

2,6-diona (40 mg, 61,38 µmol, 1 *equiv*.), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (41,36 mg, 67,52 µmol, 1,1 *equiv*.) en dioxano (1 ml) y agua (0,1 ml), [2-(2-aminofenil)fenil]paladio(1+);bis (1-adamantil)-butil-fosfano;metanosulfonato (4,47 mg, 6,14 µmol, 0,1 *equiv*.) y KF (10,70 mg, 184,15 µmol, 3 *equiv*.) se añadieron. La mezclase desgasificó, se purgó con N_2 y se agitó a 100 °C durante 2 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (3 ml) a 25 °C, después se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparatoria (SiO_2, DCM:MeOH = 15:1) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*r*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (60 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1057,3 $[M+H]^+$

Etapa 9: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*s*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico [Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*s*)-4-((2*S**)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico]

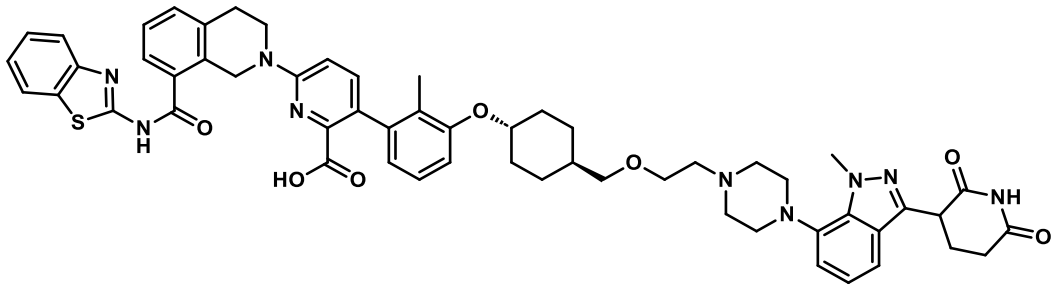
Se añadió TFA (0,8 ml) a una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4r)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (60 mg, 56,75 µmol, 1 *equiv.*) en DCM (0,8 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria para dar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*S*,4*s*)-4-((2*S*)-3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico [ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-

(((1*S*,4*s*)-4-((2*S**)-3-(4-(3-(2,6- dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-c]piridin-7-il)piperazin-1-il)-2-metilpropil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico] (40,18 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1001,3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s, 1H), 12,57 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 2H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 3H), 7,41 - 7,29 (m, 3H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 8,4, 16,0 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,37 (dd, J = 5,2, 10,4 Hz, 1H), 4,29 - 4,16 (m, 4H), 3,91 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,28 - 3,11 (m, 4H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,75 - 2,58 (m, 4H), 2,56 (s, 2H), 2,42 - 2,30 (m, 2H), 2,19 - 2,04 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,84 - 1,74 (m, 2H), 1,51 - 1,22 (m, 5H), 1,17 - 0,87 (m, 6H).

Ejemplo 90: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)metil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 235a)



Etapa 1: 1-(((1*r*,4*r*)-4-((aliloxi)metil)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-metilbenceno

A una solución de (1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)metanol (1 g, 3,34 mmol, 1 *equiv*.) en THF (20 ml), se añadió NaH (267,38 mg, 6,68 mmol, 60 % de pureza, 2 *equiv*.). La mezcla se agita a 0 °C durante 0,5 hora antes de la adición de 3-bromoprop-1-eno (606,49 mg, 5,01 mmol, 1,5 *equiv*.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 1-(((1r,4r)-4-((aliloxi)metil)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-metilbenceno (900 mg) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,16 - 7,12 (m, 1H), 7,09 - 7,04 (m, 1H), 7,04 - 7,00 (m, 1H), 5,87 (tdd, J = 5,2, 10,4, 17,2 Hz, 1H), 5,28 - 5,20 (m, 1H), 5,13 (dd, J = 2,0, 10,4 Hz, 1H), 4,28 - 4,17 (m, 1H), 3,96 - 3,89 (m,

2H), 3,25 - 3,15 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,10 - 2,02 (m, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 2H), 1,63 - 1,51 (m, 1H), 1,42 - 1,30 (m, 2H), 1,16 - 1,04 (m, 2H).

Etapa 2: 2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)metoxi)acetaldehído

Una solución de 1-(((1r,4r)-4-((aliloxi)metil)ciclohexil)oxi)-3-bromo-2-metilbenceno (900 mg, 2,65 mmol, 1 *equiv*.) en DCM (10 ml) se agitó a -70 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de O_3 Entonces, Me_2S (824,09 mg, 13,26 mmol, 974,10 µl, 5 *equiv*.) se añadió a la mezcla, La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaClO saturado (15 ml), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 10 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 2-(((1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)metoxi)acetaldehído (250 mg) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,58 (s, 1H), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 4,28 - 4,20 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,36 - 3,28 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 2H), 1,84 - 1,76 (m, 2H), 1,65 - 1,56 (m, 1H), 1,39 - 1,31 (m, 2H), 1,17 - 1,08 (m, 2H)

Etapa 3: 3-(7-(4-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)metoxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

Una solución de 2-(((1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)metoxi)acetaldehído (200 mg, 586,10 µmol, 1 *equiv*.) y 3-(1-metil-7-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (230,25 mg, 703,32 µmol, 1,2 *equiv*.) en DCM (6 ml) se agitó a 25 °C durante 1 hora. Después, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (372,65 mg, 1,76 mmol, 3 *equiv*.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con DCM (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (6 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-(7-(4-(2-(((1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)metoxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (250 mg) como un aceite incoloro.

LC-MS (ESI): m/z = 654,4 $[M+H]^+$

Etapa 4: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)metil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(7-(4-(2-(((1r,4r)-4-(3-bromo-2-metilfenoxi)ciclohexil)metoxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (125 mg, 191,54 µmol, 1 *equiv*.), 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinato (140,79 mg, 229,84 µmol, 1,2 *equiv*.), KF (1,5 M, 383,07 µl, 3 *equiv*.), y [2-(2-aminofenil) fenil]paladio(1+);bis (1-adamantil)-butil-fosfano;metanosulfonato (27,90 mg, 38,31 µmol, 0,2 *equiv*.) en dioxano (8 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró y concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 50 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1r,4r)-4-((2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi) metil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (150 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1058,7 $[M+H]^+$

Etapa 5: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-((2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-

il)piperazin-1-il)etoxi)metil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

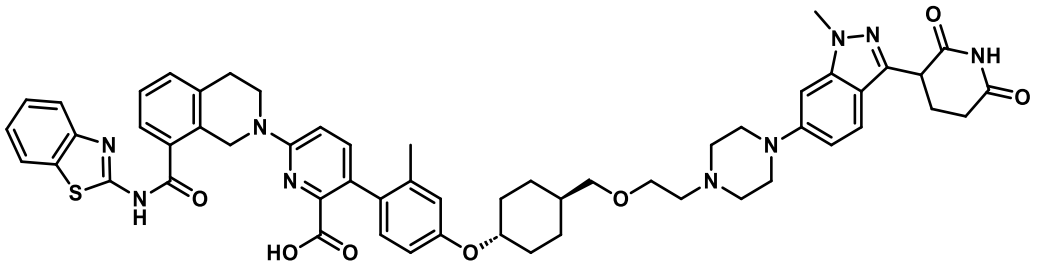
A una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1r,4r)-4-((2-(4-(3-(2,6--dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)perazin-1-il)etoxi)metil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (150 mg, 141,74 µmol, 1 *equiv*.) en DCM (1 ml), se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que después se purificó mediante HPLC preparatoria para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2((1*H*)-il)-3-(3-(((1r,4r)-4-((2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-7-il)piperazin-1-il)etoxi)metil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (31,62 mg) como un sólido blanquecino.

LC-MS (ESI): m/z = 502,1 $[M/2+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,97 - 12,76 (m, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 3H), 7,41 - 7,32 (m, 3H), 7,08 - 7,01 (m, 3H), 6,94 (dd, *J* = 8,4, 14,4 Hz, 2H), 6,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,33 (dd, *J* = 5,2, 9,2 Hz, 1H), 4,28 - 4,14 (m, 5H), 3,91 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,56 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 3,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,02 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H),

2,93 - 2,82 (m, 2H), 2,68 - 2,57 (m, 4H), 2,48 - 2,44 (m, 2H), 2,38 - 2,27 (m, 2H), 2,21 - 2,06 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,81 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,62 - 1,55 (m, 1H), 1,41 - 1,33 (m, 2H), 1,20 - 1,00 (m, 3H).

Ejemplo 91: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)metil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil) ácido picolínico (Compuesto 236a)



Etapa 1: (1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexano-1-carboxilato de metilo

Una mezcla de (1s,4s)-4-hidroxiciclohexán-1-carboxilato de metilo (5 g, 31,61 mmol, 1,0 equiv.), 4-bromo-3-metil-fenol (7,09 g, 37,93 mmol, 1,2 *equiv*.), y 2-(tributil-fosfanilideno)acetonitrilo (15,26 g, 63,21 mmol, 2,0 *equiv*.) en tolueno (100 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 120 °C durante 16 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción

se filtró y concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (0 ~ 5 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar (1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexán-1-carboxilato de metilo (5 g) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,35 (tt, *J* = 3,6, 11,2 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,06 - 2,00 (m, 2H), 1,96 - 1,87(m, 2H), 1,58 - 1,46 (m, 2H), 1,42 - 1,31 (m, 2H).

Etapa 2: ((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)metanol

Una solución de (1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexán-1-carboxilato de metilo (2 g, 6,11 mmol, 1,0 equiv.) en THF (20 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. Se añadió LAH (2,5 M, 2,69 ml, 1,1 *equiv.*) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de sulfato•10H2O (20 g) bajo 0 °C en una atmósfera de N_2, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 ~ 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar ((1r,4r)-4-(4-bromo-3-

metilfenoxi)ciclohexil)metanol (1,8 g) como un aceite incoloro.

Etapa 3: 4-(((1r,4r)-4-((aliloxi)metil)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-metilbenceno

Una mezcla de NaH (267,35 mg, 6,68 mmol, 60 % de pureza, 2,0 *equiv*.) en THF (20 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 tres veces. A esta mezcla, ((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)metanol (1 g, 3,34 mmol, 1,0 equiv.) en THF (10 ml) se añadió gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después, 3-bromoprop-1-eno (808,65 mg, 6,68 mmol, 2,0 *equiv*.) se añadió gota a gota, y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 14 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivos mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) a 0 °C, se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (60 ml, 300 ml en total). Las capas orgánicas combinadas se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 - 5 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 4-(((1r,4r)-4-((aliloxi)metil)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-metilbenceno (1 g) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz,

1H), 5,87 (tdd, *J* = 5,2, 10,6, 17,2 Hz, 1H), 5,28 - 5,20 (m, 1H), 5,16 - 5,09 (m, 1H), 4,25 - 4,16 (m, 1H), 3,90 (td, *J* = 1,6, 5,2 Hz, 2H), 3,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,09 - 1,99 (m, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 2H), 1,60 - 1,48 (m, 1H), 1,38 - 1,24 (m, 2H), 1,20 - 1,02 (m, 2H)

Etapa 4: 2-(((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)metoxi)acetaldehído

Una solución de 4-(((1r,4r)-4-((aliloxi)metil)ciclohexil)oxi)-1-bromo-2-metilbenceno (1 g, 2,95 mmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (20 ml) se agitó a -75 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de O_3 Me_2S (915,71 mg, 14,74 mmol, 1,08 ml, 5,0 *equiv*.) después se añadió, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con NaOCl acuoso saturado (20 ml), se extrajo con DCM (50 ml), se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 - 15 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 2-(((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)metoxi)acetaldehído (500 mg) como un aceite amarillo.

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9,60 - 9,56 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,29 - 3,24 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,07 - 2,02 (m,

2H), 1,80 - 1,75 (m, 2H), 1,60 - 1,52 (m, 1H), 1,33 - 1,28 (m, 2H), 1,18 - 1,09 (m, 2H)

Etapa 5: 3-(6-(4-(2-(((((1*r*,4*r*)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)metoxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona

Una mezcla de 2-(((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)metoxi)acetaldehído (200 mg, 586,10 µmol, 1,0 equiv.) y 3-(1-metil-6-(piperazin-1-il)-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (230,25 mg, 703,32 µmol, 1,2 *equiv*.) en DCM (6 ml) se agitó a 25 °C durante 2,5 horas. $NaBH(OAc)_3$ (372,65 mg, 1,76 mmol, 3,0 *equiv.)* se añadió y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 3-(6-(4-(2-(((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)metoxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (280 mg, crudo) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 654,4 $[M+H]^+$

Etapa 6: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)metil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

Una mezcla de 3-(6-(4-(2-(((1r,4r)-4-(4-bromo-3-metilfenoxi)ciclohexil)metoxi)etil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-indazol-3-il)piperidina-2,6-diona (250 mg, 383,07 µmol, 1,0 equiv.), 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinato de *terc*-butilo (281,58 mg, 459,69 µmol, 1,2 equiv.), cataCXium® A Pd G3) (55,80 mg, 76,61 µmol, 0,2 *equiv*.) y KF (66,77 mg, 1,15 mmol, 3,0 equiv.) en dioxano (5 ml) y H_2O (0,5 ml) se desgasifico y se purgó con N_2 tres veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (15 ml, total) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml, total). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0-20 % de diclorometano/metanol) para proporcionar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1r,4r)-4-((2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)metil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (280 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1058,7 $[M+H]^+$

Etapa 7: ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1*r*,4*r*)-4-((2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)metil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico

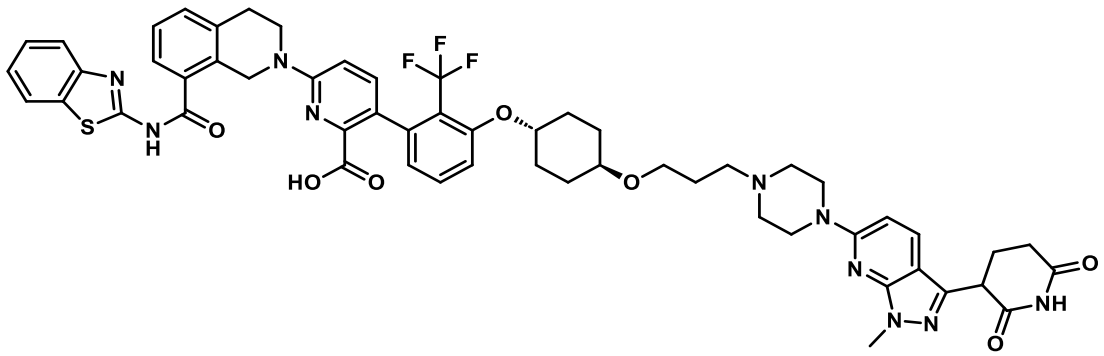
Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1r,4r)-4-((2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)-piperazin-1-il)etoxi)metil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolinato de terc-butilo (280 mg, 264,58 µmol, 1,0 *equiv*.) en DCM (3 ml) y TFA (3 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(4-(((1r,4r)-4-((2-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-indazol-6-il)piperazin-1-il)etoxi)metil)ciclohexil)oxi)-2-metilfenil)picolínico (55,46 mg) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI): m/z = 1002,5 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,33 - 12,01 (m, 2H), 10,85 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 3H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 6,97 - 6,89 (m, 4H), 6,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,28 - 4,21 (m,

2H), 3,92 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,80 - 3,50 (m, 4H), 3,29 - 3,18 (m, 6H), 3,02 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,69 - 2,54 (m, 4H), 2,38 - 2,24 (m, 2H), 2,23 - 2,04 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,84 - 1,78 (m, 2H), 1,62 - 1,54 (m, 1H), 1,39 - 1,30 (m, 2H), 1,16 - 1,06 (m, 2H)

Ejemplo 92: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (Compuesto 146b)



Etapa 1: 9-(3-bromo-2-(trifluorometil) fenoxi)-1,5-dioxaespiro[5,5]undecano

Una mezcla de 1,5-dioxaespiro [5,5] undecan-9-ol (3 g, 17,42 mmol, 1 *equiv*.), 3-bromo-2-(trifluorometil)fenol (4,41 g, 18,29 mmol, 1,05 *equiv*.) y 2-(tributil-fosfanilideno) acetonitrilo (6,31 g, 26,13 mmol, 1,5 *equiv*.) en tolueno (40 ml) se agitó a 140 °C

durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 9-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)-1,5-dioxaespiro[5,5]undecano (4 g) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,50 - 7,40 (m, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 2H), 4,77 - 4,64 (m, 1H), 3,82 (td, *J* = 5,6, 7,6 Hz, 4H), 1,87 - 1,65 (m, 8H), 1,59 (td, *J* = 5,6, 11,2 Hz, 2H)

Etapa 2: 3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-1-ol

A una solución de 9-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)-1,5-dioxaespiro [5,5] undecano (4 g, 10,12 mmol, 1 *equiv.*) en THF (40 ml), enfriado a -50 °C bajo una atmósfera de N_2, BH3•THF (1M, 12,15 ml, 1,2 *equiv.*) se añadió gota a gota. Después de agitar durante 30 minutos, TMSOTF (112,48 mg, 506,06 µmol, 91,44 µl, 0,05 equiv.) se añadió gota a gota. Después, la reacción se calentó lentamente a 25 °C y se agitó durante 15,5 horas. La mezcla se inactivó mediante la adición de metanol (10 ml) y HCl 2 M (3 ml) a 0 °C y se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para dar 3-(((1s,4s)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-1-ol (1 g) como un aceite amarillo y 3-(((1r,4r)-4-(3-bromo-2-

(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-1-ol (1,8 g) como un aceite amarillo.

Pico1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,36 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,53 - 3,40 (m, 4H), 3,35 (s, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 2H), 1,71 - 1,55 (m, 8H)

Pico 2: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ* = 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,63 - 4,51 (m, 1H), 3,70 - 3,61 (m, 2H), 3,57 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 2,11 - 1,94 (m, 4H), 1,93 - 1,68 (m, 3H), 1,67 - 1,57 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 2H)

Etapa 3: 1-bromo-3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-yodopropoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)benceno

A una mezcla de 3-(((1r,4r)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propan-1-ol (800 mg, 2,01 mmol, 1 *equiv.*) en THF (10 ml) se añadió I_2 (664,51 mg, 2,62 mmol, 527,39 µl, 1,3 equiv.), imidazol (274,21 mg, 4,03 mmol, 2 *equiv.*) y PPh_3 (1,06 g, 4,03 mmol, 2 *equiv.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 - 3 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 1-bromo-3-(((1r,4r)-4-(3-yodopropoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)benceno (740 mg) como un aceite amarillo.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7,51 - 7,41 (m, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 4,71 - 4,59 (m, 1H), 3,48 - 3,42 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,30 (s, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 4H), 1,90 - 1,79 (m, 2H), 1,58 - 1,40 (m, 4H)

Etapa 4: 3-(6-(4-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona

Una mezcla de 1-bromo-3-(((1r,4r)-4-(3-yodopropoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)benceno (740 mg, 1,46 mmol, 1 *equiv*.), 3-(1-metil-6-piperazin-1-il-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (574,99 mg, 1,75 mmol, 1,2 *equiv*.) y DIPEA (942,96 mg, 7,30 mmol, 1,27 ml, 5 *equiv*.) en DMF (12 ml) se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 - 15 % de diclorometano/metanol) para proporcionar 3-(6-(4-(3-(((1r,4r)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (1,1 g) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 707,1 $[M+H]^+$

Etapa 5: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de *terc*-butilo

A una mezcla de 3-(6-(4-(3-((((1r,4r)-4-(3-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil)oxi)propil)piperazin-1-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidina-2,6-diona (1,1 g, 1,40 mmol, 1 *equiv.*), 6-[8-(1,3-benzotiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carboxilato de *terc*-butilo (942,74 mg, 1,54 mmol, 1,1 *equiv.*) en dioxano (10 ml) y H_2O (1 ml) se añadió [2-(2-aminofenil)fenil]paladio(1+);bis (1-adamantil)-butil-fosfano;metanosulfonato (101,89 mg, 139,91 µmol, 0,1 *equiv.*) y KF (243,86 mg, 4,20 mmol, 3 *equiv.*). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 y se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (5 ml) a 25 °C, se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml, total). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml, total), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0 - 14 % de diclorometano/metanol) para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-

ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenilo)picolinato de *terc*-butilo (350 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1113,3[M+H] $^{+}$.

Etapa 6: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1*r*,4*r*)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico

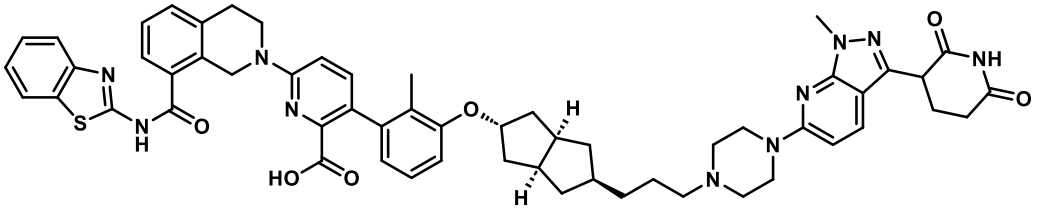
Una solución de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolinato de terc-butilo (950 mg, 1057,6 µmol, 1 *equiv*.) en DCM (5 ml) y TFA (5 ml) se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((1r,4r)-4-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-

il)propoxi)ciclohexil)oxi)-2-(trifluorometil)fenil)picolínico (354,99 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = 1057,2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,08 - 12,57 (m, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,31 (m, 6H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,07 - 4,92 (m, 2H), 4,62 (s, 1H), 4,21 (dd, *J* = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 3,94 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,70 - 3,57 (m, 4H), 3,46 (t, *J* = 6,0 Hz, 4H), 3,03 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,67 - 2,53 (m, 4H), 2,43 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 2,32 (td, *J* = 4,0, 13,6 Hz, 2H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 2,03 - 1,86 (m, 4H), 1,70 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,58 - 1,42 (m, 4H)

Ejemplo 163. Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((2s,3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propil)octahidropentalen-2-il)oxi)-2-metilfenil)picolínico (Compuesto 191a)



Etapa 1: (3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-(benciloxi)propilideno)hexahidro-1*H*-espiro[pentaleno-2,2'-[1,3]dioxolano]

A una solución agitada de bromuro de (3-(benciloxi)propil)trifenilfosfonio (5,50 g, 11,2 mmol, 1,2 *equiv*.) en THF (20 ml) se añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (1,26 g, 11,2 mmol, 1,2 *equiv*.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. A esta mezcla, (3aR,6aS)-tetrahidro-1H-espiro[pentaleno-2,2'-[1,3]dioxolan]-5(3H)-ona (1,70 g, 9,33 mmol, 1 *equiv*.) se añadió y la mezcla de reacción resultante se agitó a 23 °C durante 18 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo en crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 - 100 % acetato de etilo/heptano) para dar (3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-(benciloxi) propilideno) hexahidro-1*H*-espiro[pentaleno-2,2'-[1,3]dioxolano] (1,64 g) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32–7,25 (m, 4H), 7,23–7,16 (m, 1H), 5,19 (ddd, *J* = 7,2, 5,0, 2,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,80 (dt, *J* = 4,4, 2,0 Hz, 4H), 3,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,57 – 2,29 (m, 3H), 2,28 – 2,20 (m, 2H), 2,07 – 2,00 (m, 2H), 1,93 (tdd, *J* = 14,1, 7,8, 1,7 Hz, 2H), 1,50 (dd, *J* = 13,4, 7,1 Hz, 2H).

Etapa 2: (3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-hidroxipropil) hexahidropentalen-2(1H)-uno

A una solución agitada de (3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-(benciloxi)propilideno)hexahidro-1*H*-espiro[pentaleno-2,2'-[1,3]dioxolano] (1,64 g, 5,22 mmol, 1 *equiv*.) en etanol (20 ml) se añadió Pd sobre carbono (556 mg, 10 % en peso, 522 µmol, 0,1 *equiv*.). La mezcla resultante se roció con H_2 durante 15 minutos y se agitó a 23 °C durante 24 horas. La mezcla se roció entonces con N_2, se filtró sobre celite y se concentró a presión reducida. El material crudo se resuspendió en etanol (10 ml) y se añadió HCl acuoso (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 - 100 % acetato de etilo/heptano) para dar (3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-hidroxipropil)hexahidropentalen-2(1H)-ona (944 mg) como un aceite incoloro.

LC-MS (ESI): m/z = 183,2 $[M+H]^+$.

Etapa 3: (3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-((terc-butildifenilsil)oxi)propil)hexahidropentalen-2(1H)-ona

A una solución agitada de (3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-hidroxipropil) hexahidropentalen-2(1H)-ona (729 mg, 4,00 mmol, 1 *equiv*.) e imidazol (681 mg, 10,0 mmol, 2,5 *equiv*.) en DMF (20 ml) se añadió TBDPS-Cl (1,37 g, 1,28 ml, 5,00 mmol, 1,25 *equiv*.). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 18 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 - 100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar ((3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)propil)hexahidropentalen-2 (1H)-ona (1,50 g) como un sólido incoloro.

LC-MS (ESI): m/z = 421,4 $[M+H]^+$.

Etapa 4: (2r,3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)propil)octahidropentalen-2-ol

A una solución agitada de (3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)propil)hexahidropentalen-2(1H)-ona (1,50 g, 3,57 mmol, 1 equiv.) en metanol (15,0 ml) se añadió borohidruro de sodio (270 mg, 7,13 mmol, 2 *equiv*.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo en crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida

en gel de sílice (0 - 100 % de acetato de etilo/hexanos) para dar (2r,3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)propil)octahidropentalen-2-ol (1,30 g) como un sólido incoloro.

^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (dt, *J* = 6,4, 1,7 Hz, 4H), 7,39 (tt, *J* = 8,2, 5,8 Hz, 8H), 4,25 (ddd, *J* = 13,0, 7,1, 5,8 Hz, 1H), 3,63 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,33 (dtd, *J* = 10,8, 8,4, 4,3 Hz, 2H), 2,13 – 1,95 (m, 5H), 1,73 (th, *J* = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 1,64 – 1,48 (m, 2H), 1,44 – 1,30 (m, 4H), 1,04 (s, 9H), 1,03 – 0,93 (m, 1H).

Etapa 5: (3-((2s,3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-bromo-2-metilfenoxi)octahidropentalen-2-il)propoxi)(*terc*-butil)difenilsilano

A una solución agitada de 3-bromo-2-metilfenol (206 mg, 1,10 mmol, 1,1 *equiv*.) y (2r,3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-((terc-butildifenilsilil)oxi)propil)octahidropentalen-2-ol (423 mg, 1,00 mmol, 1 *equiv*.) en tolueno (10,0 ml) se añadió(cianometileno)tributilfosforano (290 mg, 318 µl, 1,20 mmol, 1,2 *equiv*.). La mezcla se agitó a 130 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se elaboró con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro amónico, después se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante

cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 - 100 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar (3-((2s,3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-bromo-2-metilfenoxi)octahidropentalen-2-il)propoxi)(*terc*-butil) difenilsilano (417 mg) como un aceite incoloro.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 – 7,60 (m, 4H), 7,45 – 7,32 (m, 6H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,81 (p, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,64 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,62 – 2,54 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,10 – 1,95 (m, 6H), 1,78 (tt, *J* = 12,1, 6,4 Hz, 1H), 1,67 (dt, *J* = 13,6, 4,6 Hz, 2H), 1,62 – 1,53 (m, 2H), 1,37 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,05 (s, 9H).

Etapa 6: 3-((2s,3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-bromo-2-metilfenoxi)octahidropentalen-2-il)propan-1-ol

A una solución agitada de (3-((2s,3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-bromo-2-metilfenoxi)octahidropentalen-2-il)propoxi)(terc-butil)difenilsilano (417 mg, 705 µmol, 1 equiv.) en THF (5,00 ml) se añadió TBAF (276 mg, 1,06 ml, 1,06 mmol, 1,5 *equiv*.). La mezcla se agitó a 23 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se particionó entre acetato de etilo y solución de cloruro de amonio saturado acuoso. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante

cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 - 100 % acetato de etilo/hexanos) para dar 3-((2s,3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-bromo-2-metilfenoxi)octahidropentalen-2-il)propan-1-ol (129 mg) como un sólido incoloro.

LC-MS (ESI): m/z = 353,2 $[M+H]^+$.

Etapa 7: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((2s,3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-hidroxipropil)octahidropentalen-2-il)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo

A un vial de microondas de 5 ml equipado con una barra agitadora magnética, se añadió 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinato de *terc*-butilo (268 mg, 438 µmol, 1,2 *equiv.*), 3-((2s,3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-bromo-2-metilfenoxi)octahidropentalen-2-il) propan-1-ol (129 mg, 365 µmol, 1 *equiv.*), y Catacxium A Pd G3 (26,6 mg, 36,5 µmol, 0,10 *equiv.*). El vial se limpió minuciosamente con nitrógeno. A esta mezcla se le añadió 1,4-dioxano (4,00 ml) y K_3PO_4 (233 mg, 1,10 mmol, 3 *equiv.*), y el vial se tapó bien. La mezcla de reacción se calentó bajo radiación de microondas a 100 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre agua (20 ml) y DCM (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (60 ml), se lavó con salmuera, se secó en sulfato de

sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se trituró con EtOAc para proporcionar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((2s,3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-hidroxipropil) octahidropentalen-2-il)oxi)-2-metilfenilo)picolinato de *terc*-butilo (212 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI) m/z: 759,5 $[M+H]^+$.

Etapa 8: 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-3-(((2s,3aR,5s,6aS)-5-(3-oxopropil)octahidropentalen-2-il)oxi)fenil)picolinato de *terc*-butilo

A una solución agitada de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((2s,3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-hidroxipropil)octahidropentalen-2-il)oxi)-2-metilfenil)picolinato de *terc*-butilo (277 mg, 365 µmol, 1 equiv.) en DCM (5,00 ml), se añadió DMP (232 mg, 547 µmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 23 °C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente y se repartió entre una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio 50:50 v/v y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y DCM (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (60 ml), se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El material crudo se trituró con acetato de etilo

para dar 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-3-(((2s,3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-oxopropil)octahidropentalen-2-il)oxi)fenil)picolinato de todas las (226 mg) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI): m/z = $[M+H]^+$ 757,3.

Etapa 9: Ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((2s,3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propil)octahidropentalen-2-il)oxi)-2-metilfenil)picolínico

A una solución agitada de 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(2-metil-3-(((2s,3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-oxopropil)octahidropentalen-2-il)oxi)fenil)picolinato de *terc*-butilo (56,8 mg, 75,0 µmol, 1 *equiv.*), 3-(1-metil-6-piperazina -1-il-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)piperidin-2,6-diona (29,6 mg, 90,0 µmol, 1,2 *equiv.*), y DIPEA (48,5 mg, 375 µmol, 5 *equiv.*) en DCM (1,00 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (79,5 mg, 375 µmol, 5 *equiv.*). La mezcla de reacción resultante se agitó a 23 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM (6 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo

se disolvió en DCM (1,00 ml) y TFA (500 µl). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C hasta que se completó. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se sometió a purificación (HPLC (30-100 % CH_3CN en agua, 0,1 % FA) en una columna de HPLC preparatoria: C18 30x250 mm dimensiones: 30 mm x 250 mm, 5 µm), produciendo ácido 6-(8-(benzo[d]tiazol-2-ilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(3-(((2s,3a*R*,5s,6a*S*)-5-(3-(4-(3-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)piperazin-1-il)propil)octahidropentalen-2-il)oxi)-2-metilfenil)picolínico (26,7 mg).

LC-MS (ESI): m/z = 1012,3 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10,78 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,82 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J* = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,55 (m, 4H), 2,96 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,62 – 2,46 (m, 2H), 2,39 (d, *J* = 4,9 Hz, 4H), 2,27 – 2,19 (m, 3H), 2,08 (dd, *J* = 13,3, 5,6 Hz, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,76 – 1,62 (m, 2H), 1,48 – 1,35 (m, 2H), 1,31 – 1,24 (m, 2H), 0,85 – 0,70 (m, 2H).

Los siguientes ejemplos se sintetizaron mediante métodos similares para aquellos descritos en los ejemplos anteriores:

Ejemplo n.°	**Compuesto n.°**	**LC-MS (ESI)**	**^{1}H NMR**
93	**194a**	m/z = 501,7 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,86 - 10,81 (m, 1H), 8,59 - 8,53 (m, 1H), 8,22 - 8,18 (m, 1H), 8,09 - 8,01 (m, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,58 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 3H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 2H), 6,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,69 - 6,62 (m, 1H), 5,28 - 5,19 (m, 2H), 4,30 - 4,13 (m, 2H), 4,00 - 3,94 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,21 (s, 4H), 3,10 - 3,04 (m, 2H), 2,23 - 2,12 (m, 4H), 2,12 - 2,04 (m, 4H), 1,89 (s, 3H), 1,81 - 1,77 (m, 2H), 1,48 - 1,42 (m, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 6H), 1,27 - 1,21 (m, 4H), 1,16 - 1,13 (m, 1H), 1,11 - 1,03 (m, 2H).
94	**195a**	m/z = 1001,7 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,92 - 12,47 (m, 1H), 12,36 - 12,21 (m, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,12 - 7,01 (m, 4H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,34 (dd, J = 10,0, 5,2 Hz, 1H), 4,28 - 4,13 (m, 4H), 3,97 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,18 - 3,13 (m, 1H), 3,07 (t, J = 5,6 Hz, 3H), 3,03 - 2,80 (m, 4H), 2,69 - 2,53 (m, 3H), 2,38 - 2,29 (m, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 2H), 2,09 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,88 - 1,71 (m, 4H), 1,47 - 1,31 (m, 4H), 1,17 - 1,09 (m, 1H), 1,07 - 0,98 (m, 2H), 0,91 (d, J = 5,6 Hz, 3H).
95	**196a**	m/z = 987,2 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,42 - 12,18 (m, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,57 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,08 - 8,02 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,29 - 4,18 (m, 2H), 4,02 - 3,92 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,24 (s, 4H), 3,10 - 3,06 (m, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 6H), 2,22 - 2,13 (m, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 5H), 1,84 - 1,77 (m, 2H), 1,59 - 1,47 (m, 3H), 1,38 - 1,21 (m, 6H), 1,13 - 1,03 (m, 2H).
96	**197a**	m/z = 1055,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,39 - 12,22 (m, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 3H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,11 - 6,98 (m, 3H), 6,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,33 - 5,17 (m, 2H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,37 - 4,31 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,07 - 3,93 (m, 2H), 3,22 - 3,13 (m, 4H), 3,08 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,67 - 2,62 (m, 2H), 2,46 -2,37 (m, 4H), 2,36 - 2,29 (m, 2H), 2,20 - 2,16 (m, 1H),

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
			2,13 - 2,06 (m, 2H), 1,87 - 1,79 (m, 2H), 1,43 - 1,21 (m, 7H), 1,16 - 0,97 (m, 5H).
97	**202a**	m/z = 1001,5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,41 - 12,23 (m, 1H), 10,93 - 10,77 (m, 1H), 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 3H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 3H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,29 - 4,22 (m, 2H), 3,99 - 3,95 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,29 - 3,15 (m, 6H), 3,09 - 3,05 (m, 2H), 2,69 - 2,57 (m, 4H), 2,37 - 2,24 (m, 2H), 2,18 - 2,12 (m, 1H), 2,10 - 2,02 (m, 5H), 1,82 - 1,75 (m, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 2H), 1,36 - 1,22 (m, 8H), 1,13 - 1,02 (m, 2H).
98	**203a**	m/z = 1001,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,41 - 12,23 (m, 1H), 10,94 - 10,84 (m, 1H), 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,08 - 8,03 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,08 - 7,01 (m, 3H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,34 (dd, J = 4,8, 9,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,00 - 3,92 (m, 2H), 3,28 - 3,17 (m, 4H), 3,13 - 3,02 (m, 4H), 2,98 - 2,85 (m, 2H), 2,67 - 2,61 (m, 2H), 2,35 - 2,28 (m, 2H), 2,12 - 2,23 (m, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 5H), 1,83 - 1,75 (m, 2H), 1,57 - 1,44 (m, 2H), 1,38 - 1,22 (m, 8H), 1,11 - 1,02 (m, 2H).
99	**205a**	m/z = 989,6 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,84 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,40 - 4,21 (m, 2H), 3,96 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,07 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,66 - 2,57 (m, 6H), 2,55 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,36 - 2,22 (m, 2H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,01 - 1,90 (m, 4H), 1,54 - 1,22 (m, 5H).
100	**206a**	m/z = 495,4 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,89 (s, 1H), 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,07 - 6,99 (m, 3H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,34 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,97 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,09 - 3,06 (m, 2H), 3,03 - 2,74 (m, 6H), 2,70 - 2,56 (m, 5H), 2,38 - 2,29 (m, 2H), 2,24 - 2,07 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,02 - 1,92 (m, 4H), 1,48 - 1,37 (m, 4H).
101	**207a**	m/z = 496,0 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,31 (s, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H),8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 9,2, 12,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,81 - 6,76 (m, 2H), 6,74 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H),

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
			5,24 (s, 2H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 4,20 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,68 - 3,55 (m, 7H), 3,07 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,59 (d, J = 5,6 Hz, 4H), 2,19 - 2,12 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,02 - 1,93 (m, 6H), 1,49 - 1,34 (m, 6H).
102	**208a**	m/z = 1055,5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,46 - 12,15 (m, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 4H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,95 - 6,89 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,32 - 5,18 (m, 2H), 4,51 - 4,35 (m, 1H), 4,25 (dd, J = 5,6, 9,2 Hz, 1H), 4,06 - 3,94 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,22 (s, 4H), 3,07 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,63 - 2,58 (m, 2H), 2,55 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 2,39 - 2,30 (m, 4H), 2,18 - 2,04 (m, 4H), 1,83 - 1,76 (m, 2H), 1,46 (dd, J = 2,8, 4,4 Hz, 3H), 1,35 - 1,23 (m, 6H), 1,13 - 1,04 (m, 2H).
103	**200a**	m/z = 1055,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,79 - 12,42 (m, 1H), 12,34 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 3H), 7,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38 - 7,34 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,10 - 7,00 (m, 3H), 6,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,40 - 5,13 (m, 2H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,09 - 3,91 (m, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 3,07 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,98 - 2,84 (m, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 2H), 2,43 - 2,26 (m, 4H), 2,21 - 2,05 (m, 4H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 1,61 - 1,46 (m, 2H), 1,43 - 1,19 (m, 9H), 1,13 - 1,04 (m, 2H).
104	**199a**	m/z = 988,2 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =10,85 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 2H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 - 6,99 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,20 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,07 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 2,70 - 2,55 (m, 3H), 2,47 (s, 4H), 2,38 - 2,24 (m, 4H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 2,11 - 2,02 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,84 - 1,75 (m, 2H), 1,54 - 1,46 (m, 2H), 1,41 - 1,31 (m, 2H), 1,31 - 1,26 (m, 1H), 1,23 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,13 - 0,99 (m, 2H).
105	**201a**	m/z = 1002,3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ= 12,48 - 12,46 (m, 1H), 11,00 - 10,83 (m, 2H), 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,51 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 4,28 - 4,18 (m, 2H), 3,97 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,90 - 3,82 (m, 5H), 3,40 (s, 2H), 3,07 (d, J = 5,6 Hz, 4H), 2,70 - 2,58 (m, 2H), 2,44 - 2,22 (m, 2H), 2,15 (dd, J = 5,6, 13,2 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,88 (s, 3H),

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
			1,82 - 1,70 (m, 4H), 1,43 - 1,28 (m, 5H), 1,27 - 1,18 (m, 3H), 1,11 - 0,99 (m, 2H).
106	**209a**	m/z = 1001,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,97 - 12,78 (m, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 6,97 - 6,88 (m, 2H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,41 - 4,31 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,22 (dd, J = 2,4, 14,4 Hz, 4H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,75 - 2,56 (m, 6H), 2,38 - 2,27 (m, 3H), 2,18 - 2,13 (m, 1H), 2,06 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,78 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,52 - 1,44 (m, 2H), 1,37 - 1,19 (m, 8H), 1,10 - 0,99 (m, 2H).
107	**210a**	m/z = 494,4 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,92 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 3H), 7,35 (td, J = 7,6, 10,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,36 (dd, J = 4,8, 10,6 Hz, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,90 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,18 (d, J = 2,0 Hz, 4H), 3,02 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,64 - 2,54 (m, 6H), 2,41 - 2,34 (m, 3H), 2,19 - 2,13 (m, 1H), 2,08 - 2,00 (m, 5H), 1,79 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,54 - 1,46 (m, 2H), 1,38 - 1,17 (m, 6H), 1,13 - 1,01 (m, 2H).
108	**211b**	m/z = 1001,3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 12,73 - 12,44 (m, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 2H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 7,13 - 7,02 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 8,4, 16,0 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,37 (dd, J = 4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,22 (s, 4H), 3,95 - 3,88 (m, 2H), 3,25 - 3,14 (m, 4H), 3,03 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,75 - 2,60 (m, 4H), 2,39 - 2,32 (m, 2H), 2,21 - 2,06 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 1,85 - 1,73 (m, 3H), 1,51 - 1,24 (m, 5H), 1,14 - 0,98 (m, 3H), 0,90 (d, J = 5,2 Hz, 3H).
109	**212a**	m/z = 1001,2 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,09 - 12,65 (m, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 3H), 7,39 - 7,31 (m, 3H), 7,10 - 7,04 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 8,8, 16,0 Hz, 2H), 6,63 - 6,58 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,37 (dd, J = 4,8, 10,2 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,94 - 3,90 (m, 2H), 3,25 - 3,20 (m, 4H), 3,04 - 3,00 (m, 2H), 2,93 - 2,75 (m, 4H), 2,42 - 2,30 (m, 2H), 2,21 - 2,04 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,84 - 1,78 (m, 2H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,45 - 1,21 (m, 8H), 1,11 - 1,01 (m, 5H)
110	**212b**	m/z = 1001,2 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,97 - 10,89 (m, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,27 (m, 3H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 2H), 6,64 - 6,59 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,36 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,95 - 3,87 (m, 2H), 3,20 - 3,14 (m, 4H), 3,05 - 3,00 (m, 2H), 2,75 - 2,59 (m, 6H), 2,38 - 2,31 (m,

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
			2H), 2,19 - 2,13 (m, 1H), 2,11 - 2,04 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,83 - 1,77 (m, 2H), 1,58 - 1,23 (m, 8H), 1,12 - 1,03 (m, 2H), 0,98 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
111	**215a**	m/z = 1003,3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,08 - 12,61 (m, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 3H), 7,40 - 7,27 (m, 3H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 8,4, 14,4 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,41 - 4,32 (m, 2H), 4,25 - 4,17 (m, 3H), 3,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,48 - 3,44 (m, 2H), 3,26 - 3,16 (m, 6H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,75 - 2,55 (m, 6H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,96 - 1,84 (m, 5H), 1,79 - 1,61 (m, 3H), 1,58 - 1,34 (m, 4H).
112	**218a**	m/z = 1012,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,97 - 12,76 (m, 1H), 12,69 - 12,33 (m, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,42 (m, 4H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 6,98 - 6,89 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,25 (dd, J = 5,2, 9,2 Hz, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 3,94 - 3,90 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,28 - 3,17 (m, 4H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,77 - 2,58 (m, 6H), 2,35 - 2,25 (m, 2H), 2,21 - 2,01 (m, 4H), 1,86 (s, 5H), 1,44 - 1,33 (m, 3H), 1,28 - 1,19 (m, 1H), 1,18 - 1,07 (m, 3H), 0,71 - 0,50 (m, 2H), 0,41 - 0,26 (m, 2H).
113	**219a**	m/z = 998,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,96 - 12,39 (m, 2H), 10,86 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 3H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 - 6,89 (m, 4H), 6,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,28 (dd, J = 5,2, 9,2 Hz, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 3,96-3,88 (m, 5H), 3,31 - 3,10 (m, 6H), 3,03 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,73 - 2,53 (m, 4H), 2,38 - 2,25 (m, 2H), 2,24 - 2,05 (m, 4H), 1,89 - 1,76 (m, 5H), 1,36 - 1,21 (m, 4H), 0,89 - 0,72 (m, 2H), 0,61 - 0,35 (m, 3H).
114	**222a**	m/z = 500,0 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,06 - 12,63 (m, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 4H), 7,36 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 6,98 - 6,83 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 6,74 - 6,67 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,25 (dd, J = 5,2, 8,8 Hz, 2H), 3,93 - 3,87 (m, 5H), 3,25 (s, 4H), 3,02 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,71 - 2,58 (m, 6H), 2,44 - 2,37 (m, 1H), 2,30 - 2,14 (m, 3H), 2,10 - 2,04 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,86 (s, 1H), 1,81 - 1,75 (m, 1H), 1,33 - 1,21 (m, 4H), 0,77 - 0,67 (m, 2H), 0,44 - 0,31 (m, 2H), 0,29 - 0,20 (m, 1H).
115	**222b**	m/z = 998,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,86 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 4H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 6,95 - 6,88 (m, 3H), 6,86 - 6,82 (m, 1H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H),

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
			4,25 (dd, J = 4,8, 8,8 Hz, 2H), 3,93 - 3,86 (m, 5H), 3,24 - 3,20 (m, 4H), 3,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,74 - 2,65 (m, 3H), 2,65 - 2,58 (m, 2H), 2,34 - 2,25 (m, 2H), 2,21 - 2,05 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,99 - 1,95 (m, 1H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,39 - 1,20 (m, 5H), 1,00 - 0,86 (m, 2H), 0,73 - 0,65 (m, 1H), 0,61 - 0,47 (m, 1H), 0,05 - - 0,1 (m, 1H).
116	**220a**	m/z = 1012,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,07 - 12,31 (m, 2H), 10,90 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 4H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,11 - 7,02 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,74 - 6,68 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,38 - 4,33 (m, 1H), 4,27 - 4,21 (m, 4H), 3,91 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 3,05 - 3,01 (m, 2H), 3,01 - 2,88 (m, 2H), 2,72 - 2,52 (m, 5H), 2,39 - 2,27 (m, 2H), 2,23 - 2,05 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,93 - 1,82 (m, 2H), 1,44 - 1,32 (m, 4H), 1,18 - 0,76 (m, 7H), 0,23 - -0,11 (m, 1H)
117	**221a**	m/z = 998,6 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,04 - 12,67 (m, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,32 (m, 6H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 8,4, 19,2 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,34 (dd, J = 4,8, 9,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 4H), 3,90 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,02 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,00 - 2,75 (m, 4H), 2,74 - 2,55 (m, 6H), 2,39 - 2,26 (m, 3H), 2,18 - 2,13 (m, 1H), 2,09 - 2,03 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,89 - 1,84 (m, 1H), 1,81 - 1,76 (m, 1H), 1,32 - 1,22 (m, 4H), 0,83 - 0,69 (m, 2H), 0,52 - 0,31 (m, 3H).
118	**221b**	m/z = 998,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,87 (s,1H), 10,90 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 4H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 8,8, 19,2 Hz, 2H), 6,83 - 6,77 (m, 1H), 6,74 - 6,68 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,34 (dd, J = 5,6, 10,0 Hz, 1H), 4,35 - 4,20 (m, 4H), 3,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,22 - 3,09 (m, 4H), 3,02 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,97 - 2,81 (m, 3H), 2,67 - 2,60 (m, 2H), 2,38 - 2,25 (m, 3H), 2,22 - 2,13 (m, 2H), 2,11 - 2,04 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,97 - 1,90 (m, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,37 - 1,21 (m, 4H), 1,02 - 0,85 (m, 2H), 0,80 - 0,55 (m, 2H), 0,19 - 0,06 (m, 1H).
119	**218b**	m/z = 1012,5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,93 - 12,79 (m, 1H), 12,68 - 12,38 (m, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 3H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 7,00 - 6,86 (m, 4H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,02 - 4,93 (m, 2H), 4,27 (dd, J = 5,2, 8,0 Hz, 1H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 3,91 (s, 5H), 3,73 - 3,41 (m, 2H), 3,23 - 3,07 (m, 4H), 3,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,70 - 2,53 (m, 4H), 2,37 - 2,23 (m, 2H), 2,22 - 1,99 (m, 4H), 1,87 (s, 5H), 1,46 - 1,30 (m, 4H), 1,17 - 1,05 (m, 3H), 0,91 - 0,68 (m, 2H), 0,66 - 0,36 (m, 2H).

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
120	**218c**	m/z = 1012,6 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,02 - 12,43 (m, 2H), 10,85 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 4H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,98 - 6,90 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,29 - 4,18 (m, 2H), 3,94 - 3,85 (m, 5H), 3,25 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,66 - 2,59 (m, 4H), 2,43 (s, 2H), 2,35 - 2,18 (m, 4H), 2,17 - 2,04 (m, 4H), 1,95 - 1,90 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,85 - 1,81 (m, 1H), 1,47 - 1,30 (m, 5H), 1,15 - 1,05 (m, 3H), 0,89 - 0,77 (m, 2H), -0,05 - -0,12 (m, 1H).
121	**218d**	m/z = 1034,6 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,96 - 12,80 (m, 1H), 12,69 - 12,48 (m, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 3H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,11 - 7,02 (m, 1H), 6,98 - 6,85 (m, 4H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,30 - 4,15 (m, 2H), 3,94 - 3,87 (m, 5H), 3,29 (s, 1H), 3,28 - 3,11 (m, 4H), 3,02 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,69 - 2,57 (m, 3H), 2,37 - 2,22 (m, 3H), 2,20 - 2,05 (m, 4H), 1,94 - 1,89 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,85 - 1,79 (m, 1H), 1,52 - 1,21 (m, 5H), 1,20 - 1,03 (m, 4H), 0,95 - 0,79 (m, 2H).
122	**219b**	m/z = 998,6 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,10 - 12,44 (m, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,41 (m, 4H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz 1H), 7,00 - 6,89 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,30 - 4,15 (m, 2H), 3,95 - 3,84 (m, 5H), 3,24 (s, 4H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,72 - 2,58 (m, 6H), 2,41 - 2,35 (m, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 2H), 2,08 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 1,94 - 1,75 (m, 5H), 1,40 - 1,20 (m, 4H), 0,74 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 0,45 - 0,38 (m, 1H), 0,38 - 0,30 (m, 1H), 0,29 - 0,18 (m, 1H).
123	**219d**	m/z = 998,5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,24 - 12,32 (m, 2H), 10,85 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 4H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 - 6,90 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,28 - 4,19 (m, 2H), 3,93 - 3,87 (m, 5H), 3,22 (d, J = 3,2 Hz, 4H), 3,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,74 - 2,67 (m, 2H), 2,59 - 2,55 (m, 2H), 2,41 - 2,35 (m, 1H), 2,28 (dd, J = 3,4, 9,3 Hz, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 4H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,88 - 1,64 (m, 5H), 1,46 - 1,32 (m, 2H), 1,31 - 1,17 (m, 3H), 1,02 - 0,84 (m, 2H), 0,75 - 0,64 (m, 1H), 0,61 - 0,49 (m, 1H), 0,03 - -0,07 (m, 1H).
124	**223d**	m/z = 1034,6 $[M+Na]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,90 - 12,83 (m, 1H), 12,71 - 12,42 (m, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 4H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,08 (dt, J = 6,0, 8,0 Hz, 3H), 6,94 (dd, J = 8,0, 17,6 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,39 - 4,33 (m, 1H),

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
			4,26 (s, 3H), 4,22 - 4,17 (m, 1H), 3,92 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,68 - 3,59 (m, 2H), 3,40 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,11 - 3,06 (m, 2H), 3,04 - 3,01 (m, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 3H), 2,36 - 2,30 (m, 2H), 2,22 - 2,14 (m, 2H), 2,13 - 2,08 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,84 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 1,46 - 1,31 (m, 5H), 1,17 - 1,09 (m, 3H), 0,89 - 0,81 (m, 2H), 0,64 - 0,58 (m, 1H), 0,53 - 0,48 (m, 1H).
125	**223a**	m/z = 1012,5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,93 - 12,79 (m, 1H), 12,65 - 12,47 (m, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 3H), 7,42 - 7,32 (m, 3H), 7,09 - 7,02 (m, 3H), 6,94 (dd, J = 8,0, 18,0 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,34 (dd, J = 4,0, 8,0 Hz, 1H), 4,28 - 4,23 (m, 3H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 3,92 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,27 - 3,16 (m, 4H), 3,05 - 3,01 (m, 2H), 2,99 - 2,88 (m, 2H), 2,70 - 2,59 (m, 3H), 2,35 - 2,29 (m, 2H), 2,22 - 2,13 (m, 2H), 2,13 - 2,07 (m, 2H), 1,87 (s, 5H), 1,48 - 1,31 (m, 4H), 1,26 - 1,20 (m, 1H), 1,18 - 1,08 (m, 3H), 0,75 - 0,57 (m, 2H), 0,45 - 0,27 (m, 2H).
126	**223b**	m/z = 507,2 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,10 - 12,30 (m, 2H), 10,88 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,31 (m, 3H), 7,10 - 7,01 (m, 3H), 6,94 (dd, J = 8,4, 13,8 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,33 (dd, J = 5,2, 9,2 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,22 - 4,16 (m, 1H), 3,92 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,17 - 3,09 (m, 2H), 3,03 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,95 - 2,83 (m, 2H), 2,69 - 2,55 (m, 4H), 2,36 - 2,22 (m, 4H), 2,20 - 2,03 (m, 4H), 1,96 - 1,90 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 1,52 - 1,27 (m, 5H), 1,16 - 1,05 (m, 3H), 0,89 - 0,76 (m, 2H), -0,08 (d, J = 4,0 Hz, 1H).
127	**223c**	m/z = 1012,6 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,93 - 12,83 (m, 1H), 12,65 - 12,52 (m, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 4H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,12 - 7,03 (m, 3H), 6,95 (dd, J = 8,4, 14,8 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,38 - 4,32 (m, 1H), 4,26 (s, 3H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 3,92 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,41 - 3,36 (m, 2H), 3,04 - 3,01 (m, 2H), 2,68 - 2,61 (m, 2H), 2,59 - 2,54 (m, 4H), 2,36 - 2,28 (m, 3H), 2,22 - 2,06 (m, 5H), 1,96 - 1,92 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,86 - 1,81 (m, 1H), 1,46 - 1,31 (m, 5H), 1,18 - 1,05 (m, 4H), 0,97 - 0,81 (m, 2H).
128	**224a**	m/z = 998,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,91 - 12,44 (m, 2H), 10,89 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 6H), 7,10 - 7,01 (m, 3H), 6,97 - 6,92 (m, 2H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,34 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 4,28 - 4,16 (m, 4H), 3,91 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,20 - 3,14 (m, 4H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 2H), 2,70 - 2,60 (m, 3H), 2,34 - 2,30 (m, 3H), 2,20 - 2,04 (m, 4H), 1,89 - 1,77

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
			(m, 5H), 1,33 - 1,22 (m, 4H), 0,81 - 0,69 (m, 2H), 0,48 - 0,28 (m, 3H).
129	**224b**	m/z = 998,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,45 - 12,03 (m, 2H), 10,89 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 4H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,11 - 7,01 (m, 3H), 7,08 - 6,96 (m, 2H), 6,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,35 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 3,92 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,29 - 3,11 (m, 6H), 3,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,98 - 2,84 (m, 2H), 2,69 - 2,59 (m, 4H), 2,38 - 2,30 (m, 1H), 2,17 (dd, J = 5,6, 13,2 Hz, 1H), 2,13 - 2,05 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,84 - 1,76 (m, 1H), 1,51 - 1,12 (m, 5H), 0,86 - 0,70 (m, 2H), 0,56 - 0,29 (m, 3H).
130	**224c**	m/z = 500,1 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,10 - 12,34 (m, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 3H), 7,41 - 7,32 (m, 3H), 7,10 - 7,01 (m, 3H), 6,95 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,33 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 4H), 3,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,17 - 3,10 (m, 2H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,96 - 2,74 (m, 4H), 2,67 - 2,60 (m, 2H), 2,36 - 2,28 (m, 2H), 2,22 - 2,15 (m, 2H), 2,08 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,57 (m, 5H), 1,48 - 1,21 (m, 5H), 1,02 - 0,83 (m, 2H), 0,74 - 0,66 (m, 1H), 0,61 - 0,51 (m, 1H), 0,00 (d, J = 4,0 Hz, 1H).
131	**224d**	m/z = 998,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,05 - 12,38 (m, 2H), 10,88 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 3H), 7,40 - 7,32 (m, 3H), 7,11 - 7,01 (m, 3H), 6,94 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,33 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 4,24 (s, 4H), 3,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,20 - 3,09 (m, 2H), 3,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,89 - 2,77 (m, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 2H), 2,44 - 2,25 (m, 4H), 2,22 - 2,14 (m, 2H), 2,13 - 2,07 (m, 2H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,87 (m, 5H), 1,50 - 1,19 (m, 5H), 1,00 - 0,85 (m, 2H), 0,74 - 0,65 (m, 1H), 0,62 - 0,50 (m, 1H), 0,04 - -0,04 (m, 1H)
132	**225a**	m/z = 1012,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,06 - 12,62 (m, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 4H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 6,99 - 6,86 (m, 3H), 6,86 - 6,82 (m, 1H), 6,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,32 - 4,12 (m, 2H), 3,95 - 3,83 (m, 5H), 3,26 (s, 4H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,76 - 2,53 (m, 6H), 2,41 - 2,23 (m, 3H), 2,18 - 2,12 (m, 1H), 2,11 - 2,03 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,85 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,41 - 1,27 (m, 3H), 1,25 - 1,02 (m, 4H), 0,70 - 0,61 (m, 1H), 0,60 - 0,50 (m, 1H), 0,39 - 0,24 (m, 2H).
133	**225b**	m/z = 507,1 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,09 - 12,18 (m, 2H), 10,85 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 4H), 7,36 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 6,96 - 6,87 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,77 (s,

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
			1H), 6,70 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,30 - 4,18 (m, 2H), 3,93 - 3,86 (m, 5H), 3,28 - 3,20 (m, 4H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,74 - 2,54 (m, 6H), 2,36 - 2,25 (m, 3H), 2,18 - 2,13 (m, 1H), 2,10 - 2,04 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,90 - 1,83 (m, 2H), 1,39 - 1,28 (m, 3H), 1,23 - 1,07 (m, 4H), 0,70 - 0,50 (m, 2H), 0,40 - 0,24 (m, 2H).
134	**225c**	m/z = 1012,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,00 - 12,57 (m, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 4H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 6,98 - 6,86 (m, 4H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,73 - 6,68 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,29 - 4,19 (m, 2H), 3,94 - 3,87 (m, 5H), 3,02 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,91 - 2,70 (m, 4H), 2,68 - 2,53 (m, 5H), 2,37 - 2,25 (m, 2H), 2,21 - 2,04 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,94 - 1,81 (m, 2H), 1,42 - 1,27 (m, 4H), 1,21 - 1,02 (m, 4H), 0,98 - 0,73 (m, 3H), 0,04 - -0,09 (m, 1H)
135	**225d**	m/z = 1012,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,06 - 12,58 (m, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 4H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 6,98 - 6,82 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 6,73 - 6,67 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,29 - 4,17 (m, 2H), 3,94 - 3,85 (m, 5H), 3,27 - 3,20 (m, 4H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,79 - 2,62 (m, 4H), 2,62 - 2,58 (m, 2H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 2H), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 2,11 - 2,04 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,97 - 1,72 (m, 3H), 1,43 - 1,25 (m, 4H), 1,19 - 1,04 (m, 3H), 0,93 - 0,71 (m, 2H), -0,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H).
136	**222c**	m/z = 998,5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,86 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 4H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 6,97 - 6,88 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,70 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,30 - 4,17 (m, 2H), 3,93 - 3,87 (m, 5H), 3,26 (s, 2H), 3,02 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,76 - 2,66 (m, 4H), 2,64 - 2,58 (m, 2H), 2,47 - 2,38 (m, 2H), 2,34 - 2,21 (m, 3H), 2,17 - 2,12 (m, 1H), 2,09 - 2,03 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,87 - 1,76 (m, 2H), 1,33 - 1,20 (m, 4H), 0,77 - 0,66 (m, 2H), 0,44 - 0,32 (m, 2H), 0,30 - 0,22 (m, 1H)
137	**222d**	m/z = 998,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,00 - 12,73 (m, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,0, 19,6 Hz, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 3H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,01 - 6,94 (m, 3H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,75 - 6,68 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,28 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 2H), 4,04 - 3,96 (m, 2H), 3,94 - 3,89 (m, 5H), 3,71 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,24 - 3,18 (m, 2H), 3,15 - 3,08 (m, 2H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 2H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,23 - 2,03 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,84 (s, 1H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 1,36 - 1,25 (m, 4H), 1,15 - 1,06 (m, 1H), 0,96 - 0,84 (m, 2H), 0,82 - 0,74 (m, 1H), 0,39 - 0,29 (m, 1H).

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
138	**220d**	m/z = 1012,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,88 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 3H), 7,40 - 7,31 (m, 3H), 7,06 - 6,99 (m, 2H), 6,97 - 6,85 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,33 (dd, J = 5,2, 10,0 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,22 - 4,15 (m, 1H), 3,90 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,25 - 3,08 (m, 4H), 3,02 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,94 - 2,81 (m, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 2H), 2,37 - 2,25 (m, 5H), 2,19 - 2,13 (m, 1H), 2,10 - 2,04 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,90 - 1,83 (m, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 3H), 1,20 - 1,06 (m, 4H), 0,68 - 0,59 (m, 1H), 0,59 - 0,48 (m, 1H), 0,36 - 0,24 (m, 2H).
139	**220c**	m/z = 1012,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,88 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 3H), 7,40 - 7,33 (m, 3H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 6,95 - 6,88 (m, 2H), 6,78 - 6,75 (m, 1H), 6,73 - 6,66 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,36 - 4,31 (m, 1H), 4,24 (s, 4H), 3,90 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,12 - 3,07 (m, 2H), 3,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,92 - 2,82 (m, 2H), 2,69 - 2,54 (m, 5H), 2,36 - 2,30 (m, 2H), 2,28 - 2,20 (m, 2H), 2,07 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,47 - 1,20 (m, 5H), 1,15 - 1,02 (m, 3H), 0,95 - 0,66 (m, 3H), -0,08 (d, J = 4,8 Hz, 1H).
140	**221c**	m/z = 998,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,92 - 12,81 (m, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 4H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 8,4, 19,6 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,74 - 6,68 (m, 1H), 5,01 - 4,92 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,36 (dd, J = 4,8, 9,6 Hz, 1H), 4,26 (s, 4H), 3,90 (d, J = 6,0 Hz, 2H)), 3,67 - 3,61 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,15 - 3,08 (m, 4H), 3,02 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,73 - 2,67 (m, 1H), 2,64 - 2,61 (m, 1H), 2,29 (s, 2H), 2,20 - 2,12 (m, 2H), 2,11 - 2,06 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,89 - 1,84 (m, 1H), 1,82 - 1,78 (m, 1H), 1,34 - 1,23 (m, 4H), 1,00 - 0,94 (m, 1H), 0,82 - 0,74 (m, 1H), 0,71 - 0,64 (m, 1H), 0,60 - 0,53 (m, 2H)
141	**221d**	m/z = 998,5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,84 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 3H), 7,36 - 7,28 (m, 3H), 6,98 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 6,88 (dd, J = 8,4, 17,2 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,29 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 4,19 (s, 4H), 3,85 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,91 - 2,73 (m, 4H), 2,69 - 2,50 (m, 4H), 2,35 - 2,17 (m, 4H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 2,04 - 1,99 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,92 - 1,87 (m, 1H), 1,80 - 1,74 (m, 1H), 1,30 - 1,19 (m, 4H), 0,94 - 0,81 (m, 2H), 0,72 - 0,62 (m, 1H), 0,58 - 0,47 (m, 1H), 0,07 - 0,10 (m, 1H)
142	**230a**	m/z = 1013,5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,08 - 12,23 (m, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 4H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,11 - 6,99 (m, 2H), 6,98 - 6,88 (m, 2H), 6,83

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
			(s, 1H), 6,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,25 (dd, J = 5,2, 9,2 Hz, 1H), 3,95 - 3,90 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,22 - 3,18 (m, 4H), 3,05 - 3,00 (m, 2H), 2,68 - 2,61 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,55 - 2,51 (m, 4H), 2,40 - 2,22 (m, 4H), 2,19 - 2,13 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,79 - 1,63 (m, 4H), 1,47 - 1,37 (m, 4H), 1,32 - 1,25 (m, 2H), 1,20 - 1,12 (m, 3H), 0,93 - 0,79 (m, 2H)
143	**233a**	m/z = 999,5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,85 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 6,97 - 6,88 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,25 (dd, J = 5,2, 9,2 Hz, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 5H), 3,21 (s, 4H), 3,02 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,63 - 2,58 (m, 2H), 2,52 (s, 4H), 2,42 - 2,23 (m, 4H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,82 - 1,73 (m, 5H), 1,53 - 1,41 (m, 2H), 1,37 - 1,29 (m, 2H), 1,23 (d, J = 1,2 Hz, 5H), 1,12 - 0,96 (m, 2H)
144	**250a**	m/z = 507,5 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,33 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,70 - 6,61 (m, 3H), 5,16 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,26 (dd, J = 5,2, 7,2 Hz, 1H), 3,97 - 3,92 (m, 5H), 3,53 (s, 4H), 3,13 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,99 (dd, J = 4,8, 13,2 Hz, 1H), 2,92 - 2,84 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,75 - 2,63 (m, 2H), 2,51 - 2,38 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,85 - 1,77 (m, 6H), 1,57 - 1,44 (m, 4H), 1,43 - 1,34 (m, 3H), 1,30 - 1,20 (m, 4H), 1,10 - 1,01 (m, 2H).
145	**234a**	m/z = 502,1 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,96 - 12,72 (m, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 7,01 - 6,90 (m, 3H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 6,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,26 (dd, J = 5,2, 9,2 Hz, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 5H), 3,63 - 3,51 (m, 2H), 3,28 (s, 4H), 3,25 - 3,18 (m, 4H), 3,03 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,66 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,63 - 2,57 (m, 3H), 2,39 - 2,24 (m, 2H), 2,20 - 2,14 (m, 1H), 2,11 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,84 - 1,77 (m, 2H), 1,65 - 1,55 (m, 1H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 1,17 - 1,07 (m, 2H).
146	**237a**	m/z = 1002,5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,13 - 12,16 (m, 2H), 10,88 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 4H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,34 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,94 - 3,87 (m, 2H), 3,77 - 3,50 (m, 4H), 3,43 - 3,37 (m, 3H), 3,30 - 3,26 (m, 4H), 3,07 - 2,97 (m, 4H), 2,67 - 2,61 (m, 2H), 2,39 - 2,24 (m, 2H), 2,20 - 2,05 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,85

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
			- 1,78 (m, 2H), 1,64 - 1,56 (m, 1H), 1,39 - 1,29 (m, 2H), 1,16 - 1,06 (m, 2H)
147	**238a**	m/z = 529,1 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10,84 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 4H), 7,39 - 7,31 (m, 3H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,05 - 4,92 (m, 2H), 4,47 - 4,38 (m, 1H), 4,25 (dd, J = 5,2, 9,2 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,53 ((t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,26 (s, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,02 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,68 - 2,58 (m, 8H), 2,34 - 2,24 (m, 2H), 2,21 - 2,02 (m, 4H), 1,84 - 1,77 (m, 2H), 1,63 - 1,55 (m, 1H), 1,43 - 1,33 (m, 2H), 1,13 (q, J = 11,5 Hz, 2H).
148	**239a**	m/z = 1056,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,15 - 12,62 (m, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8. Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,32 (m, 7H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 - 6,95 (m, 3H), 6,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,07 - 4,91 (m, 2H), 4,43 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,36 - 4,31 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,28 (d, J = 6,4 Hz, 4H), 3,14 (s, 2H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,96 - 2,86 (m, 2H), 2,73 - 2,54 (m, 4H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,23 - 1,95 (m, 4H), 1,87 - 1,76 (m, 2H), 1,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 1,48 - 1,24 (m, 3H), 1,19 - 1,07 (m, 2H).
149	**240a**	m/z = 1056,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,94 - 12,79 (m, 1H), 12,52 - 12,33 (m, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 3H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,23 - 7,13 (m, 3H), 7,04 - 6,90 (m, 3H), 5,08 - 4,92 (m, 2H), 4,44 - 4,34 (m, 1H), 4,32 - 4,23 (m, 1H), 3,96 - 3,90 (m, 5H), 3,84 - 3,48 (m, 4H), 3,45 - 3,37 (m, 2H), 3,29 - 3,08 (m, 6H), 3,03 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,69 - 2,58 (m, 3H), 2,39 - 2,24 (m, 2H), 2,18 - 2,07 (m, 3H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,67 - 1,56 (m, 1H), 1,44 - 1,33 (m, 2H), 1,21 - 1,08 (m, 2H).
150	**241a**	m/z = 1056,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,90 - 12,33 (m, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,31 (m, 6H), 7,23 - 7,11 (m, 3H), 7,07 - 6,94 (m, 3H), 5,08 - 4,90 (m, 2H), 4,39 - 4,30 (m, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,93 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 6,4 Hz, 4H), 3,25 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 2H), 2,65 - 2,57 (m, 4H), 2,34 - 2,28 (m, 1H), 2,19 - 2,05 (m, 3H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,64 - 1,51 (m, 3H), 1,44 - 1,31 (m, 2H), 1,19 - 1,08 (m, 2H).
151	**255a**	m/z = 1000,7 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,16 - 12,36 (m, 2H), 10,88 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,32 (m, 3H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,72 - 6,68 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz,1H), 4,97 (s, 2H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 4,28 - 4,16 (m, 4H), 3,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,20 - 3,06 (m,

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
			2H), 3,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,99 - 2,73 (m, 4H), 2,69 - 2,60 (m, 2H), 2,38 - 2,28 (m, 2H), 2,25 - 2,10 (m, 4H), 2,09 - 2,03 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,85 - 1,71 (m, 3H), 1,46 - 1,28 (m, 4H), 1,18 - 1,05 (m, 1H), 1,05 - 0,93 (m, 2H), 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
152	**255b**	m/z = 1022,6 $[M+23]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,95 - 12,77 (m, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 4H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 8,4, 18,8 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,36 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,25 - 4,21 (m, 1H), 3,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,57 - 3,53 (m, 2H), 3,40 - 3,33 (m, 4H), 3,17 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,67 - 2,61 (m, 2H), 2,35 - 2,29 (m, 1H), 2,20 - 2,15 (m, 1H), 2,08 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,81 (t, J = 14,4 Hz, 2H), 1,48 - 1,17 (m, 6H), 1,17 - 1,02 (m, 4H), 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
153	**256a**	m/z = 1014,5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,97 - 12,86 (s, 1H), 12,69 - 12,38 (m, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 4H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,09 - 7,01 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,34 (dd, J = 4,8, 9,2 Hz, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 4H), 3,91 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,25 - 3,07 (m, 4H), 3,02 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 2,96 - 2,84 (m, 2H), 2,67 - 2,61 (m, 2H), 2,37 - 2,27 (m, 3H), 2,21 - 2,11 (m, 2H), 2,09 - 2,04 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,80 - 1,72 (m, 2H), 1,64 - 1,53 (m, 2H), 1,41 - 1,29 (m, 4H), 1,21 - 1,16 (m, 1H), 1,13 - 0,95 (m, 4H), 0,89 (d, J = 6,0 Hz, 3H)
154	**256b**	m/z = 1014,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,03 - 12,65 (m, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 4H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 6,97 - 6,88 (m, 2H), 6,80 - 6,76 (m, 1H), 6,73 - 6,68 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,37 - 4,32 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,24 - 4,18 (m, 1H), 3,91 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,28 - 3,18 (m, 4H), 3,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,99 - 2,89 (m, 2H), 2,79 - 2,69 (m, 2H), 2,67 - 2,61 (m, 2H), 2,35 - 2,29 (m, 1H), 2,21 - 2,14 (m, 1H), 2,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,82 - 1,72 (m, 2H), 1,59 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 1,46 - 1,25 (m, 5H), 1,24 - 0,96 (m, 5H), 0,89 (d, J = 6,0 Hz, 3H)
155	**257b**	m/z = 507,9 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,99 - 12,40 (m, 2H), 10,88 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 3H), 7,40 - 7,33 (m, 3H), 7,06 - 6,99 (m, 2H), 6,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,33 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 4,25 - 4,18 (m, 4H), 3,91 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,20 - 3,08 (m, 2H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 2H), 2,37 - 2,11 (m,

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
			6H), 2,07 - 2,03 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,83 - 1,74 (m, 2H), 1,72 - 1,62 (m, 1H), 1,53 - 1,37 (m, 2H), 1,36 - 1,16 (m, 6H), 1,14 - 1,03 (m, 3H), 0,89 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
156	**258a**	m/z = 501,0 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ =12,97 - 12,77 (m, 1H), 12,72 - 12,42 (m, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 3H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 9,2, 19,6 Hz, 4H), 6,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,32 - 4,20 (m, 2H), 4,02-3,79 (m, 7H), 3,69 - 3,42 (m, 2H), 3,24-3,11 (m, 4H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,66 - 2,58 (m, 2H), 2,35 - 2,27 (m, 1H), 2,18 - 2,13 (m, 1H), 2,07 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,93 - 1,66 (m, 3H), 1,48 - 1,20 (m, 5H), 1,19 - 0,86 (m, 7H),
157	**258b**	m/z = 1000,6 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 2H), 7,39 - 7,37 (m, 1H), 7,36 - 7,33 (m, 1H), 6,99 - 6,94 (m, 3H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,28 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 1H), 3,95 - 3,89 (m, 7H), 3,64 - 3,52 (m, 2H), 3,18 (t, J = 10,8 Hz, 4H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,66 - 2,60 (m, 2H), 2,31 (dd, J = 4,4, 9,6 Hz, 1H), 2,18 - 2,13 (m, 1H), 2,09 - 2,06 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,84 - 1,75 (m, 2H), 1,49 - 1,14 (m, 6H), 1,14 - 1,00 (m, 4H), 0,99 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
158	**259a**	m/z = 999,5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,98 - 12,73 (m, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 3H), 7,43 - 7,06 (m, 5H), 7,03 - 6,93 (m, 3H), 5,00 (s, 2H), 4,29 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 7H), 3,44 - 3,31 (m, 3H), 3,28 - 3,15 (m, 4H), 3,14 - 3,07 (m, 3H), 3,04 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,71 - 2,59 (m, 2H), 2,32 (td, J = 4,4, 13,2 Hz, 1H), 2,16 (dd, J = 5,6, 13,2 Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 1,84 - 1,68 (m, 4H), 1,55 - 1,40 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,26 - 1,14 (m, 3H), 1,01 - 0,88 (m, 2H).
159	**260b**	m/z = 1014,4 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,94 - 12,75 (m, 1H), 12,72 - 12,42 (m, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 6,98 - 6,85 (m, 4H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,29 - 4,18 (m, 2H), 3,90 (m, 5H), 3,25 - 3,07 (m, 4H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,70 - 2,57 (m, 4H), 2,40 - 2,23 (m, 3H), 2,21 - 2,09 (m, 2H), 2,08 - 2,03 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,80 - 1,72 (m, 2H), 1,63 - 1,53 (m, 2H), 1,43 - 1,30 (m, 4H), 1,23 - 1,16 (m, 1H), 1,13 - 0,93 (m, 4H), 0,88 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
160	**260a**	m/z = 1014,5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,94 - 12,77 (m, 1H), 12,69 - 12,44 (m, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 2H), 7,50 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,00 - 6,88 (m, 4H), 6,77 (s, 1H), 6,73 - 6,68 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,31 - 4,26 (m, 1H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 3,99 - 3,87 (m, 7H), 3,62 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,22 – 3,15 (m, 2H), 3,13 - 3,06 (m, 2H), 3,03 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,67 - 2,59 (m, 2H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 2,18 - 2,12 (m, 1H), 2,10 - 2,04 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,81 - 1,69 (m, 3H), 1,66 - 1,43 (m, 3H), 1,40 – 1,30 (m, 3H), 1,21 - 1,15 (m, 2H), 1,13 - 0,99 (m, 3H), 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
161	**261a**	m/z = 1014,5 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,98 - 12,78 (m, 1H), 12,67 - 12,45 (m, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 4H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 6,98 - 6,87 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,77 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 4,0, 8,0 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,29 - 4,16 (m, 2H), 3,94 - 3,86 (m, 5H), 3,21 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 3,05 - 2,98 (m, 2H), 2,68 - 2,55 (m, 4H), 2,38 - 2,23 (m, 2H), 2,21 - 2,10 (m, 2H), 2,10 - 1,97 (m, 6H), 1,84 - 1,73 (m, 2H), 1,73 - 1,60 (m, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 1H), 1,38 - 1,15 (m, 6H), 1,14 - 0,98 (m, 3H), 0,89 (d, J = 8,0 Hz, 3H).
162	**261b**	m/z = 507,9 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,08 - 12,40 (m, 2H), 10,86 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 3H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,01 - 6,93 (m, 3H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,30 - 4,26 (m, 1H), 4,24 - 4,20 (m, 1H), 3,94 - 3,90 (m, 7H), 3,63 - 3,56 (m, 2H), 3,28 - 3,09 (m, 6H), 3,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,67 - 2,60 (m, 2H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 2,11 - 2,04 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,84 - 1,75 (m, 2H), 1,44 - 1,37 (m, 1H), 1,33 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,29 - 1,16 (m, 4H), 1,13 - 1,04 (m, 2H), 0,99 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
164	**219c**	m/z = 500,2 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13,16 - 12,21 (m, 2H), 10,85 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,10 - 7,06 (m, 1H), 6,95 (t, J = 8,8 Hz, 4H), 6,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,26 (dt, J = 5,6, 9,2 Hz, 2H), 3,93 - 3,89 (m, 5H), 3,24 - 3,08 (m, 4H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,71 - 2,54 (m, 4H), 2,37 - 2,28 (m, 2H), 2,23 - 2,20 (m, 1H), 2,19 - 2,04 (m, 4H), 1,88 - 1,66 (m, 5H), 1,57 - 1,20 (m, 6H), 1,09 (s, 1H), 1,02 - 0,90 (m, 1H), 0,84 - 0,71 (m, 1H), 0,50 - 0,02 (m, 1H).
165	**257a**	m/z = 1014,5 $[M+H]^-$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12,94 - 12,78 (m, 1H), 12,67 - 12,50 (m, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 3H), 7,42 - 7,32 (m, 3H), 7,09 - 7,00 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H),

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
			6,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 4,0, 8,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,34 (dd, J = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 4H), 3,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,22 - 3,08 (m, 2H), 3,03 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,95 - 2,82 (m, 2H), 2,69 - 2,56 (m, 3H), 2,37 - 2,26 (m, 3H), 2,24 - 2,12 (m, 3H), 2,09 - 2,04 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,84 - 1,76 (m, 2H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 1H), 1,39 - 1,17 (m, 6H), 1,13 - 1,02 (m, 3H), 0,95 - 0,86 (m, 3H).
166	**186a**	m/z = 500,5 $[M/2+H]^+$	
167	**183a**	m/z = 541,4 $[M/2+H]^+$	
168	**185a**	m/z = 507,5 $[M/2+H]^+$	
169	**184**	m/z = 501,5 $[M/2+H]^+$	
170	**182a**	m/z = 507,4 $[M/2+H]^+$	
171	**193a**	m/z = 1011,3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 – 7,42 (m, 4H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,08 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,99 – 6,87 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,90 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 9,2, 5,1 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,24 – 3,18 (m, 4H), 3,03 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,70 – 2,58 (m, 2H), 2,37 – 2,25 (m, 4H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 2,10 – 2,01 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,48 (M, 2H), 1,37 (M, 2H), 0,88 (M, 2H)
172	**187a**	m/z = 531,4 $[M/2+H]^+$	
173	**156a**	m/z = 528,9 $[M/2+H]^+$	
174	**192a**	m/z = 1011,3 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,23 (m, 6H), 6,97 (dq, J = 14,5, 7,6 Hz, 3H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,82 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 9,5, 5,1 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,84 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,61 – 2,51 (m, 1H), 2,32 – 2,17 (m, 3H), 2,13 – 2,05 (m, 1H), 2,03 – 1,94 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,75 – 1,62 (m, 2H), 1,47 – 1,35 (m, 2H), 1,33 – 1,23 (m, 2H), 0,81 (t, J = 10,3 Hz, 2H).
175	**158a**	m/z = 507,4 $[M/2+H]^+$	

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
176	**190a**	m/z = 507 $[M/2+H]^+$	
177	**188a**	m/z = 507,5 $[M/2+H]^+$	
178	**159a**	m/z = 541,4 $[M/2+H]^+$	
179	**189a**	m/z = 507 $[M/2+H]^+$	
180	**150a**	m/z = 522,4 $[M/2+H]^+$	
181	**146a**	m/z = 1058,5 $[M+H]^+$	
182	**155a**	m/z = 520,9 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 8,07 – 8,01 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 – 7,33 (m, 7H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 – 7,01 (m, 2H), 6,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 9,6, 5,1 Hz, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,95 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,73 – 2,58 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,35 – 2,26 (m, 1H), 2,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 1,86 – 1,78 (m, 2H), 1,54 – 1,49 (m, 2H), 1,44 – 1,20 (m, 6H), 1,11 (q, J = 12,2 Hz, 2H).
183	**249a**	m/z = 1014,6 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,87 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 – 7,30 (m, 5H), 7,01 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,96 – 4,90 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,95 – 3,84 (m, 3H), 3,52 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,70 – 2,54 (m, 3H), 2,33 (s, 1H), 2,17 (s, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,96 (d, J = 8,9 Hz, 3H), 1,86 (s, 1H).
184	**248a**	m/z = 508 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,31 (m, 7H), 6,92 (dd, J = 17,2, 8,5 Hz, 3H), 6,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,96 – 4,91 (m, 1H), 4,25 (dd, J = 9,1, 5,1 Hz, 1H), 3,95 – 3,89 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,52 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,20 (s, 4H), 3,03 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,73 – 2,53 (m, 8H), 2,36 – 2,22 (m, 1H), 2,19 – 2,14 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,84 (d, J = 13,4 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 13,3 Hz, 2H).
185	**247a**	m/z = 508,4 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 – 7,30 (m, 5H), 6,91 (dd, J = 13,4, 8,5 Hz, 2H), 6,79 – 6,73 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,20 (dd, J = 9,5, 5,0 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,88 – 3,84 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,65 – 3,58 (m, 4H), 3,51 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,03 (t,

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
			J = 6,0 Hz, 2H), 2,66 – 2,52 (m, 2H), 2,34 – 2,24 (m, 1H), 2,14 (dd, *J* = 13,3, 5,7 Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,97 (dd, *J* = 13,5, 5,6 Hz, 2H), 1,86 – 1,79 (m, 2H), 1,49 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H).
186	**246a**	m/z = 508 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,31 (m, 6H), 7,11 – 6,98 (m, 3H), 6,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,01 – 4,93 (m, 3H), 4,34 (dd, *J* = 9,6, 5,1 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,92 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,88 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,52 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,03 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,71 – 2,54 (m, 2H), 2,38 – 2,24 (m, 1H), 2,17 (dd, *J* = 13,1, 6,0 Hz, 1H), 1,97 (d, *J* = 9,7 Hz, 4H), 1,86 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H).
187	**245a**	m/z = 508 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (dt, *J* = 16,6, 7,7 Hz, 3H), 7,06 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,96 – 6,86 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,97 (m, 3H), 4,26 (dd, *J* = 9,2, 5,0 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 14,4 Hz, 6H), 3,52 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,21 (s, 4H), 3,04 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,58 (d, *J* = 26,0 Hz, 10H), 2,39 – 2,24 (m, 1H), 2,16 (dd, *J* = 13,1, 6,2 Hz, 1H), 2,01 (d, *J* = 21,3 Hz, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,51 (d, *J* = 12,9 Hz, 2H).
188	**244a**	m/z = 508,4 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,06 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 15,8 Hz, 2H), 4,21 (dd, *J* = 9,5, 5,1 Hz, 1H), 3,92 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,87 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,52 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,03 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,71 – 2,53 (m, 2H), 2,32 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,15 (dd, *J* = 13,6, 5,6 Hz, 1H), 1,98 (s, 4H), 1,85 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H).
189	**229**	m/z = 1012,7 $[M+H]^+$	
190	**228**	m/z = 1013,7 $[M+H]^+$	
191	**227**	m/z = 499,8 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,22 (m, 6H), 7,04 – 6,84 (m, 5H), 6,66 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,26 (dd, J = 9,5, 5,1 Hz, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,85 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,82 (s, 1H), 2,60 – 2,51 (m, 2H), 2,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,09 (dd, J = 13,4, 5,6 Hz, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,77 – 1,66 (m, 4H), 1,48 (s, 3H), 1,37 (s, 5H).
192	**226**	m/z = 500,4 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 0H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 10,6, 7,9 Hz, 3H), 7,34 – 7,23 (m, 2H),

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
			7,00 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 12,7, 8,4 Hz, 2H), 6,68 (dd, J = 12,8, 8,2 Hz, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,13 (dd, J = 9,5, 5,0 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,55 (s, 4H), 2,96 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,59 – 2,49 (m, 1H), 2,38 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,23 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,08 (dd, J = 13,3, 5,9 Hz, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,77 – 1,65 (m, 4H), 1,48 (s, 3H), 1,35 (s, 4H).
193	**217b**	m/z = 529,4 $[M/2+H]^+$	
194	**217a**	m/z = 529,4 $[M/2+H]^+$	
195	**216a**	m/z = 528,4 $[M/2+H]^+$	
196	**214a**	m/z = 529,8 $[M/2+H]^+$	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,85 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 4H), 7,37 (dt, J = 11,5, 7,5 Hz, 2H), 7,24 – 7,09 (m, 4H), 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,46 – 4,34 (m, 1H), 4,28 (dd, J = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 5H), 3,12 – 3,06 (m, 4H), 3,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,69 – 2,54 (m, 4H), 2,35 (d, J = 11,2 Hz, 3H), 2,20 – 2,03 (m, 3H), 1,82 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 1,57 – 1,46 (m, 2H), 1,44 – 1,21 (m, 5H), 1,16 – 1,04 (m, 2H).
197	**213a**	m/z = 536,8 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,85 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,51 – 7,32 (m, 7H), 7,26 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,03 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,28 (dd, *J* = 9,7, 5,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,95 – 3,91 (m, 2H), 3,12 – 3,06 (m, 4H), 3,03 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,68 – 2,53 (m, 3H), 2,35 (d, *J* = 12,3 Hz, 3H), 2,21 – 2,05 (m, 1H), 1,79 (s, 1H), 1,36 (dd, *J* = 53,5, 34,9 Hz, 9H), 1,08 (q, *J* = 11,6 Hz, 2H).
198	**243b**	m/z = 514,9 $[M/2+H]^+$	
199	**242b**	m/z = 515,4 $[M/2+H]^+$	
200	**243a**	m/z = 514,9 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,31 (m, 7H), 7,08 – 6,99 (m, 3H), 6,95 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,34 (dd, *J* = 9,6, 5,2 Hz, 2H), 4,24 (s, 3H), 4,18 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,91 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,03 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,70 – 2,54 (m, 3H), 2,46 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,41 – 2,28 (m, 2H), 2,17 (dd, *J* = 13,3, 5,6 Hz, 1H), 2,02 (s,

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
			3H), 2,00 (M, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,39 (q, *J* = 12,2 Hz, 4H).
201	**242a**	m/z = 514,4 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 14,3, 7,8 Hz, 3H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 6,93 (dd, *J* = 13,8, 8,6 Hz, 2H), 6,81 – 6,69 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 2H), 3,91 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,62 (t, *J* = 5,9 Hz, 4H), 3,03 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,74 – 2,54 (m, 3H), 2,45 (s, 4H), 2,42 – 2,24 (m, 3H), 2,16 (dd, *J* = 13,3, 5,7 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,02 – 1,97 (m, 4H), 1,89 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 1,39 (q, *J* = 12,3 Hz, 4H).
202	**232b**	m/z = 515 $[M/2+H]^+$	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 4H), 7,43 – 7,31 (m, 3H), 7,05 (dq, J = 14,5, 7,5 Hz, 4H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,34 (dd, J = 9,6, 5,1 Hz, 2H), 4,24 (s, 4H), 3,96 – 3,86 (m, 2H), 3,03 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,71 – 2,54 (m, 3H), 2,43 – 2,27 (m, 4H), 2,16 (dt, J = 13,9, 6,8 Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,58 – 1,31 (m, 8H).
203	**231b**	m/z = 515,5 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,85 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,52 – 7,42 (m, 3H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 7,08 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,40 – 4,28 (m, 1H), 4,21 (dd, *J* = 9,5, 5,0 Hz, 1H), 3,96 – 3,85 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,61 (m, 4H), 3,03 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,71 – 2,54 (m, 3H), 2,48 – 2,43 (m, 4H), 2,43 – 2,25 (m, 3H), 2,16 (dd, *J* = 13,3, 5,6 Hz, 1H), 2,05 – 1,95 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 1,66 – 1,31 (m, 8H).
204	**231a**	m/z = 515,5 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 3H), 7,33 – 7,23 (m, 2H), 7,01 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,31 – 4,22 (m, 1H), 4,17 – 4,06 (m, 2H), 3,85 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,74 (s, 4H), 3,59 – 3,51 (m, 4H), 2,96 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,62 – 2,45 (m, 3H), 2,39 – 2,20 (m, 4H), 2,08 (dd, *J* = 13,4, 5,8 Hz, 1H), 1,97 – 1,89 (m, 7H), 1,51 – 1,24 (m, 6H).
205	**254a**	m/z = 521,4 $[M/2+H]^+$	
206	**253a**	m/z = 534,9 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,43 – 7,23 (m, 6H), 7,08 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H), 6,95 – 6,87 (m, 3H), 5,04 – 4,99 (m, 1H), 4,93 (q, *J* = 12,7 Hz, 2H), 4,25 (dd, *J* = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,87 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,80 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,44 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,96 (t, *J* =

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
			5,8 Hz, 2H), 2,63 – 2,47 (m, 5H), 2,33 – 2,18 (m, 1H), 2,08 (dd, *J* = 13,2, 6,0 Hz, 1H), 1,85 (dd, *J* = 31,8, 14,7 Hz, 7H), 1,45 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H).
207	**252a**	m/z = 534,9 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,44 – 7,24 (m, 6H), 7,07 (d, *J* = 4,1 Hz, 3H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,98 – 4,85 (m, 2H), 4,17 (dd, *J* = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 3,87 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 4H), 3,44 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,11 (s, 4H), 2,97 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,56 (d, *J* = 29,3 Hz, 11H), 2,23 (d, *J* = 21,5 Hz, 2H), 2,09 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,90 (s, 4H), 1,80 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 1,45 (d, *J* = 13,4 Hz, 2H).
208	**251a**	m/z = 535,3 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,24 (m, 6H), 7,14 – 7,03 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,04 – 4,83 (m, 3H), 4,12 (dd, *J* = 9,5, 5,0 Hz, 1H), 3,87 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,80 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,53 (s, 4H), 3,44 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,96 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,64 – 2,50 (m, 5H), 2,31 – 2,17 (m, 1H), 2,07 (dd, *J* = 13,3, 5,8 Hz, 1H), 1,89 (dd, *J* = 13,6, 6,6 Hz, 3H), 1,79 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,45 (d, *J* = 13,7 Hz, 2H).
209	**232a**	m/z = 515,0 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,88 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52–7,43 (m, 4H), 7,43–7,31 (m, 3H), 7,05 (dq, J = 14,5, 7,5 Hz, 4H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,34 (dd, J = 9,6, 5,1 Hz, 2H), 4,24 (s, 4H), 3,96–3,86 (m, 2H), 3,03 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,71–2,54 (m, 3H), 2,43–2,27 (m, 4H), 2,16 (dt, J = 13,9, 6,8 Hz, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,58–1,31 (m, 8H).
210	**101a**	m/z = 494,4 $[M/2+H]^+$	
211	**103a**	m/z = 501,4 $[M/2+H]^+$	
212	**152**	m/z = 487,0 $[M/2+H]^+$	
213	**179a**	m/z = 536,9 $[M/2+H]^+$	
214	**180a**	m/z = 529,9 $[M/2+H]^+$	
215	**181a**	m/z = 537,9 $[M/2+H]^+$	

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
216	**220b**	m/z = 1012,6 $[M+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,20 - 12,16 (m, 2H), 10,88 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 4H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 6,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,34 (dd, J = 4,8, 9,2 Hz, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 3,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,26 - 3,09 (m, 4H), 3,02 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,96 - 2,83 (m, 2H), 2,67 - 2,60 (m, 2H), 2,48 - 2,24 (m, 5H), 2,18 - 2,14 (m, 1H), 2,07 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,86 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,40 - 1,29 (m, 3H), 1,23 - 1,07 (m, 4H), 0,74 - 0,54 (m, 2H), 0,48 - 0,26 (m, 2H).
217	**235a**	m/z = 502,1 $[M/2+H]^+$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,97 - 12,76 (m, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 3H), 7,41 - 7,32 (m, 3H), 7,08 - 7,01 (m, 3H), 6,94 (dd, J = 8,4, 14,4 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,33 (dd, J = 5,2, 9,2 Hz, 1H), 4,28 - 4,14 (m, 5H), 3,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,26 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,93 - 2,82 (m, 2H), 2,68 - 2,57 (m, 4H), 2,48 - 2,44 (m, 2H), 2,38 - 2,27 (m, 2H), 2,21 - 2,06 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,81 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,62 - 1,55 (m, 1H), 1,41 - 1,33 (m, 2H), 1,20 - 1,00 (m, 3H).
218	**1001a**	m/z = 489,7 $[M/2+H]^+$	
219	**1002a**	m/z = 1036,3 $[M+H]^+$	
220	**1003a**	m/z = 509,9 $[M/2+H]^+$	
221	**1004a**	m/z = 946,7 $[M+H]^+$	
222	**1005a**	m/z = 1018,4 $[M+H]^+$	
223	**1006a**	m/z = 943,4 $[M+H]^+$	
224	**1007**	m/z = 493,4 $[M/2+H]^+$	
225	**1008a**	m/z = 932,6 $[M+H]^+$	
226	**1009**	m/z = 499,4 $[M/2+H]^+$	

Ejemplo n.°	Compuesto n.°	LC-MS (ESI)	^{1}H NMR
227	**1010**	m/z = 493,4 $[M/2+H]^+$	
228	**1011**	m/z = 493,4 $[M/2+H]^+$	
229	**1012**	m/z = 493,4 $[M/2+H]^+$	

Ejemplo B1

Ensayo de degradación basado en HiBiT

La proteína BCL-X_L humana que codifica el marco de lectura abierto fusionado con la secuencia codificante HiBiT N-terminal (N-HiBiT-BCL-X_L) se sintetizó de Integrated DNA Technologies (IDT). A continuación, se clonó la secuencia N-HiBiT-BCL-X_L en pLV-UBC-PGK-Puro, un plásmido lentivirus adquirido de Vectorbuilder, para generar pLV-UBC-N-HiBiT-BCL-X_L-PGK-puro. Se generaron partículas lentivirales a partir de células Lenti-X™ 293T (Clontech) por cotransfección de plásmidos pLV-UBC-N-HiBiT-BCL-X_L-PGK-puro y mezcla de plásmidos de empaquetamiento lentiviral (Cellecta). Las células HT-1080[HT1080](ATCC CCL-121™) se infectaron con el lentivirus, y se establecieron células HT1080 integradas de manera estable con el vector lentiviral mediante incubación con 1 µg/ml de puromicina (Thermofisher).

Las células HT1080 que expresaban HiBiT N-terminal marcado con BCL-X_L se dispensaron en placas de 384

pocillos premanchada con compuestos a concentraciones variables. Se sembraron tres mil células en cada pocillo en 40 µl de medio RPMI 1640. Después de 24 horas de incubación a 37 °C con 5 % de CO_2, se añadieron 30 µl de la solución de trabajo del Sistema de Detección Lítica NANO-GLO® HiBiT (Promega) a cada pocillo y se incubó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de la incubación, se leyó la luminiscencia en un lector de placa PHERAstar FSX (BMG). La degradación de BCL-X_L a cada concentración indicada se normalizó con el control DMSO. Se trazaron las curvas de degradación de BCL-X_L usando un modelo logístico de cuatro parámetros. Para los compuestos que muestran efectos de gancho, el ajuste de curva se realizó usando el punto inferior de las curvas de gancho (es decir, el punto de $Y_{mín}$) como meseta inferior para calcular EC_{50}. Para compuestos con múltiples puntos de datos, se presenta la media geométrica. Los valores de $Y_{mín}$ y EC_{50} para ciertos compuestos se muestran en **la Tabla B1**.

Tabla B1.

Compuesto n.°	**EC_{50} (24 h)**	**$Y_{mín}$ (24 h)**
101a	++++	B
102a	++++	B
103a	++++	A
104a	++++	A
105a	++++	A
105b	++++	A

Compuesto n.º	EC_{50} (24 h)	$Y_{mín}$ (24 h)
106a	++++	B
107a	+++	B
108a	++++	A
109a	++++	B
110a	++++	B
111a	++++	C
112a	++++	A
113a	++++	B
114a	++++	A
115a	++++	B
116a	++++	B
116b	++++	B
117a	++++	B
117b	++++	B
118a	++++	A
119a	+++	B
120a	+++	B
120b	+++	C
121a	++++	A
122a	++++	A
124a	++++	A
124b	++++	A
125a	++++	B
125b	++++	A
126a	++++	B
126b	++++	A
127a	+++	B
128a	+++	C
128b	+++	B
129a	++++	B
129b	++++	B
130a	++++	A
130b	++++	B
131a	++++	B
131b	++++	B
132a	+++	C
133a	++++	A
134a	+++	C
135a	+++	C
139a	++++	C

Compuesto n.º	EC_{50} (24 h)	$Y_{mín}$ (24 h)
140a	++++	A
141a	++++	B
142a	+++	B
143a	+++	B
143b	+++	C
144a	+++	B
144b	+++	B
145a	+++	B
146a	+++	B
146b	++++	B
147a	++++	B
148a	++++	A
148b	++++	B
149a	++++	A
149b	++++	B
150a	+++	B
152	++++	A
153a	++++	B
154a	++++	A
154b	+++	B
155a	+++	B
156a	++++	A
157a	+++	B
158a	++++	B
159a	+++	B
160a	++++	B
161a	++++	B
162a	++++	A
163a	++++	A
164a	++++	A
165a	++++	B
166a	++++	B
167a	+++	A
168a	++++	B
169a	++++	B
170a	++++	A
171a	++++	B
172a	++++	B
173a	++++	B
174a	+++	B

Compuesto n.º	EC_{50} (24 h)	$Y_{mín}$ (24 h)
175a	+++	B
176a	++++	A
177a	++++	A
178a	+++	B
179a	++++	B
180a	+++	B
181a	++++	A
182a	++++	B
183a	++++	B
184	++++	A
185a	++++	A
186a	++++	A
187a	++++	B
188a	++++	B
189a	+++	B
190a	++++	A
191a	++++	B
192a	++++	B
193a	++++	A
194a	++++	A
195a	+++	B
195b	+++	B
196a	++++	A
197a	++++	B
197b	++++	B
198a	++++	B
199a	++++	B
200a	+++	B
201a	++++	B
202a	+++	A
203a	+++	B
204a	++++	A
205a	++++	A
206a	++++	A
207a	++++	B
208a	++++	B
209a	+++	A
210a	++++	B
211a	++++	A
211b	+++	B

Compuesto n.º	EC_{50} (24 h)	$Y_{mín}$ (24 h)
212a	++++	A
212b	++++	A
213a	++++	A
214a	+++	A
215a	++++	A
216a	++++	B
217a	++++	A
217b	+++	B
218a	++++	B
218b	++++	A
218c	++++	B
218d	++++	A
219a	++++	A
219b	++++	B
219c	++++	A
219d	++++	B
220a	+++	B
220b	+++	B
220c	+++	B
220d	+++	B
221a	+++	B
221b	+++	B
221c	+++	B
221d	+++	B
222a	++++	B
222b	++++	B
222c	++++	A
222d	++++	A
223a	++++	B
223b	++++	B
223c	++++	B
223d	++++	A
224a	++++	B
224b	++++	A
224c	++++	B
224d	++++	B
225a	++++	A
225b	++++	A
225c	++++	A
225d	++++	B

Compuesto n.º	EC_{50} (24 h)	$Y_{mín}$ (24 h)
226	++++	B
227	++++	B
228	++++	B
229	++++	A
230a	++++	B
231a	++++	A
231b	++++	B
232a	++++	A
232b	++++	A
233a	++++	A
234a	++++	B
235a	++++	A
236a	++++	B
237a	+++	B
238a	++++	B
239a	++++	B
240a	+++	B
241a	+++	B
242a	++++	B
242b	++++	A
243a	++++	A
243b	++++	A
244a	++++	C
245a	++++	B
246a	++++	A
247a	+++	B
248a	++++	B
249a	+++	B
250a	++++	A
251a	+++	B
252a	+++	B
253a	+++	B
254a	+++	B
255a	++	B
255b	+++	B
256a	+++	B
256b	+++	B
257a	+++	B
257b	+++	B
258a	+++	B

Compuesto n.º	EC_{50} (24 h)	$Y_{mín}$ (24 h)
258b	+++	B
259a	++++	A
260a	+++	A
260b	+++	A
261a	+++	A
261b	+++	B
1001a	+++	A
1002a	+++	A
1003a	+++	B
1004a	++++	B
1005a	+++	B
1006a	+++	C
1007	+++	C
1008a	++++	C
1009	++	C
1010	++	C
1011	+++	C
1012	+++	C

Notas:

(1) "A": $Y_{mín.} < 30$ %; "B": 30 % ≤ $Y_{mín} < 50$ %; "C": 50 % ≤ Ymín < 70 %; "D": $Y_{mín} \geq 70$ %

(2) "++++": $EC_{50} < 10$ nM; "+++": 10 nM ≤ $EC_{50} < 100$ nM; "++": 100 nM ≤ $EC_{50} < 1000$ nM; "+": 1000 nM ≤ $EC_{50} < 10.000$ nM

Ejemplo B2

Ensayo de degradación basado en Western Blotting

La degradación de BCL-X_L en líneas celulares de cáncer humano se mide usando métodos tradicionales de

Western blotting, así como con el instrumento automatizado "Jess" de ProteinSimple. Las células se siembran a 0,5-1 millones de células por pocillo en 2 ml de medio de crecimiento (RPMI + 10 % de FBS) en placas de 6 pocillos. Las placas se tratan con compuestos a concentraciones variables hasta por 5 días. Las células se cosechan y se lisan usando regulador RIPA (#9806S, Cell Signaling Technology) con cóctel inhibidor de proteasa y fosfatasa de Halt (#78441, Thermo Fisher). Las concentraciones de proteína de cada muestra se cuantifican usando el Kit de Ensayo de Proteína Pierce™ BCA (#23225, Thermo Fisher). Para el instrumento Jess se sigue el protocolo estándar proporcionado por el fabricante usando el Módulo de Separación Jess SM-W004. Para el Western blotting tradicional, las muestras se resolvieron en un gel Criterion TGX 4-20 % (#5671094, BioRad) y se transfirieron a una membrana PVDF usando el sistema Trans-Blot Turbo Transfer (#1704157, BioRad). La detección quimioluminiscente de BCL-X_L se realiza usando un anticuerpo BCL-X_L (#2764, Cell Signaling Technology) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Ejemplo B3

Ensayo de proliferación MOLT-4

Las células MOLT-4 (ATCC CRL-1582™) se siembran a 4000 células por pocillo en medios RPMI 1640 de 50 µl en placas de 384 pocillos. Las placas están previamente manchadas con compuestos a concentraciones variables. Después de 3 días de incubación a 37 °C con 5 % de CO_2, la viabilidad celular se evalúa usando el kit de ensayo de viabilidad celular CELLTITER-GLO® de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Promega). La proliferación celular relativa a cada concentración se normaliza contra el control DMSO.

Ejemplo B4

Ensayo de viabilidad plaquetaria

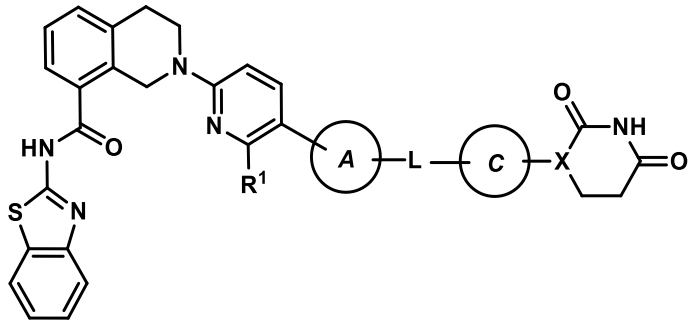
El plasma humano rico en plaquetas (PRP, SER-PRP-SDS) se obtiene de Zenbio. El citrato de sodio se usa como anticoagulante. Para eliminar cualquier célula sanguínea contaminante, las muestras se hilan a 200 x *g* a temperatura ambiente durante 20 minutos en tubos falcon de 50 ml, y el sobrenadante se transfiere a un nuevo tubo. Se añaden cien microlitros de PRP a cada pocillo de una placa de 96 pocillos manchada con compuestos a concentraciones variables. Las placas se incuban a 37 °C con 5 % de CO_2 durante 24 horas, y la viabilidad plaquetaria se evalúa con el kit de ensayo de viabilidad celular CELLTITER-GLO® de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Promega). La

viabilidad relativa a cada concentración se normaliza frente al control DMSO.

Modalidades

Modalidades P01 ilustrativas

Modalidad 1. Un compuesto de la Fórmula (**I**):



Fórmula (**I**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

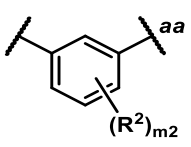
$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(O)OH;

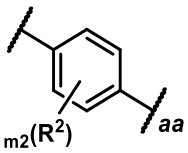
(b) C(O)Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$; y

(c) C(O)-(alquileno C_{0-3})-fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$;

el **anillo A** se selecciona del grupo que consiste en: (**A1**) y (**A2**):



(**A1**)



(**A2**)

en donde:

m2 es 0, 1, o 2,

cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$, y

aa representa el punto de acoplamiento a **L**;

L es $-(\mathbf{L^A})_{\mathbf{n1}}-$, en donde:

n1 es un número entero de 3 a 10,

dos $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A4}}$,

0-3 $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A3}}$; y

cada $\mathbf{L^A}$ restante es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

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

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -alcoxi C_{1-6}, -haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-

(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

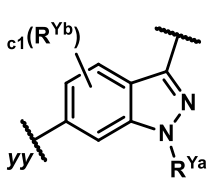
cada $\mathbf{L^{A3}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -N($\mathbf{R^d}$)-, -N($\mathbf{R^b}$)-, -O-, $-S(O)_{0-2}-$, y C(=O);

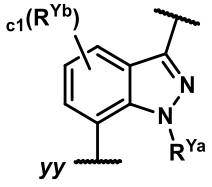
cada $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

(a) cicloalquileno C_{3-12} o heterociclileno de 4-15 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

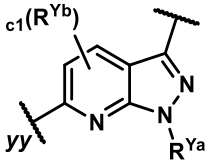
(b) fenileno o heteroarileno de 5-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$,

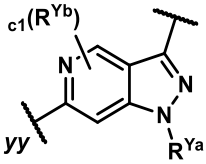
en donde cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

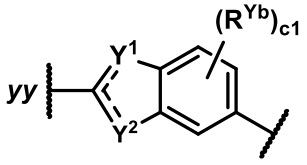
el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en: 

, 

,



, 

, y 

, en donde:

uno de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ es N, el otro de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ se selecciona del grupo que consiste en O y N($\mathbf{R^{Ya}}$);

cada ⎓ es independientemente un enlace simple o un doble enlace, siempre que el anillo de 5 miembros que contiene $\mathbf{Y^1}$ e $\mathbf{Y^2}$ sea aromático;

$\mathbf{R^{Ya}}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, $\mathbf{R^b}$, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

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

c1 es 0, 1, o 2; y

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

X es CH o N;

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

(a) halo;

(b) CN;

(c) -OH;

(d) oxo;

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

(f) $-N\mathbf{R^dR^e}$;

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

(h) $C(=O)$alquilo OC_{1-6};

(i) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

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

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

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

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

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

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

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, -OH, alcoxi

-C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6},-N$\mathbf{R^dR^e}$, C(=O)alquilo C_{1-6}, C(=O)alquilo OC_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), y S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

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

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

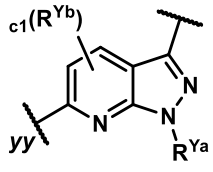
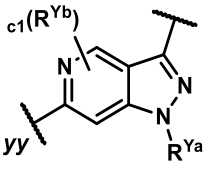
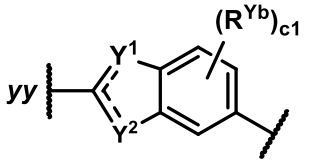
cada $\mathbf{R^g}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $\mathbf{R^h}$, oxo, alquilo C_{1-3}, y haloalquilo C_{1-3}; y

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

siempre que el compuesto de la Fórmula (**I**) no contenga ningún enlace O-O, N-O, N-N, N-S(O)$_0$, O-S(O)$_{0-2}$, N-halo, O-halo, o S(O)$_{0-2}$-halo.

Modalidad 2. El compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto de la Fórmula (**I**) es distinto de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos representados en la **Tabla R1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 3. El compuesto de la Modalidad 1 o 2, en donde uno o ambos de (**1**) y/o (**2**) se aplican:

(**1**) el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  , y  ; y/o

(**2**) **L** es $-L^{A3}-L^{A4}-L^{A3}-(L^{A1})_{0-4}-L^{A4}-$*bb*, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C.**

Modalidad 4. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-3, en donde el **Anillo A** es (**A1**).

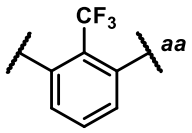
Modalidad 5. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-3, en donde el **Anillo A** es (**A2**).

Modalidad 6. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-5, en donde **m2** es 1.

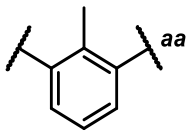
Modalidad 7. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-6, en donde R^2 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 R^c (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F).

Modalidad 8. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-7, en donde $\mathbf{R^2}$ es CH_3.

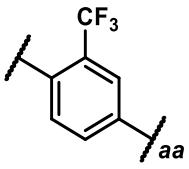
Modalidad 9. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-7, en donde $\mathbf{R^2}$ es CF_3.

Modalidad 10. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-4, en donde el **Anillo A** es: 

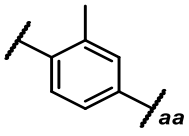
.

Modalidad 11. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-4, en donde el **Anillo A** es 

.

Modalidad 12. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-3 o 5, en donde el **Anillo A** es: 

.

Modalidad 13. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-3 o 5, en donde el **Anillo A** es: 

.

Modalidad 14. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-13, en donde **n1** es un número entero de 5 a 8 (p. ej., 6 o 7).

Modalidad 15. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-14, en donde **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** es:

$-(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4}}-(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-1}-$***bb***, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C.**

Modalidad 16. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-15, en donde **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** se selecciona del grupo que consiste en:

$-\mathbf{L^{A3}}-\mathbf{L^{A4}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4}}-$***bb;***

$-\mathbf{L^{A3}}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A3}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4}}-$***bb;***

$-\mathbf{L^{A3}}-\mathbf{L^{A4}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A1}}-$***bb;*** y

$-\mathbf{L^{A3}}-(\mathbf{L^{A1}})_{1-4}-\mathbf{L^{A4}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4}}-$***bb***, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C.**

Modalidad 17. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-16, en donde cada $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$.

Modalidad 18. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-17, en donde cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con

1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

Modalidad 19. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-18, en donde 0-1 $\mathbf{L^{A1}}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$; y cada $\mathbf{L^{A1}}$ restante es CH_2.

Modalidad 20. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-19, en donde cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, -OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej. cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

Modalidad 21. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-20, en donde cada $\mathbf{L^{A3}}$ es -O-.

Modalidad 22. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-16, en donde **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** se selecciona del grupo que consiste en:

$$-O-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-_{bb};$$

$$-O-\mathbf{L^{A4a}}-O-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-_{bb};$$

$$-O-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-\mathbf{L^{A1}}-_{bb};\ \text{y}$$

$$-O-(\mathbf{L^{A1}})_{1-4}-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-_{bb},\ \text{en donde:}$$

bb representa el punto de unión al **Anillo C**, y

$\mathbf{L^{A4a}}$ y $\mathbf{L^{A4b}}$ son $\mathbf{L^{A4}}$ seleccionados independientemente.

Modalidad 23. El compuesto de la Modalidad 22, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: un cicloalquileno C_{4-8} y un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

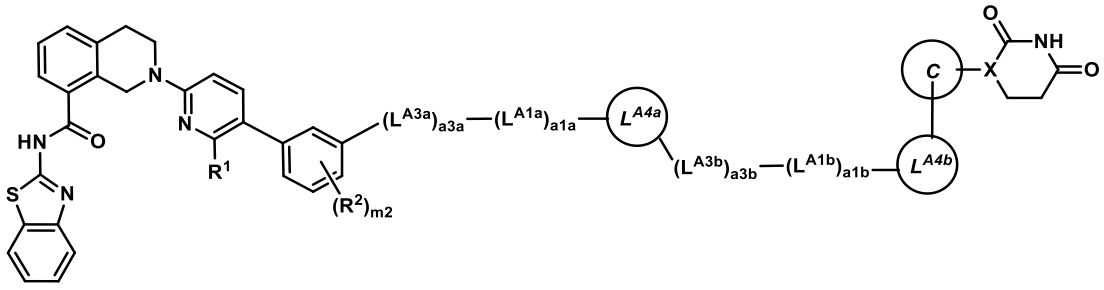
cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F);

0-1 $\mathbf{L^{A1}}$ es $CH\mathbf{R^{L}}$ o $C(\mathbf{R^{L}})_2$, y cada $\mathbf{L^{A1}}$ restante es CH_2; y

cada $\mathbf{R^{L}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, -OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej. cada $\mathbf{R^{c}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

Modalidad 24. El compuesto de la Modalidad 22 o 23, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y ningún heteroátomo adicional en el anillo; y $\mathbf{L^{A4a}}$ es cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$.

Modalidad 25. El compuesto de la Modalidad 1 o 15, en donde el compuesto es un compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-1**):



Fórmula (**I-1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

m2 es 0 o 1;

$\mathbf{R^2}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F.

$\mathbf{L^{A3a}}$ y $\mathbf{L^{A3b}}$ son $\mathbf{L^{A3}}$ seleccionados independientemente;

a3a y **a3b** son independientemente 0 o 1;

cada $\mathbf{L^{A1a}}$ y $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

a1a y **a1b** son independientemente números enteros de 0 a 4; y

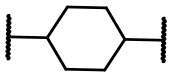
$\mathbf{L^{A4a}}$ y $\mathbf{L^{A4b}}$ son $\mathbf{L^{A4}}$ seleccionan independientemente,

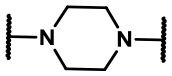
siempre que: **a3a** + **a1a** + **a3b** + **a1b** sea de 3 a 6.

Modalidad 26. El compuesto de la Modalidad 25, en donde **m2** es 1; $\mathbf{R^2}$ es CF_3; y el compuesto es distinto de los **Compuesto**s **núms. R319**, **R319a**, **R328**, o **R328a** como se representa en la **Tabla R1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 27. El compuesto de la Modalidad 25, en donde **m2** es 1; $\mathbf{R^2}$ es CF_3; y se aplica uno o más de (**1**)-(**7**):

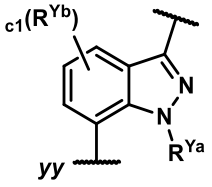
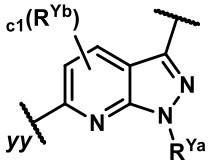
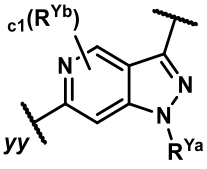
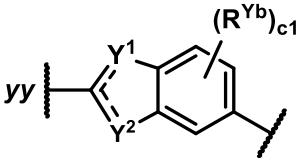
(**1**) **a1b** es 1 a 4, al menos un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$;

(**2**) $\mathbf{L^{A4a}}$ es distinto de  ;

(**3**) $\mathbf{L^{A4b}}$ es distinto de  ;

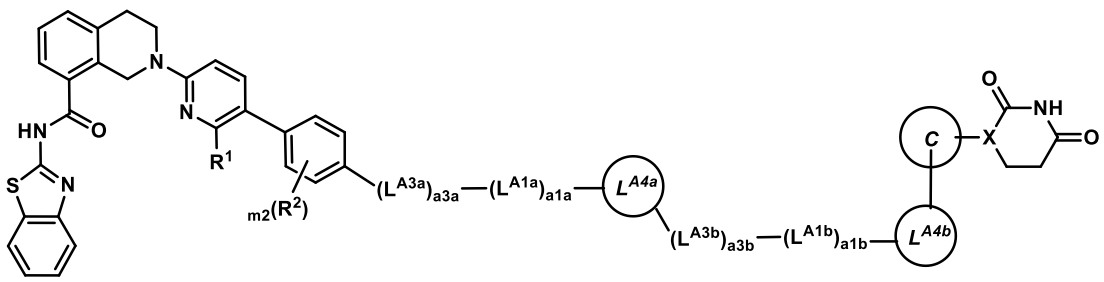
(**4**) **a3b** es 1;

(**5**) **c1** es 1 o 2;

(**6**) el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  , y  ; y/o

(**7**) **X** es N.

Modalidad 28. El compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-2**):



Fórmula (**I-2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

m2 es 0 o 1;

$\mathbf{R^2}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F.

$\mathbf{L^{A3a}}$ y $\mathbf{L^{A3b}}$ son $\mathbf{L^{A3}}$ seleccionados independientemente;

a3a y **a3b** son independientemente 0 o 1;

cada $\mathbf{L^{A1a}}$ y $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

a1a y **a1b** son independientemente números enteros de 0 a 4; y

$\mathbf{L^{A4a}}$ y $\mathbf{L^{A4b}}$ son $\mathbf{L^{A4}}$ seleccionan independientemente,

siempre que: **a3a** + **a1a** + **a3b** + **a1b** sea de 3 a 6.

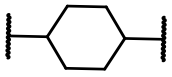
Modalidad 29. El compuesto de la Modalidad 28, en donde el compuesto es distinto de los **Compuestos núms. R190, R199, R250, R250a, R254,** o **R254a** como se representa en la **Tabla R1,** o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

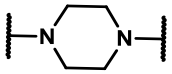
Modalidad 30. El compuesto de la Modalidad 28, en donde **a1a** es 0; y se aplica uno o más de (**1**)-(**9**):

(**1**) **m2** es 1, y $\mathbf{R^2}$ es CF_3;

(**2**) **a1b** es 1, 2, o 3, y al menos un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$;

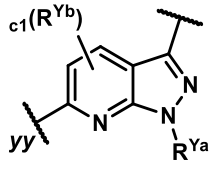
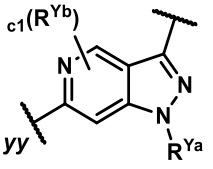
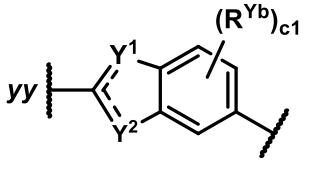
(**3**) **a1b** es 4;

(**4**) $\mathbf{L^{A4a}}$ es distinto de  ;

(**5**) $\mathbf{L^{A4b}}$ es distinto de  ;

(**6**) **a3b** es 1;

(**7**) **c1** es 1 o 2;

(**8**) el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  , y  ; y/o

(**9**) **X** es N.

Modalidad 31. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 25-29, en donde **a3a** es 1; y $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-.

Modalidad 32. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 25-31, en donde **a1a** es 0.

Modalidad 33. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 25-32, en donde **a1b** es 2, 3, o 4.

Modalidad 34. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 25-33, en donde $\mathbf{L^{A1b}}$ es CH_2.

Modalidad 35. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 25-33, en donde un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^L}$, en donde $\mathbf{R^L}$ es F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F; y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es CH_2.

Modalidad 36. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 25-34, en donde **a3b** es 0.

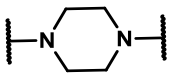
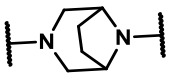
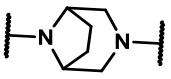
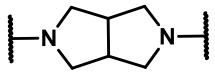
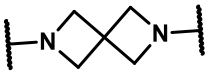
Modalidad 37. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 25-34, en donde **a3b** es 1; y $\mathbf{L^{A3b}}$ es -O-.

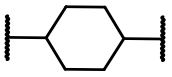
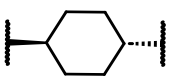
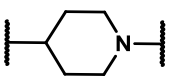
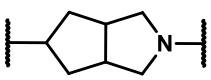
Modalidad 38. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 22-37, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno

que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: un cicloalquileno C_{4-8} y un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

Modalidad 39. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 22-38, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  , y  ; y

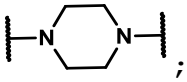
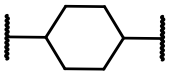
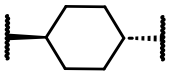
$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  (p. ej., ),  , y  .

Modalidad 40. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 22-37, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de

nitrógeno en el anillo y ningún heteroátomo adicional en el anillo;

$\mathbf{L^{A4a}}$ es cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

Modalidad 41. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 22-37 o 40, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es  ; y $\mathbf{L^{A4a}}$ es  (p. ej., ).

Modalidad 42. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 38-41, en donde **a3a** es 1; $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-; **a1a** es 0; **a3b** es 0; **a1b** es 3 o 4;

0-1 $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^{L}}$, en donde $\mathbf{R^{L}}$ es -F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F; y

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es CH_2.

Modalidad 43. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 38-41, en donde **a3a** es 1; $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-; **a1a** es 0; **a3b** es 1; $\mathbf{L^{A3b}}$ es -O-; **a1b** es 2 o 3;

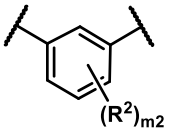
0-1 $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^{L}}$, en donde $\mathbf{R^{L}}$ es -F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F; y

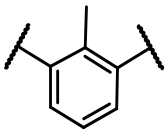
cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es CH_2.

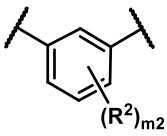
Modalidad 44. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 25-43, en donde **m2** es 1.

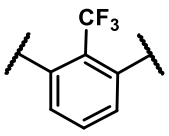
Modalidad 45. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 25 o 28-44, en donde $\mathbf{R^2}$ es CH_3.

Modalidad 46. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 25-44, en donde $\mathbf{R^2}$ es CF_3.

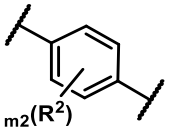
Modalidad 47. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 25 o 31-43, en donde la entidad 

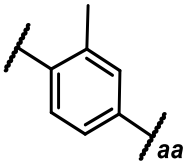
es  .

Modalidad 48. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 25-27 o 31-43, en donde la entidad 

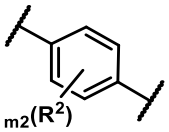
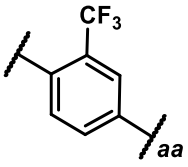
es 

.

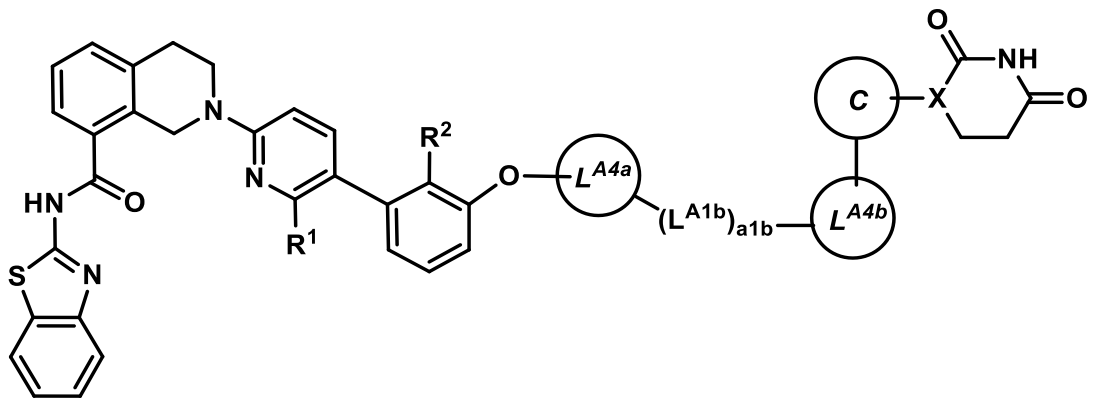
Modalidad 49. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 28-43, en donde la entidad 

es 

, en donde ***aa*** representa el punto de unión a $-(\mathbf{L^{A3a}})_{\mathbf{a3a}}-$.

Modalidad 50. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 28-43, en donde la entidad  es  , en donde ***aa*** representa el punto de unión a $-(\mathbf{L}^{\mathbf{A3a}})_{\mathbf{a3a}}-$.

Modalidad 51. El compuesto de la Modalidad 1 o 25, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-a1**):



Fórmula (**I-a1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R}^{2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{L}^{\mathbf{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: un cicloalquileno C_{4-8} y un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros, cada

uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

$\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F);

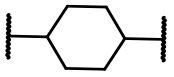
cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

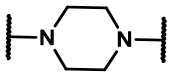
a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 52. El compuesto de la Modalidad 51, en donde $\mathbf{R^2}$ es CF_3; y el compuesto es distinto de los **Compuesto**s **núms**. **R319**, **R319a**, **R328**, o **R328a** como se representa en la **Tabla R1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 53. El compuesto de la Modalidad 51, en donde $\mathbf{R^2}$ es CF_3; y se aplica uno o más de (**1**)-(**6**):

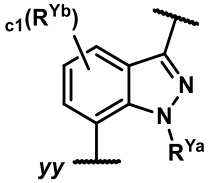
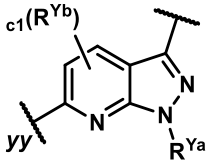
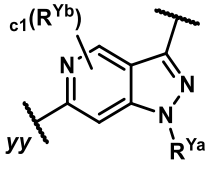
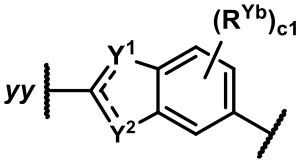
(**1**) al menos un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$;

(**2**) $\mathbf{L^{A4a}}$ es distinto de  ;

(**3**) $\mathbf{L^{A4b}}$ es distinto de 

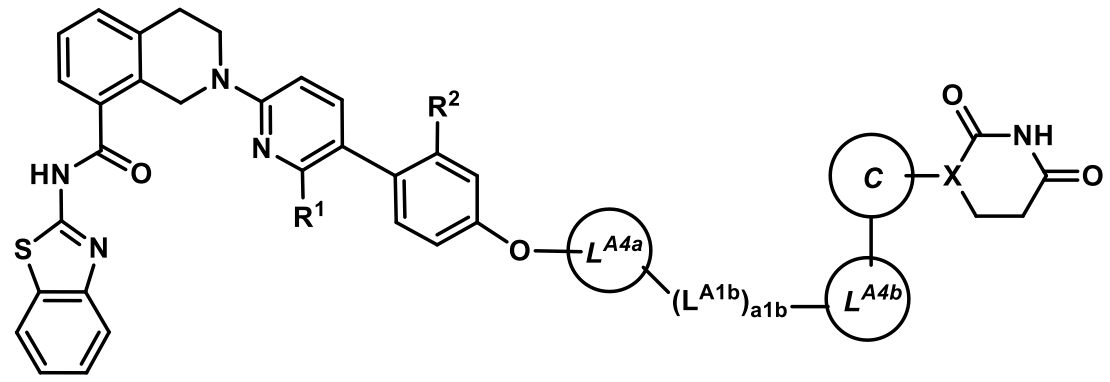
;

(**4**) **c1** es 1 o 2;

(**5**) el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  , y  ; y/o

(**6**) **X** es N.

Modalidad 54. El compuesto de la Modalidad 1 o 28, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-a2**):



Fórmula (**I-a2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: un cicloalquileno C_{4-8} y un heterociclileno

que contiene nitrógeno de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

$\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F);

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

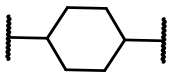
Modalidad 55. El compuesto de la Modalidad 54, en donde el compuesto es distinto de los **Compuestos núms. R250, R250a, R254,** o **R254a,** como se representa en la **Tabla R1,** o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

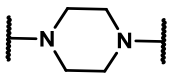
Modalidad 56. El compuesto de la Modalidad 54, en donde uno o más de (**1**)-(**8**) se aplica:

(**1**) $\mathbf{R^2}$ es CF_3;

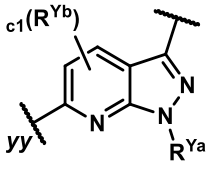
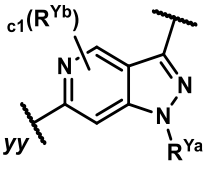
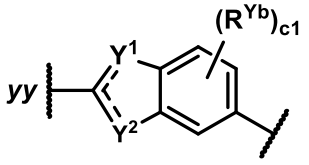
(**2**) al menos un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$;

(**3**) **a1b** es 4;

(**4**) $\mathbf{L^{A4a}}$ es distinto de  ;

(**5**) $\mathbf{L^{A4b}}$ es distinto de  ;

(**6**) **c1** es 1 o 2;

(**7**) el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  , y  ; y/o

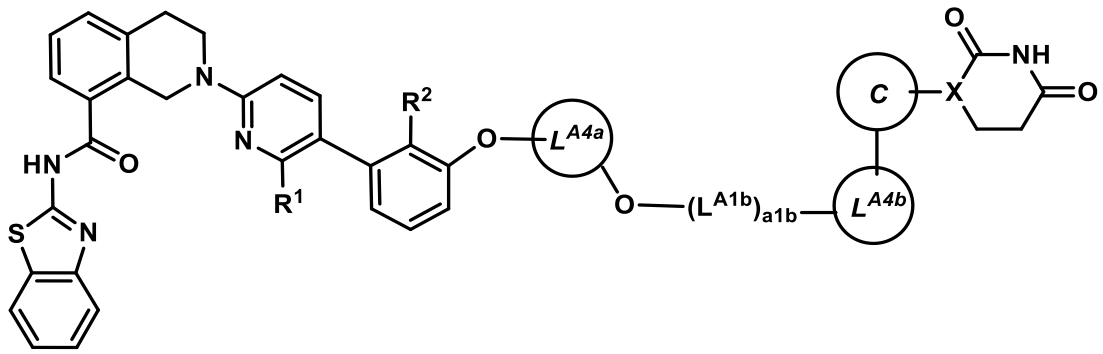
(**8**) **X** es N.

Modalidad 57. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51-56, en donde 0-1 $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^L}$, en donde $\mathbf{R^L}$ es -F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F; y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es CH_2.

Modalidad 58. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51 o 54-57, en donde $\mathbf{R^2}$ es CH_3.

Modalidad 59. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51-57, en donde $\mathbf{R^2}$ es CF_3.

Modalidad 60. El compuesto de la Modalidad 1 o 25, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-a3**):



Fórmula (**I-a3**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

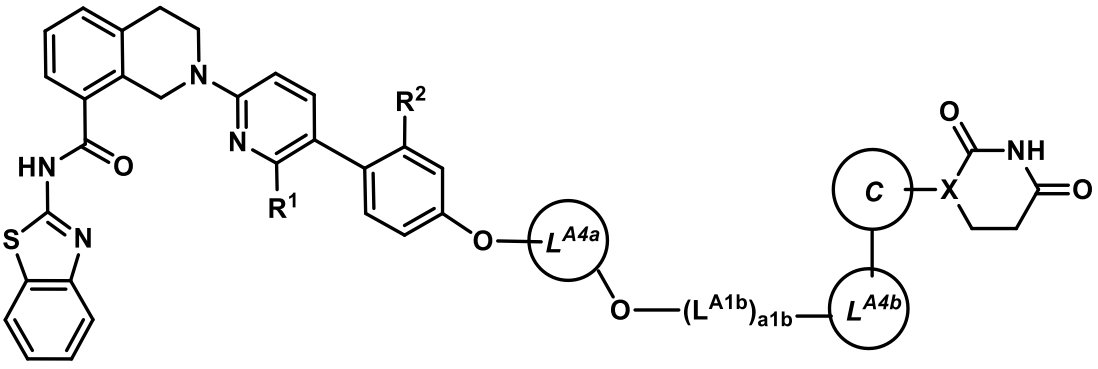
$\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F);

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 1, 2, 3, o 4;

Modalidad 61. El compuesto de la Modalidad 1 o 28, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-a4**):



Fórmula (**I-a4**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

$\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

-F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F);

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 1, 2, 3, o 4;

Modalidad 62. El compuesto de la Modalidad 60 o 61, en donde **a1b** es 2, 3, o 4 (p. ej., 2 o 3); 0-1 $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^L}$, en donde $\mathbf{R^L}$ es -F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F; y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es CH_2.

Modalidad 63. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 60-62, en donde $\mathbf{R^2}$ es CH_3.

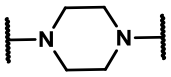
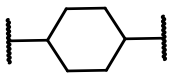
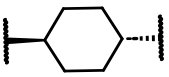
Modalidad 64. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 60-62, en donde $\mathbf{R^2}$ es CF_3.

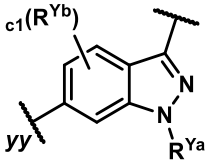
Modalidad 65. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51-64, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y ningún heteroátomo adicional en el anillo;

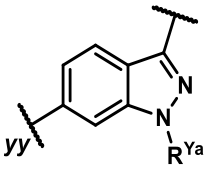
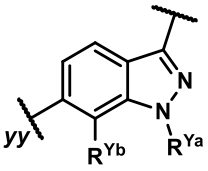
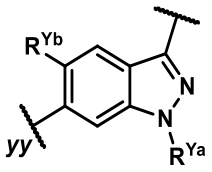
$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

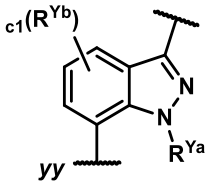
cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -

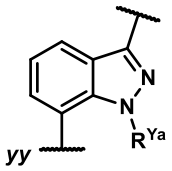
F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

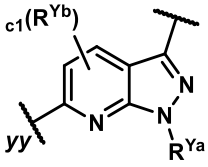
Modalidad 66. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51-65, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es  ; y $\mathbf{L^{A4a}}$ es  (p. ej., ).

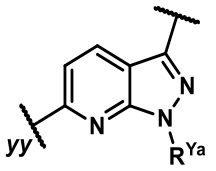
Modalidad 67. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-66, en donde el **Anillo C** es  .

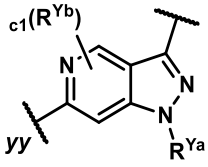
Modalidad 68. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-67, en donde el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  , y  .

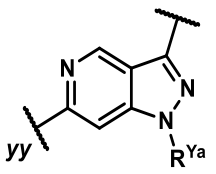
Modalidad 69. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-66, en donde el **Anillo C** es  .

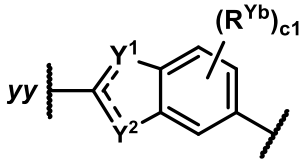
Modalidad 70. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-66 o 69, en donde el **Anillo C** es  .

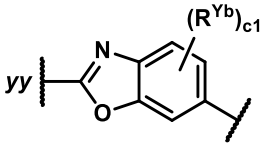
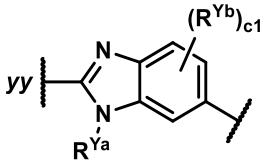
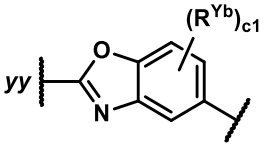
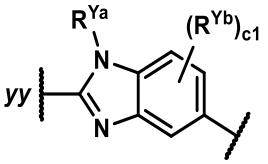
Modalidad 71. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-66, en donde el **Anillo C** es  .

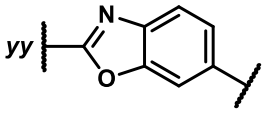
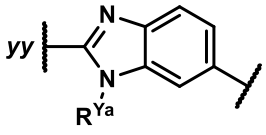
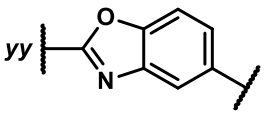
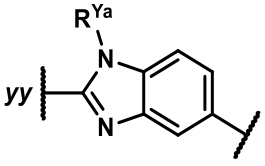
Modalidad 72. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-66 o 71, en donde el **Anillo C** es  .

Modalidad 73. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-66, en donde el **Anillo C** es  .

Modalidad 74. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-66 o 73, en donde el **Anillo C** es  .

Modalidad 75. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-66, en donde el **Anillo C** es  .

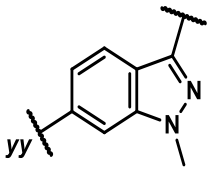
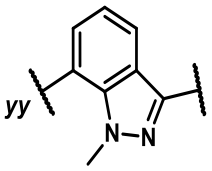
Modalidad 76. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-66 o 75, en donde el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  , y  .

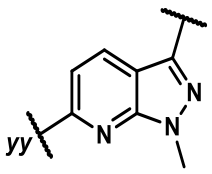
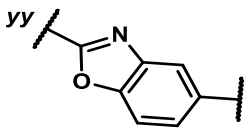
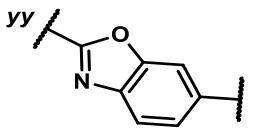
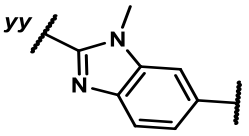
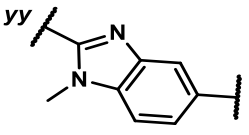
Modalidad 77. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-66 o 75-76, en donde el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  , y  .

Modalidad 78. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-77, en donde $\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F).

Modalidad 79. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-78, en donde $\mathbf{R^{Ya}}$ es metilo.

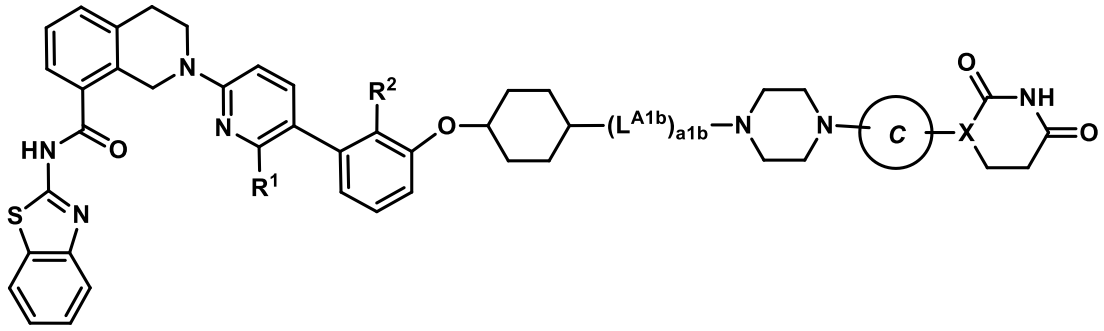
Modalidad 80. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-79, en donde cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F (p. ej., cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, OMe, CH_3, CHF_2, CH_2F, y CF_3).

Modalidad 81. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-66, en donde el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  .

Modalidad 82. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-66, en donde el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  , y  .

Modalidad 83. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-82, en donde $\mathbf{R^1}$ es C(O)OH.

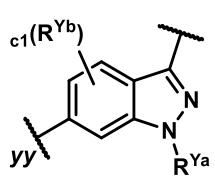
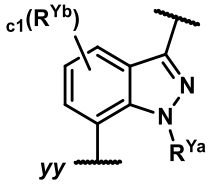
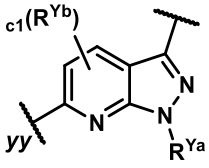
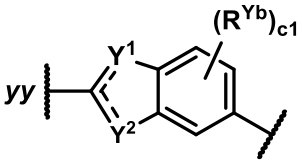
Modalidad 84. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 25, o 51, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-b1**):



Fórmula (**I-b1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

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

$\mathbf{R^{Ya}}$ y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F),

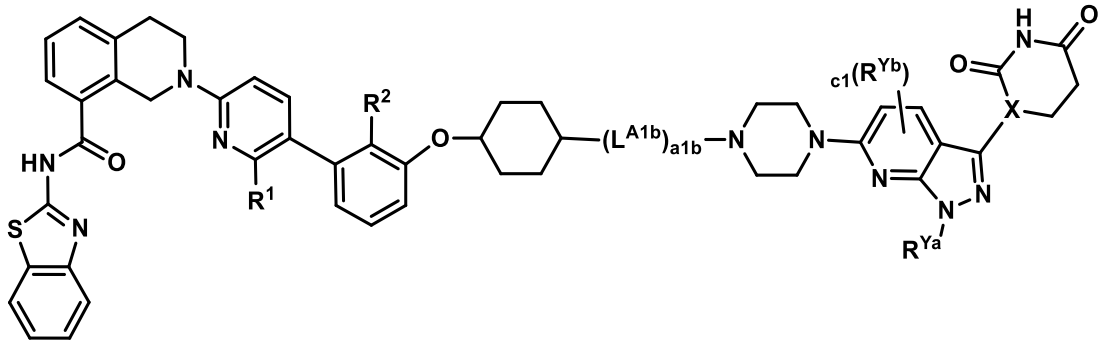
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F, y

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 85. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 25, 51, o 84, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-d1**):



Fórmula (**I-d1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

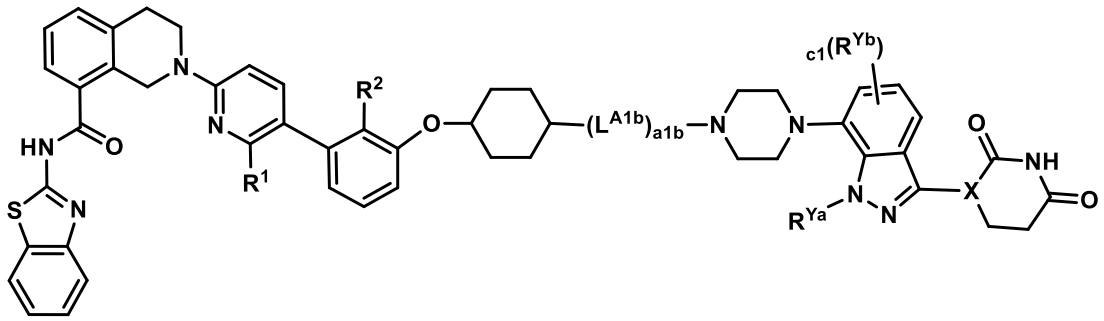
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 86. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 25, 51, o 84, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-e1**):



Fórmula (**I-e1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

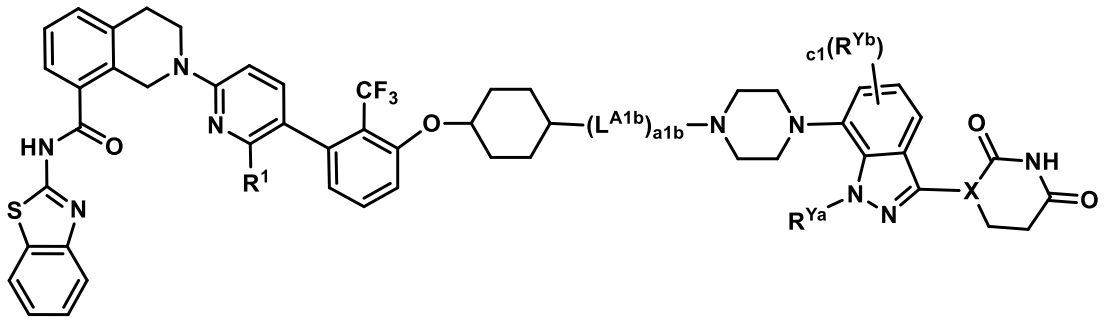
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 87. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 25, 51, 84, u 86, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-e1-a**):



Fórmula (**I-e1-a**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

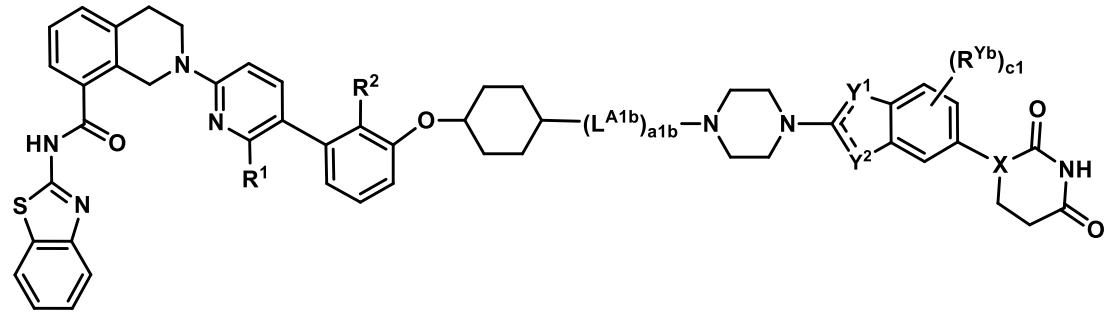
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 88. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 25, 51, o 84, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-f1**):



Fórmula (**I-f1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

uno de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ es N, el otro de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ se selecciona del grupo que consiste en O y N($\mathbf{R^{Ya}}$), en donde $\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

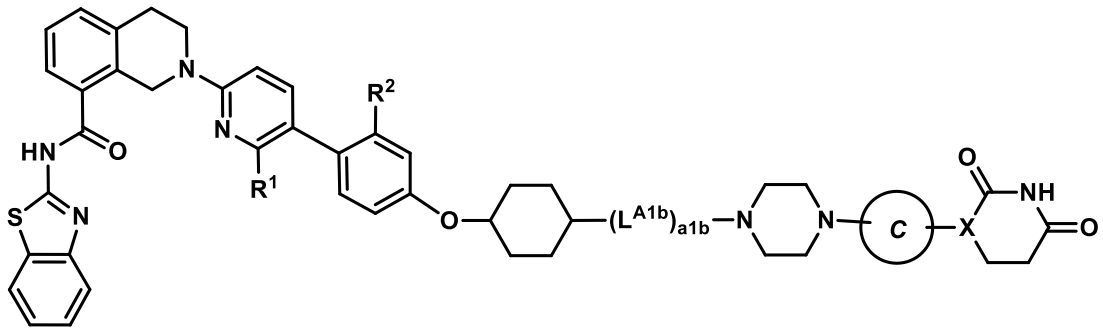
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

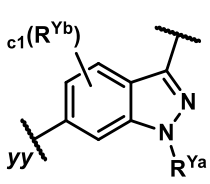
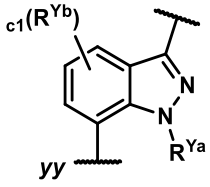
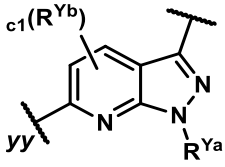
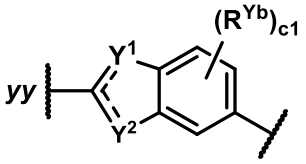
Modalidad 89. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 28, o 54, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-b2**):



Fórmula (**I-b2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

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

$\mathbf{R^{Ya}}$ y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F),

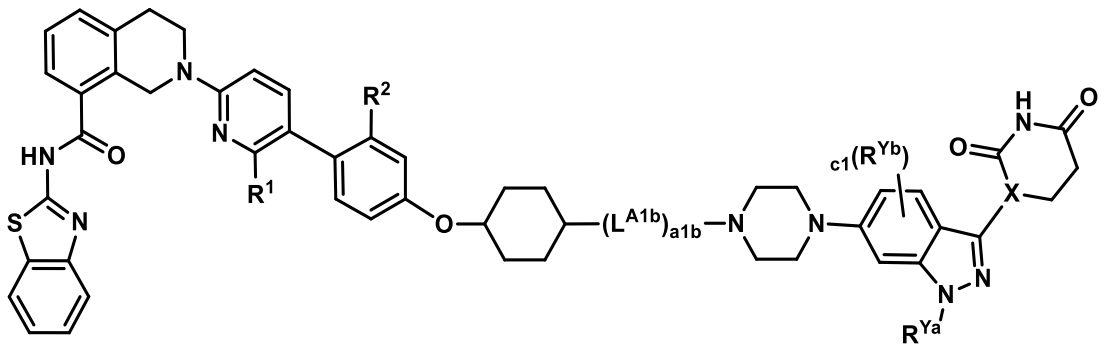
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F, y

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 90. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 28, 54, o 89, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-c2**):



Fórmula (**I-c2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^{2}}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

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

c1 es 0, 1, o 2;

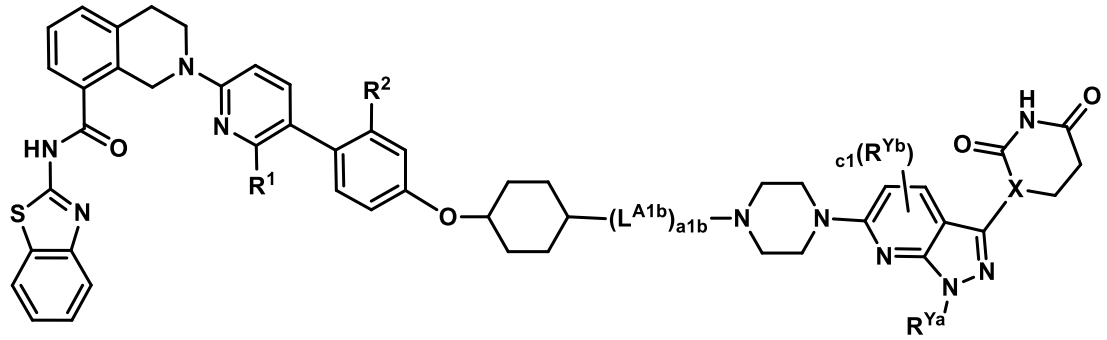
cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 91. El compuesto de la Modalidad 90, en donde el compuesto es distinto de los **Compuestos núms. R254 o R254a** como se representa en la **Tabla R1**, o una sal farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 92. El compuesto de la Modalidad 90, en donde cuando $\mathbf{R^{2}}$ es CH_3, y **c1** es 0, entonces $-(\mathbf{L^{A1b}})_{\mathbf{a1b}}-$ es distinto de $-CH_2CH_2CH_2-$.

Modalidad 93. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 28, 54, o 89, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-d2**):



Fórmula (**I-d2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^2 es CH_3 o CF_3;

R^{Ya} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

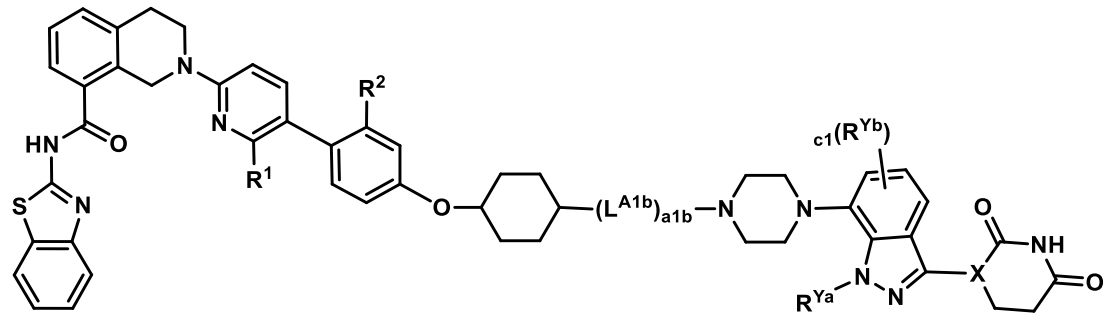
cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 94. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 28, 54, o 89, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-e2**):



Fórmula (**I-e2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^2 es CH_3 o CF_3;

R^{Ya} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

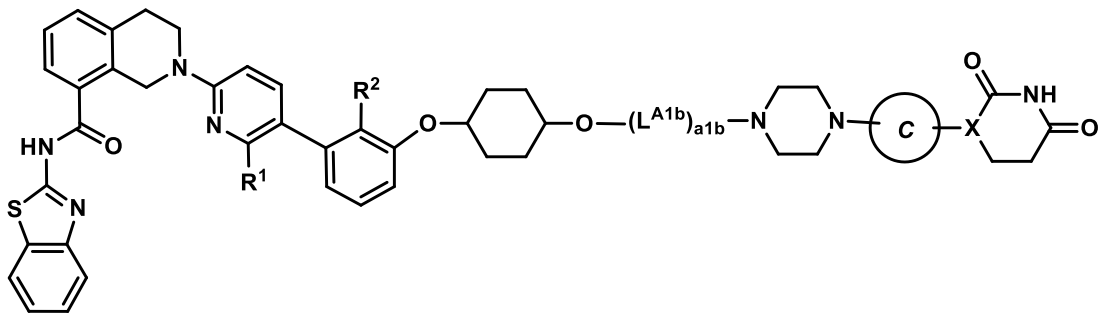
cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 95. El compuesto de la Modalidad 94, en donde el compuesto es distinto de los **Compuestos núms. R250 o R250a** como se representa en la **Tabla R1**, o una sal farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 96. El compuesto de la Modalidad 94, en donde cuando $\mathbf{R^2}$ es CH_3, y **c1** es 0, entonces $-(\mathbf{L^{A1b}})_{\mathbf{a1b}}-$ es distinto de $-CH_2CH_2CH_2-$.

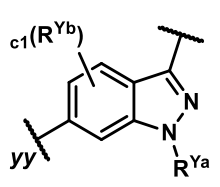
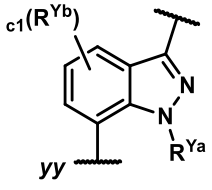
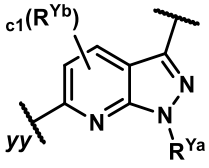
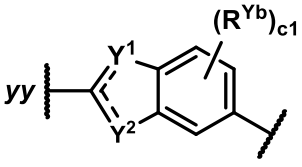
Modalidad 97. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 25, o 60, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-b3**):



Fórmula (**I-b3**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

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

$\mathbf{R^{Ya}}$ y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F),

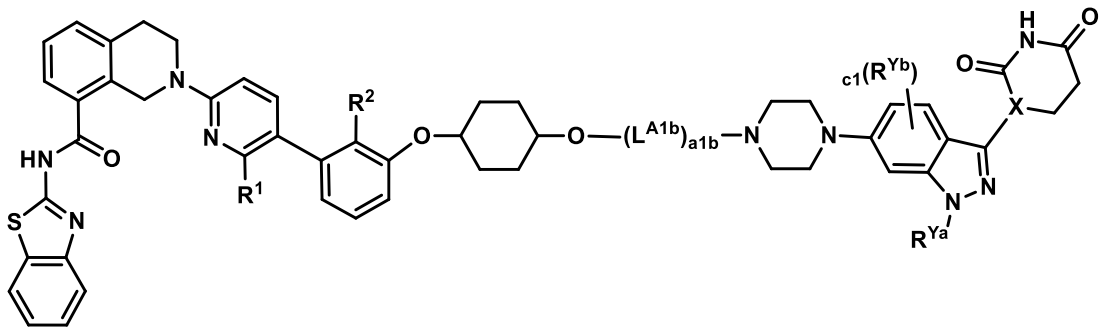
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F, y

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 98. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 25, 60, o 97, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-c3**):



Fórmula (**I-c3**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^{2}}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

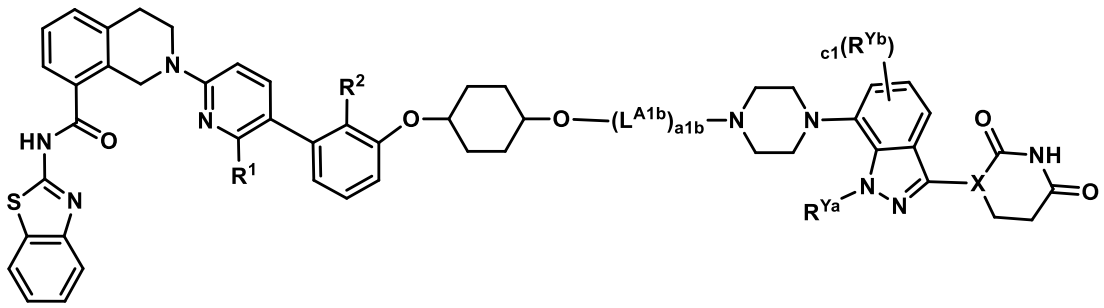
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 99. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 25, 60, o 97, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-e3**):



Fórmula (**I-e3**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^{2}}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

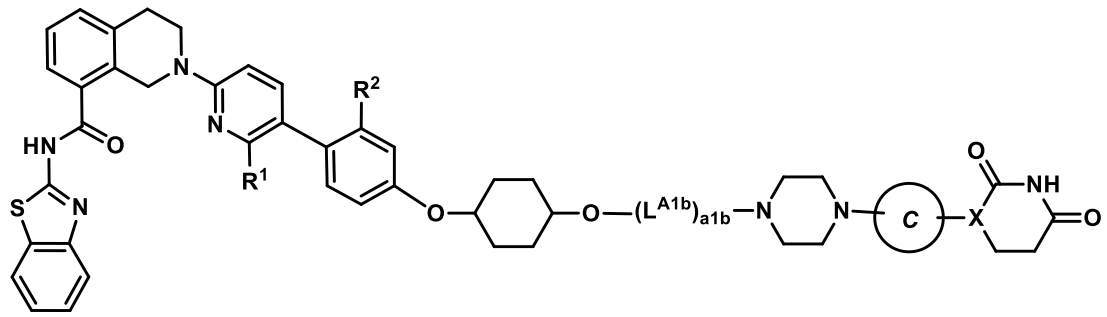
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

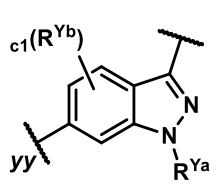
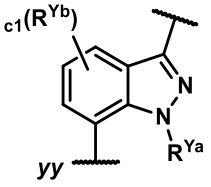
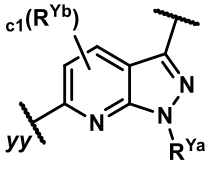
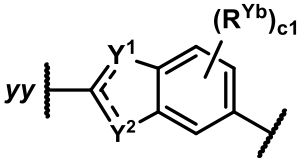
Modalidad 100. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 25, o 61, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-b4**):



Fórmula (**I-b4**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^{2}}$ es CH_3 o CF_3;

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

$\mathbf{R^{Ya}}$ y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F),

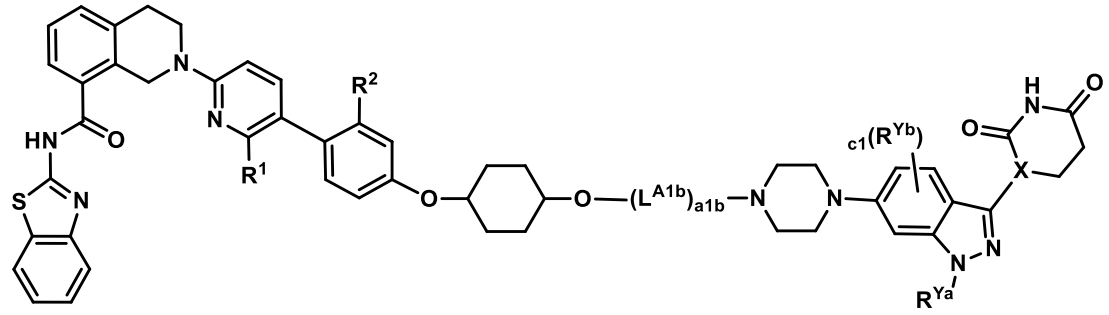
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F, y

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 101. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 25, 61, o 100, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-c4**):



Fórmula (**I-c4**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

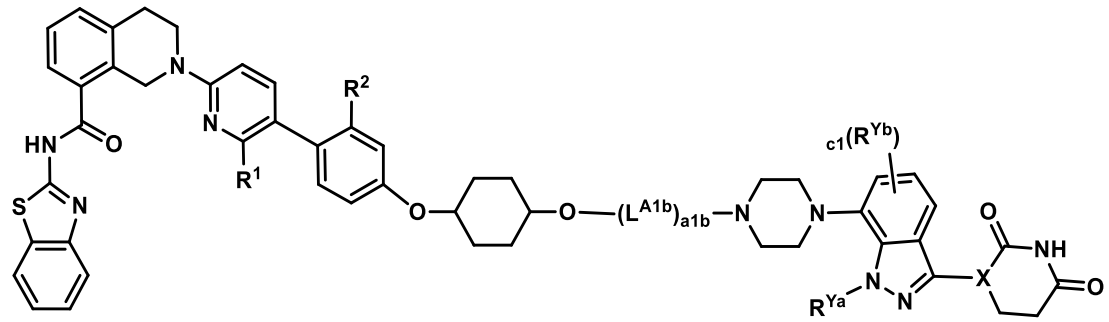
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 102. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 25, 61, o 100, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-e4**):



Fórmula (**I-e4**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^2 es CH_3 o CF_3;

R^{Ya} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 103. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 84-86 o 88-102, en donde **R^2** es CH_3.

Modalidad 104. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 84-86 o 88-102, en donde **R^2** es CF_3.

Modalidad 105. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 84-104, en donde un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^{L}}$, en donde $\mathbf{R^{L}}$ es -F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F; y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es CH_2.

Modalidad 106. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 84-105, en donde un $\mathbf{L^{A1b}}$ es CHMe; y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es CH_2.

Modalidad 107. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 84-104, en donde $\mathbf{L^{A1b}}$ es CH_2.

Modalidad 108. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 84-107, en donde **c1** es 0.

Modalidad 109. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 84-107, en donde **c1** es 1; y $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona del grupo que consiste en: -F, OMe, CH_3, CHF_2, CH_2F, y CF_3.

Modalidad 110. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 84-109, en donde $\mathbf{R^{Ya}}$ es metilo.

Modalidad 111. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 84-110, en donde $\mathbf{R^{1}}$ es C(O)OH.

Modalidad 112. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-111, en donde **X** es CH.

Modalidad 113. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-111, en donde **X** es N.

Modalidad 114. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 1-113, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en el Compuesto núm. **101, 101a, 102, 102a, 103, 103a, 104, 104a, 105, 105a, 105b, 106, 106a,**

107, 107a, 108, 108a, 109, 109a, 110, 110a, 111, 111a, 112, 112a, 113, 113a, 114, 114a, 115, 115a, 116, 116a, 116b, 117, 117a, 117b, 118, 118a, 119, 119a, 120, 120a, 120b, 121, 121a, 122, 122a, 124, 124a, 124b, 125, 125a, 125b, 126, 126a, 126b, 127, 127a, 128, 128a, 128b, 129, 129a, 129b, 130, 130a, 130b, 131, 131a, 131b, 132, 132a, 133, 133a, 134, 134a, 135, 135a, 139, 139a, 140, 140a, 141, 141a, 142, 142a, 143, 143a, 143b, 144, 144a, 144b, 145, 145a, 146, 146a, 146b, 147, 147a, 148, 148a, 148b, 149, 149a, 149b, 150, 150a, 152, 153, 153a, 154, 154a, 154b, 155, 155a, 156, 156a, 157, 157a, 158, 158a, 159, 159a, 160, 160a, 161, 161a, 162, 162a, 163, 163a, 164, 164a, 165, 165a, 166, 166a, 167, 167a, 168, 168a, 169, 169a, 170, 170a, 171, 171a, 172, 172a, 173, 173a, 174, 174a, 175, 175a, 176, 176a, 177, 177a, 178, 178a, 179, 179a, 180, 180a, 181, 181a, 182, 182a, 183, 183a, 184, 185, 185a, 186, 186a, 187, 187a, 188, 188a, 189, 189a, 190, 190a, 191, 191a, 192, 192a, 193, y **193a** como se representa en la **Tabla C1,** o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Modalidad 115. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-114, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 116. Una proteína BCL-X_L unida de manera no covalente con un compuesto de una cualquiera de las

Modalidades 1-114, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

Modalidad 117. Un complejo ternario que comprende una proteína BCL-X_L, un compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-114, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una proteína CRBN.

Modalidad 118. Un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, el método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-114, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la Modalidad 115.

Modalidad 119. El método de la Modalidad 118, que comprende además administrar una terapia adicional o agente terapéutico.

Modalidad 120. El método de la Modalidad 119, en donde la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de ALK, un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de BCR-Abl, un inhibidor de BRaf, un inhibidor de CDK2, un inhibidor de CDK 4/6, un inhibidor de CDK7, un inhibidor de CDK9, un inhibidor de EGFR, un anticuerpo anti-EGFR, un inhibidor de ERK, un inhibidor de FGFR1, un inhibidor de FGFR2, un inhibidor de FGFR3, un inhibidor de FGFR4, un inhibidor de HER2, un inhibidor de JAK2, un inhibidor de KRas, un inhibidor de MEK, un inhibidor de MET, un inhibidor

de PARP, un inhibidor de LSD1, un inhibidor de BET, un inhibidor de telomerasa, un inhibidor de TORC1/2, un agonista de TpoR, quimioterapia, radioterapia, o una combinación de estos.

Modalidad 121. El método de una cualquiera de las Modalidades 118-120, en donde el cáncer es cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de conducto biliar, cáncer colorrectal, tumor estromal gastrointestinal, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de riñón, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hematológico, cáncer de pulmón, cáncer de piel, o una combinación de estos.

Modalidad 122. El método de la Modalidad 121, en donde el cáncer hematológico es leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma folicular (FL), linfoma linfocítico pequeño (LLP), trombocitemia esencial, policitemia vera, mielofibrosis, o una combinación de estos.

Modalidad 123. Un método para inducir degradación de una proteína BCL-X_L en una célula de mamífero, el método comprende poner en contacto la célula de mamífero con una cantidad efectiva de un compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-114, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

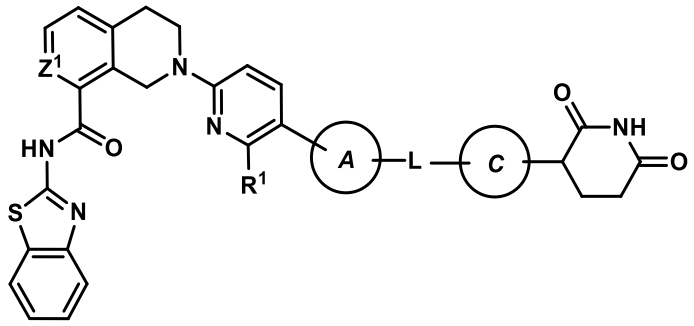
Modalidad 124. El método de la Modalidad 123, en donde el contacto ocurre in vivo.

Modalidad 125. El método de la Modalidad 123, en donde el contacto ocurre in vitro.

Modalidad 126. El método de una cualquiera de las Modalidades 123-125, en donde la célula de mamífero es una célula cancerosa de mamífero.

Modalidades P03 ilustrativas

Modalidad 1. Un compuesto de la Fórmula (**I**):



Fórmula (**I**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

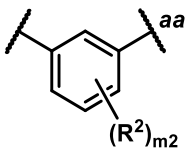
$\mathbf{R^1}$ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(O)OH;

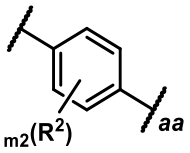
(b) C(O)Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$; y

(c) C(O)-(alquileno C_{0-3})-fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^a}$;

el **anillo A** se selecciona del grupo que consiste en: (**A1**) y (**A2**):



(**A1**)



(**A2**)

en donde:

m2 es 0, 1, o 2,

cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$, y

aa representa el punto de acoplamiento a **L**;

L es $-(\mathbf{L^A})_{\mathbf{n1}}-$, en donde:

n1 es un número entero de 3 a 10,

2-3 (p. ej., 2) $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A4}}$,

0-3 $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A3}}$; y

cada $\mathbf{L^A}$ restante es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

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

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -alcoxi C_{1-6}, -haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

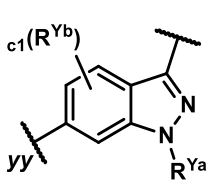
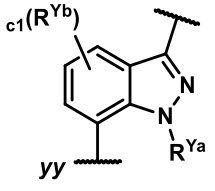
cada $\mathbf{L^{A3}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -N($\mathbf{R^d}$)-, -N($\mathbf{R^b}$)-, -O-, -S(O)$_{0-2}$-, y C(=O);

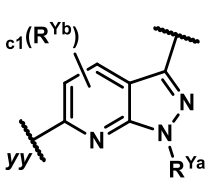
cada $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

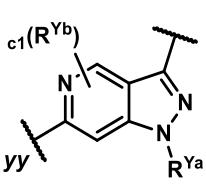
(a) cicloalquileno C_{3-12} o heterociclileno de 4-15 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

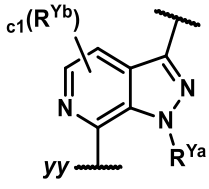
(b) fenileno o heteroarileno de 5-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$,

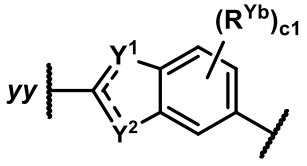
en donde cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

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



, 

, 

, y 

, en donde:

uno de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ es N, el otro de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ se selecciona del grupo que consiste en O y $N(\mathbf{R^{Ya}})$;

cada ⎓ es independientemente un enlace simple o un doble enlace, siempre que el anillo de 5 miembros que contiene $\mathbf{Y^1}$ e $\mathbf{Y^2}$ sea aromático;

$\mathbf{R^{Ya}}$ se selecciona del grupo que consiste en: H, $\mathbf{R^b}$, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$;

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

c1 es 0, 1, o 2; y

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

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

(a) halo;

(b) CN;

(c) -OH;

(d) oxo;

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

(f) $-N\mathbf{R^dR^e}$;

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

(h) $C(=O)$alquilo OC_{1-6};

(i) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

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

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

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

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

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

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

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, CN, -OH, alcoxi

-C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6},-N$\mathbf{R^dR^e}$, C(=O)alquilo C_{1-6}, C(=O)alquilo OC_{1-6}, C(=O)N($\mathbf{R^f}$)$_2$, S(O)$_{0-2}$(alquilo C_{1-6}), y S(O)$_{0-2}$(haloalquilo C_{1-6});

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

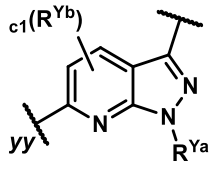
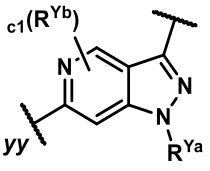
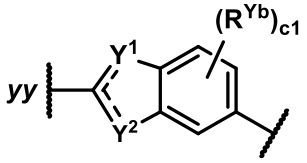
cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

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

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

Modalidad 2. El compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto de la Fórmula (**I**) es distinto de un compuesto representado en la **Tabla R1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 3. El compuesto de la Modalidad 1 o 2, en donde uno o ambos de (**1**) y (**2**) se aplican:

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

(**2**) **L** es $-\mathbf{L^{A3}}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A3}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4}}-_{bb}$, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C.**

Modalidad 4. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-3, en donde **m2** es 1.

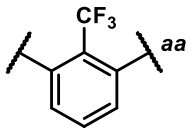
Modalidad 5. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-4, en donde el **Anillo A** es (**A1**).

Modalidad 6. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-4, en donde el **Anillo A** es (**A2**).

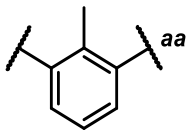
Modalidad 7. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-6, en donde $\mathbf{R^2}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F).

Modalidad 8. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-7, en donde $\mathbf{R^2}$ es CH_3.

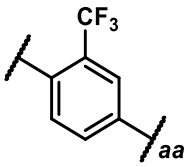
Modalidad 9. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-7, en donde $\mathbf{R^2}$ es CF_3.

Modalidad 10. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-5, en donde el **Anillo A** es: 

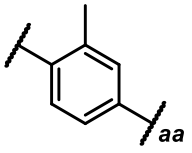
.

Modalidad 11. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-5, en donde el **Anillo A** es 

.

Modalidad 12. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-4 o 6, en donde el **Anillo A** es: 

.

Modalidad 13. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-4 o 6, en donde el **Anillo A** es: 

.

Modalidad 14. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-13, en donde **n1** es un número entero de 3 a 10;

dos $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A4}}$,

0-3 $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A3}}$; y

cada $\mathbf{L^A}$ restante es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente.

Modalidad 15. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-14, en donde cada $\mathbf{L^{A3}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-N(\mathbf{R^d})-$, $-N(\mathbf{R^b})-$, $-O-$, y $-S-$.

Modalidad 16. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-15, en donde **n1** es un número entero de 5 a 8 (p. ej., 6 o 7).

Modalidad 17. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-16, en donde **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** es:

$-(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4}}-(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-1}-$***bb***, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

Modalidad 18. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-17, en donde **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** se selecciona del grupo que consiste en:

$$-\mathbf{L^{A3}}-\mathbf{L^{A4}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4}}-\textit{bb};$$

$$-\mathbf{L^{A3}}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A3}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4}}-\textit{bb};$$

$$-\mathbf{L^{A3}}-\mathbf{L^{A4}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4}}-\mathbf{L^{A1}}-\textit{bb};\ \text{y}$$

$-\mathbf{L^{A3}}-(\mathbf{L^{A1}})_{1-4}-\mathbf{L^{A4}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4}}-\textit{bb}$, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

Modalidad 19. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-16, en donde **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** es:

$-(\mathbf{L^{A3}})_{0-1}-\mathbf{L^{A4}}-(\mathbf{L^{A1}})_{1-3}-\mathbf{L^{A3}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-3}-\mathbf{L^{A4}}-_{bb}$, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C.**

Modalidad 20. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-19, en donde cada $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$.

Modalidad 21. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-20, en donde cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

Modalidad 22. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-21, en donde 0-1 $\mathbf{L^{A1}}$ es $CH\mathbf{R^{L}}$ o $C(\mathbf{R^{L}})_2$; y cada $\mathbf{L^{A1}}$ restante es CH_2.

Modalidad 23. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-22, en donde cada $\mathbf{R^{L}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, -OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej. cada $\mathbf{R^{c}}$ se selecciona independientemente del grupo que

consiste en: -F y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

Modalidad 24. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-23, en donde cada $\mathbf{L^{A3}}$ es -O-.

Modalidad 25. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-23, en donde un $\mathbf{L^{A3}}$ es -N(H)- o -N(alquilo C_{1-3})-; y cada $\mathbf{L^{A3}}$ restante, si está presente, es -O-.

Modalidad 26. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-18, en donde **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** se selecciona del grupo que consiste en:

$$-O-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-\mathit{bb};$$

$$-N(\mathbf{R^{d1}})-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-\mathit{bb};$$

$$-O-\mathbf{L^{A4a}}-O-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-\mathit{bb};$$

$$-O-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-\mathbf{L^{A1}}-\mathit{bb};\ \text{y}$$

$$-O-(\mathbf{L^{A1}})_{1-4}-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-\mathit{bb},\ \text{en donde:}$$

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

$\mathbf{L^{A4a}}$ y $\mathbf{L^{A4b}}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A4}}$, y

$\mathbf{R^{d1}}$ es H o alquilo C_{1-3}.

Modalidad 27. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-15 o 19, en donde **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** se selecciona del grupo que consiste en:

$$-O-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{1-3}-O-(\mathbf{L^{A1}})_{1-3}-\mathbf{L^{A4b}}-\mathit{bb};\ \text{y}$$

$-N(\mathbf{R^{d1}})-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{1-3}-O-(\mathbf{L^{A1}})_{1-3}-\mathbf{L^{A4b}}-$***bb***, en donde:

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

$\mathbf{L^{A4a}}$ y $\mathbf{L^{A4b}}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A4}}$, y

$\mathbf{R^{d1}}$ es H o alquilo C_{1-3}.

Modalidad 28. El compuesto de la Modalidad 26 o 27, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: un cicloalquileno C_{4-8} y un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F);

0-1 $\mathbf{L^{A1}}$ es $CH\mathbf{R^{L}}$ o $C(\mathbf{R^{L}})_2$, y cada $\mathbf{L^{A1}}$ restante es CH_2; y

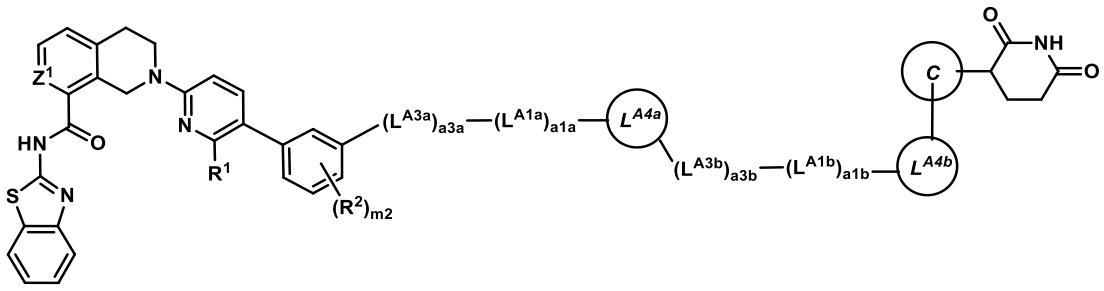
cada $\mathbf{R^{L}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, -OH, y alquilo

C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej. cada $\mathbf{R^c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

Modalidad 29. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 26-28, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y ningún heteroátomo adicional en el anillo; y

$\mathbf{L^{A4a}}$ es cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$.

Modalidad 30. El compuesto de la Modalidad 1 o 17, en donde el compuesto es un compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-1**):



Fórmula (**I-1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

m2 es 0 o 1;

$\mathbf{R^2}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F.

$\mathbf{L^{A3a}}$ y $\mathbf{L^{A3b}}$ son $\mathbf{L^{A3}}$ seleccionados independientemente;

a3a y **a3b** son independientemente 0 o 1;

cada $\mathbf{L^{A1a}}$ y $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

a1a y **a1b** son independientemente números enteros de 0 a 4; y

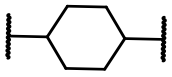
$\mathbf{L^{A4a}}$ y $\mathbf{L^{A4b}}$ son $\mathbf{L^{A4}}$ seleccionan independientemente,

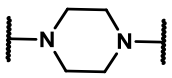
siempre que: **a3a** + **a1a** + **a3b** + **a1b** sea de 3 a 6.

Modalidad 31. El compuesto de la Modalidad 30, en donde **m2** es 1; $\mathbf{R^2}$ es CF_3; y el compuesto es distinto de los **Compuestos núms. R319**, **R319a**, **R328**, o **R328a** como se representa en la **Tabla R1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 32. El compuesto de la Modalidad 30, en donde **m2** es 1; $\mathbf{R^2}$ es CF_3; y se aplica uno o más de (**1**)-(**7**):

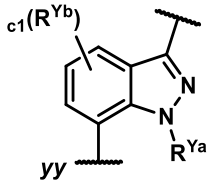
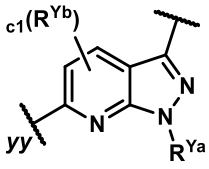
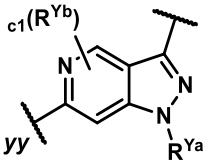
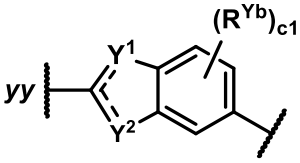
(**1**) **a1b** es 1 a 4, al menos un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$;

(**2**) $\mathbf{L^{A4a}}$ es distinto de  ;

(**3**) $\mathbf{L^{A4b}}$ es distinto de  ;

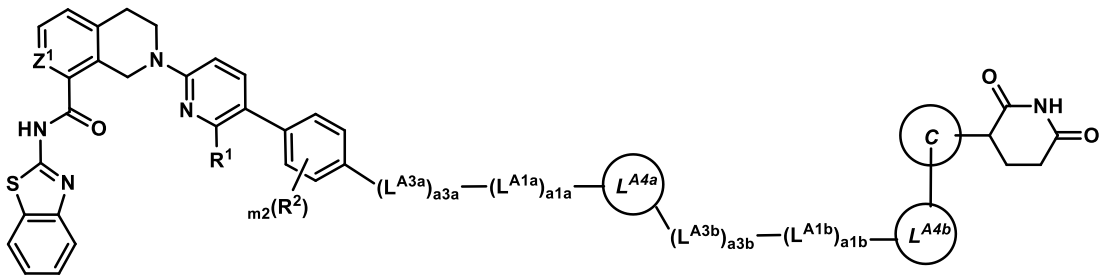
(**4**) **a3b** es 1;

(**5**) **c1** es 1 o 2;

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

(**7**) **a3a** es 1, y $\mathbf{L^{A3a}}$ es $-N(\mathbf{R^{d1}})-$, en donde $\mathbf{R^{d1}}$ es H o alquilo C_{1-3}.

Modalidad 33. El compuesto de la Modalidad 1 o 17, en donde el compuesto es un compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-2**):



Fórmula (**I-2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

m2 es 0 o 1;

$\mathbf{R^2}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F.

$\mathbf{L^{A3a}}$ y $\mathbf{L^{A3b}}$ son $\mathbf{L^{A3}}$ seleccionados independientemente;

a3a y **a3b** son independientemente 0 o 1;

cada $\mathbf{L^{A1a}}$ y $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

a1a y **a1b** son independientemente números enteros de 0 a 4; y

$\mathbf{L^{A4a}}$ y $\mathbf{L^{A4b}}$ son $\mathbf{L^{A4}}$ seleccionan independientemente,

siempre que: **a3a** + **a1a** + **a3b** + **a1b** sea de 3 a 6.

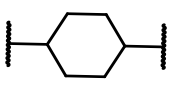
Modalidad 34. El compuesto de la Modalidad 33, en donde el compuesto es distinto del **Compuesto núm. R190, R199, R250, R250a, R254,** o **R254a** como se representa en la **Tabla R1,** o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

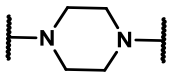
Modalidad 35. El compuesto de la Modalidad 33, en donde **a1a** es 0; y se aplica uno o más de (**1**)-(**9**):

(**1**) **m2** es 1, y $\mathbf{R^2}$ es CF_3;

(**2**) **a1b** es 1, 2, o 3, y al menos un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$;

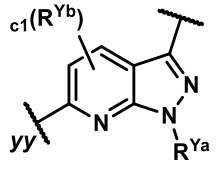
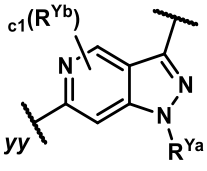
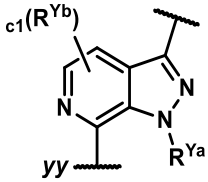
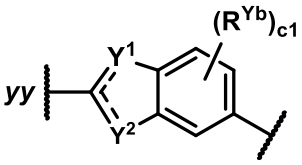
(**3**) **a1b** es 4;

(**4**) $\mathbf{L^{A4a}}$ es distinto de  ;

(**5**) $\mathbf{L^{A4b}}$ es distinto de  ;

(**6**) **a3b** es 1;

(**7**) **c1** es 1 o 2;

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

(**9**) **a3a** es 1, y $\mathbf{L^{A3a}}$ es -N($\mathbf{R^{d1}}$)-, en donde $\mathbf{R^{d1}}$ es H o alquilo C_{1-3}.

Modalidad 36. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30-35, en donde **a3a** es 1; y $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-.

Modalidad 37. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30-35, en donde **a3a** es 1; y $\mathbf{L^{A3a}}$ es -N($\mathbf{R^{d1}}$)-, en donde $\mathbf{R^{d1}}$ es H o alquilo C_{1-3}.

Modalidad 38. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30-33 o 36-37, en donde **a1a** es 0.

Modalidad 39. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30-38, en donde **a1b** es 2, 3 o 4.

Modalidad 40. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30-39, en donde $\mathbf{L^{A1b}}$ es CH_2.

Modalidad 41. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30-39, en donde un $\mathbf{L^{A1b}}$ es CH$\mathbf{R^{L}}$, en donde $\mathbf{R^{L}}$

es F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F; y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es CH_2.

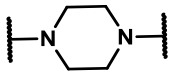
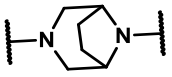
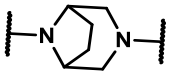
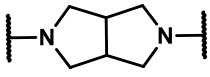
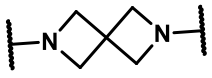
Modalidad 42. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30-40, en donde **a3b** es 0.

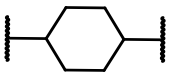
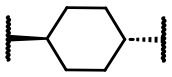
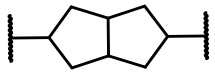
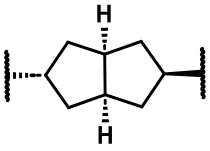
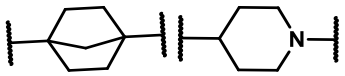
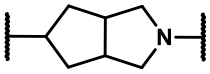
Modalidad 43. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30-40, en donde **a3b** es 1; y $\mathbf{L^{A3b}}$ es -O-.

Modalidad 44. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 26-43, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: cicloalquileno C_{4-8} y heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

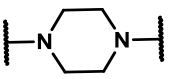
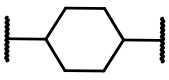
Modalidad 45. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 26-44, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  , y  ; y

$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  (p. ej., ),  (p. ej., ),  , y  .

Modalidad 46. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 26-44, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y ningún heteroátomo adicional en el anillo;

$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

Modalidad 47. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 26-44 o 46, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es  ; y $\mathbf{L^{A4a}}$ es  (p. ej., ).

Modalidad 48. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 26-44 o 46, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y ningún heteroátomo adicional en el anillo;

$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{6-8} bicíclico opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

Modalidad 49. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 44-48, en donde **a3a** es 1; $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-; **a1a** es 0; **a3b** es 0; **a1b** es 3 o 4;

0-2 $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^{L}}$, en donde $\mathbf{R^{L}}$ es -F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F; y

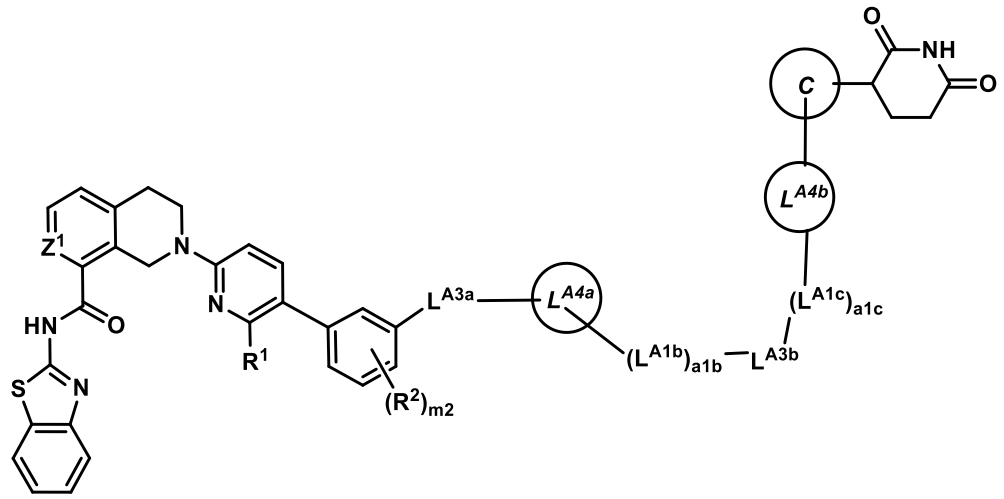
cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es CH_2.

Modalidad 50. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 44-48, en donde **a3a** es 1; $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-; **a1a** es 0; **a3b** es 1; $\mathbf{L^{A3b}}$ es -O-; **a1b** es 2 o 3;

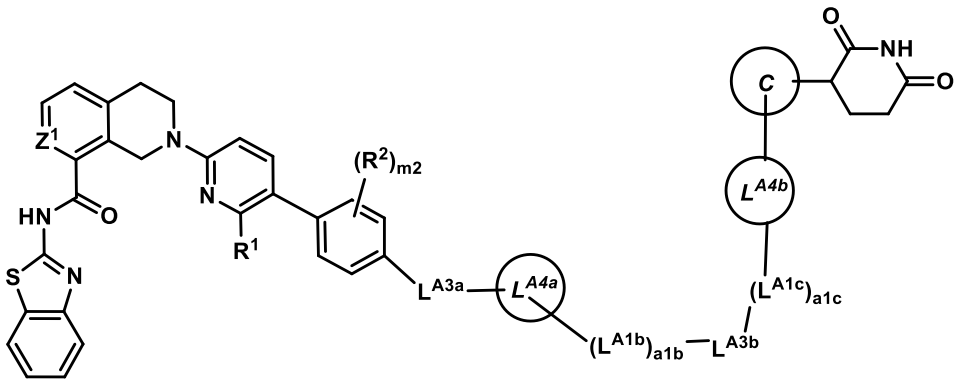
0-2 $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^{L}}$, en donde $\mathbf{R^{L}}$ es -F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F; y

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es CH_2.

Modalidad 51. El compuesto de la Modalidad 1 o 19, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-5**) o (**I-6**):



Fórmula (**I-5**)



Fórmula (**I-6**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

m2 es 0 o 1;

$\mathbf{R^2}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F.

$\mathbf{L^{A3a}}$ y $\mathbf{L^{A3b}}$ son $\mathbf{L^{A3}}$ seleccionados independientemente;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ y $\mathbf{L^{A1c}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

a1b es 1, 2, o 3;

a1c es 0, 1, 2, o 3; y

$\mathbf{L^{A4a}}$ y $\mathbf{L^{A4b}}$ son $\mathbf{L^{A4}}$ seleccionan independientemente,

siempre que: **a1b** + **a1c** es de 1 a 4.

Modalidad 52. El compuesto de la Modalidad 51, en donde $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-.

Modalidad 53. El compuesto de la Modalidad 51 o 52, en donde $\mathbf{L^{A3b}}$ es -O-.

Modalidad 54. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51-53, en donde **a1b** es 1.

Modalidad 55. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51-54, en donde $\mathbf{L^{A1b}}$ es CH_2.

Modalidad 56. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51-55, en donde **a1c** es 2 o 3 (p. ej., 2).

Modalidad 57. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51-56, en donde $\mathbf{L^{A1c}}$ es CH_2.

Modalidad 58. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51-57, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno

que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

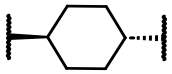
$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: cicloalquileno C_{4-8} y heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

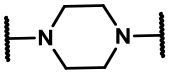
cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

Modalidad 59. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51-58, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y ningún heteroátomo adicional en el anillo;

$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

Modalidad 60. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51-59, en donde $\mathbf{L^{A4a}}$ es  (p. ej., ).

Modalidad 61. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51-60, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es  .

Modalidad 62. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51-61, en donde $\mathbf{L^{A3b}}$ es -O-. **a1b** es 1; y $\mathbf{L^{A1b}}$ es $-CH_2-$.

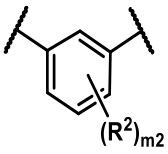
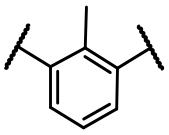
Modalidad 63. El compuesto de la Modalidad 62, en donde **a1c** es 2; y cada $\mathbf{L^{A1c}}$ es CH_2.

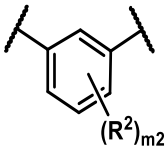
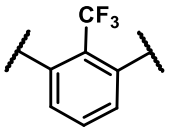
Modalidad 64. El compuesto de la Modalidad 62 o 63, en donde $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-.

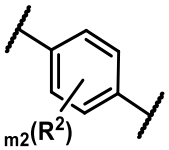
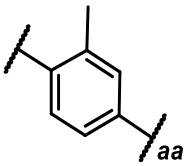
Modalidad 65. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30-64, en donde **m2** es 1.

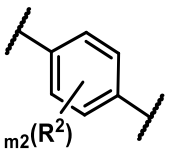
Modalidad 66. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30 o 33-65, en donde $\mathbf{R^2}$ es CH_3.

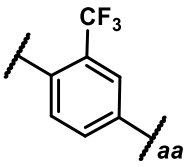
Modalidad 67. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30-65, en donde $\mathbf{R^2}$ es CF_3.

Modalidad 68. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30 o 36-64, en donde la entidad  es  .

Modalidad 69. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30-32 o 36-64, en donde la entidad  es  .

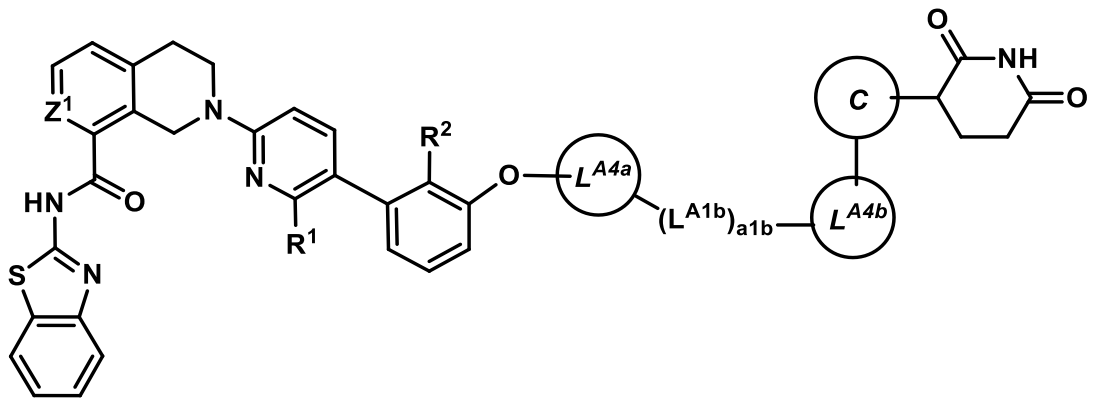
Modalidad 70. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 33-64, en donde la entidad  es  , en donde ***aa*** representa el punto de unión a –$(\mathbf{L}^{\mathbf{A3a}})_{\mathbf{a3a}}$– o –$\mathbf{L}^{\mathbf{A3a}}$–.

Modalidad 71. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 33-64, en donde la entidad  es



, en donde ***aa*** representa el punto de unión a $-(L^{A3a})_{a3a}-$ o $-L^{A3a}-$.

Modalidad 72. El compuesto de la Modalidad 1 o 30, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-a1**):



Fórmula (**I-a1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^2 es CH_3 o CF_3;

L^{A4a} se selecciona del grupo que consiste en: un cicloalquileno C_{4-8} y un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{L4};

$\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F);

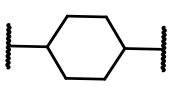
cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

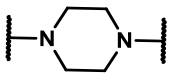
a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 73. El compuesto de la Modalidad 72, en donde $\mathbf{R^2}$ es CF_3; y el compuesto es distinto de los **Compuestos núms. R319, R319a, R328,** o **R328a** como se representa en la **Tabla R1,** o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

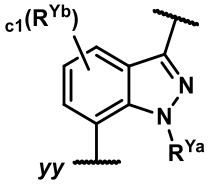
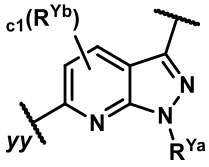
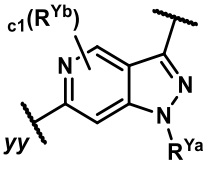
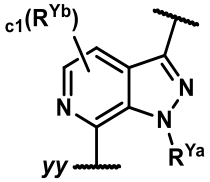
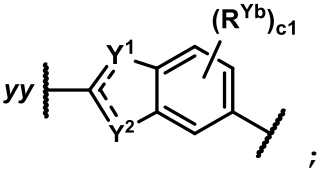
Modalidad 74. El compuesto de la Modalidad 72, en donde $\mathbf{R^2}$ es CF_3; y se aplica uno o más de (**1**)-(**6**):

(**1**) al menos un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$;

(**2**) $\mathbf{L^{A4a}}$ es distinto de  ;

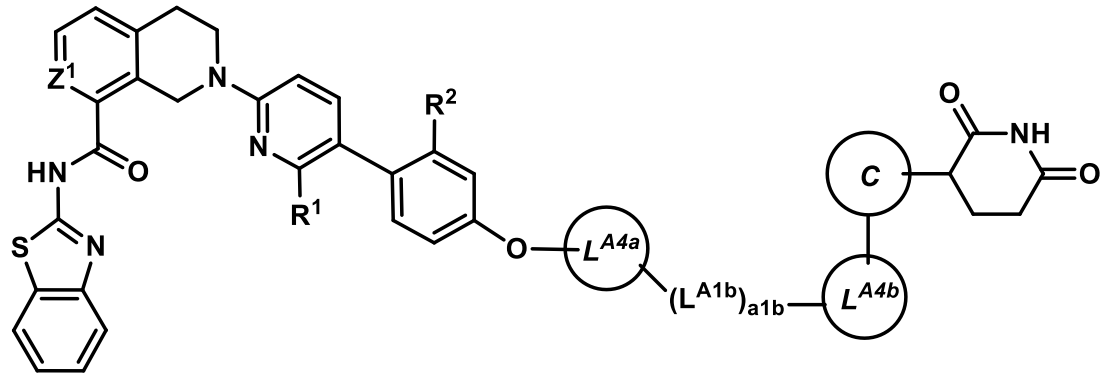
(**3**) $\mathbf{L^{A4b}}$ es distinto de  ;

(**4**) **c1** es 1 o 2;

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

(**6**) $\mathbf{Z^1}$ es N.

Modalidad 75. El compuesto de la Modalidad 1 o 33, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-a2**):



Fórmula (**I-a2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: un cicloalquileno C_{4-8} y un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

$\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F);

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

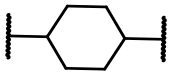
Modalidad 76. El compuesto de la Modalidad 75, en donde el compuesto es distinto de los **Compuestos núms. R250, R250a, R254**, o **R254a**, como se representa en la **Tabla R1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

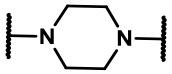
Modalidad 77. El compuesto de la Modalidad 75, en donde uno o más de (**1**)-(**8**) se aplica:

(**1**) $\mathbf{R^{2}}$ es CF_3;

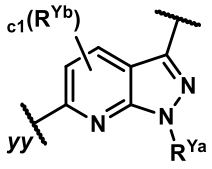
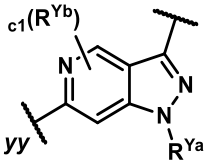
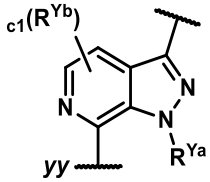
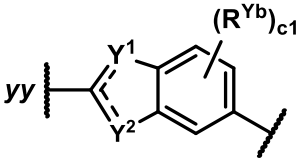
(**2**) al menos un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^{L}}$ o $C(\mathbf{R^{L}})_2$;

(**3**) **a1b** es 4;

(**4**) $\mathbf{L^{A4a}}$ es distinto de  ;

(**5**) $\mathbf{L^{A4b}}$ es distinto de  ;

(**6**) **c1** es 1 o 2;

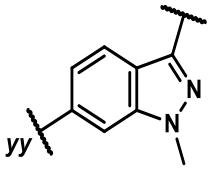
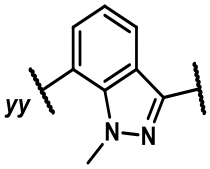
(**7**) el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  , y  ; y

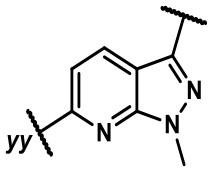
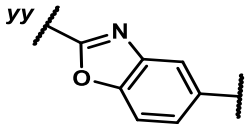
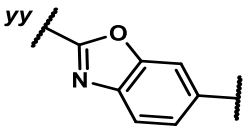
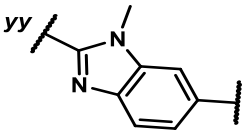
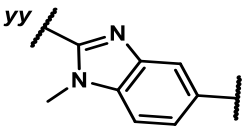
(**8**) $\mathbf{Z^1}$ es N.

Modalidad 78. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-77, en donde $\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F).

Modalidad 79. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-78, en donde $\mathbf{R^{Ya}}$ es metilo.

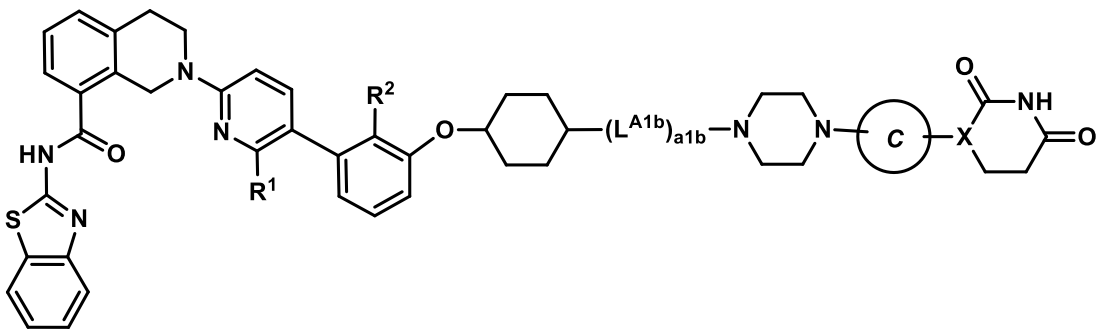
Modalidad 80. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-79, en donde cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F (p. ej., cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, OMe, CH_3, CHF_2, CH_2F, y CF_3).

Modalidad 81. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-66, en donde el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  .

Modalidad 82. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-66, en donde el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  , y  .

Modalidad 83. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-82, en donde $\mathbf{R^1}$ es C(O)OH.

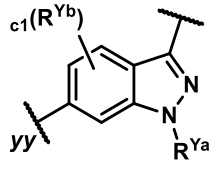
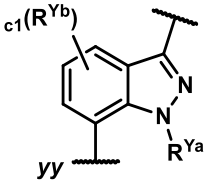
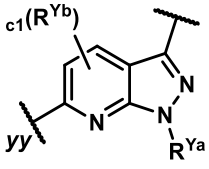
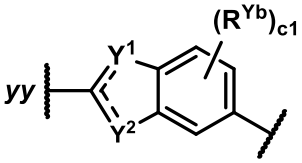
Modalidad 84. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 25, o 51, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-b1**):



Fórmula (**I-b1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^2 es CH_3 o CF_3;

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

R^{Ya} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F),

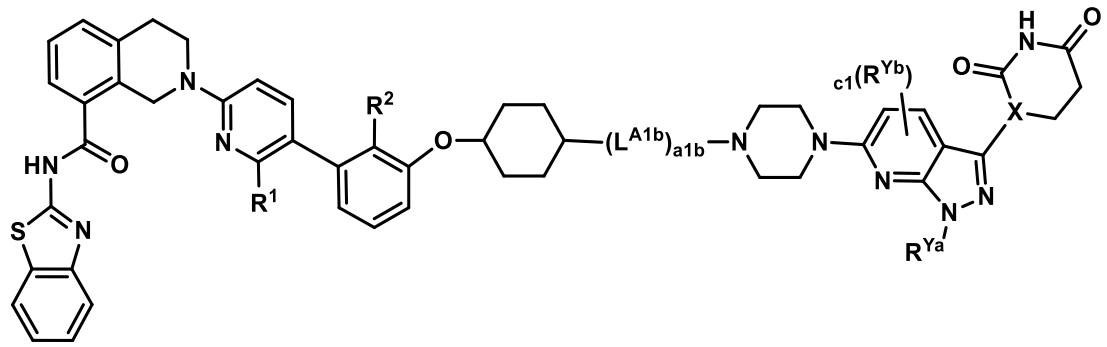
cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F, y

c1 es 0, 1, o 2;

cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 85. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 25, 51, o 84, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-d1**):



Fórmula (**I-d1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^2 es CH_3 o CF_3;

R^{Ya} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

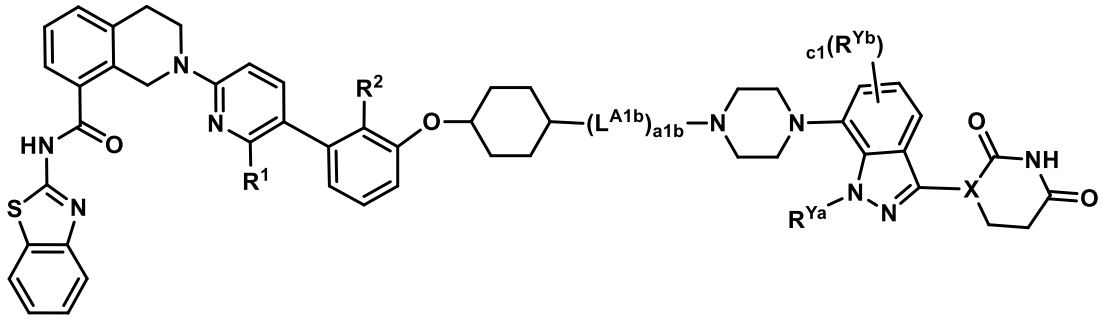
cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 86. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 25, 51, o 84, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-e1**):



Fórmula (**I-e1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

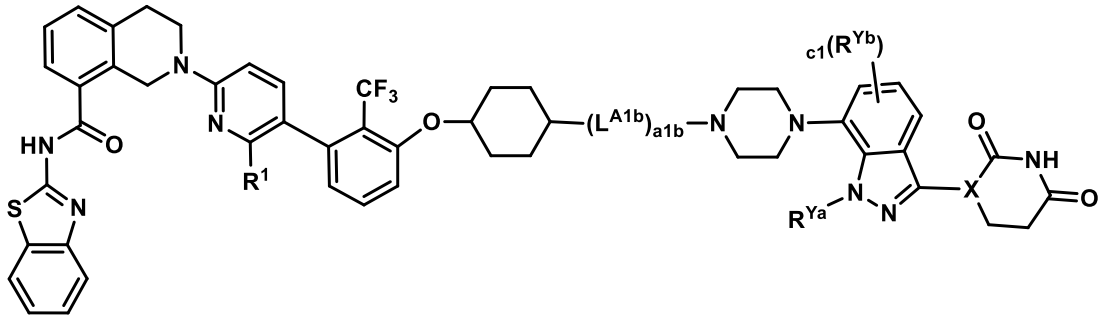
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 87. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 25, 51, 84, u 86, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-e1-a**):



Fórmula (**I-e1-a**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

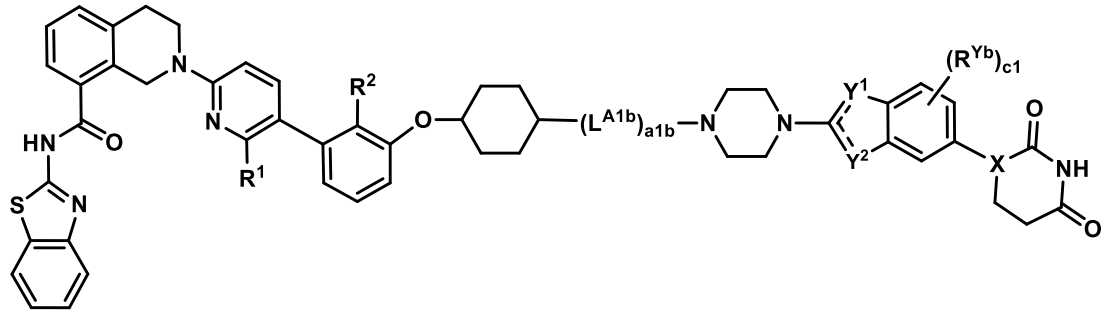
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 88. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 25, 51, o 84, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-f1**):



Fórmula (**I-f1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

uno de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ es N, el otro de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ se selecciona del grupo que consiste en O y N($\mathbf{R^{Ya}}$), en donde $\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

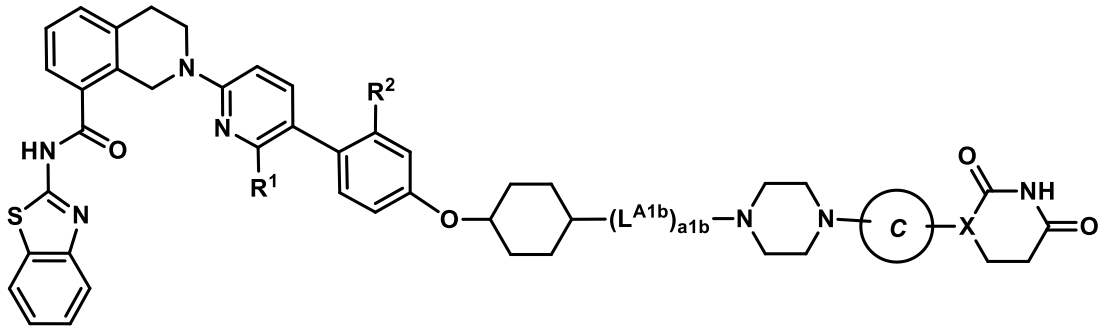
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

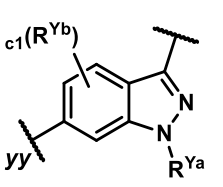
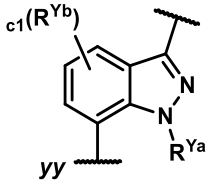
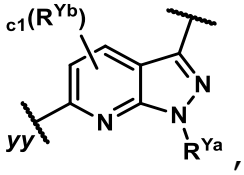
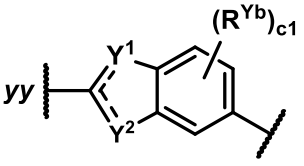
Modalidad 89. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 28, o 54, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-b2**):



Fórmula (**I-b2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

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

$\mathbf{R^{Ya}}$ y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F),

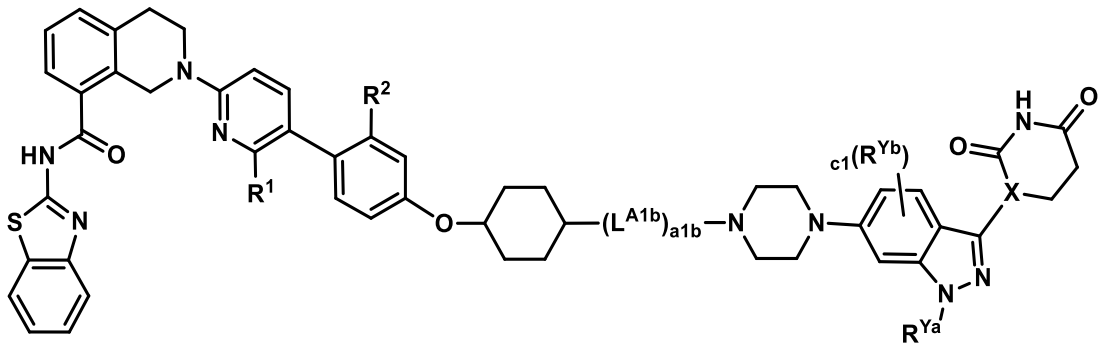
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F, y

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 90. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 28, 54, o 89, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-c2**):



Fórmula (**I-c2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

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

c1 es 0, 1, o 2;

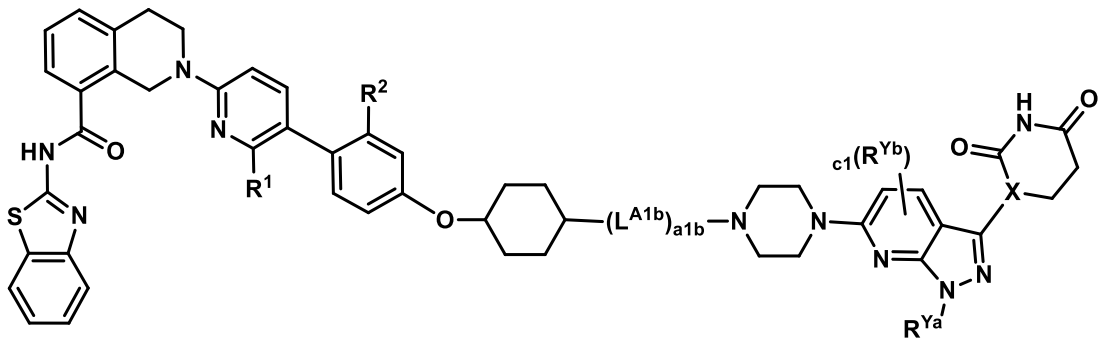
cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 91. El compuesto de la Modalidad 90, en donde el compuesto es distinto de los **Compuestos núms. R254 o R254a** como se representa en la **Tabla R1**, o una sal farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 92. El compuesto de la Modalidad 90, en donde cuando $\mathbf{R^2}$ es CH_3, y **c1** es 0, entonces $-(\mathbf{L^{A1b}})_{\mathbf{a1b}}-$ es distinto de $-CH_2CH_2CH_2-$.

Modalidad 93. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 28, 54, o 89, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-d2**):



Fórmula (**I-d2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

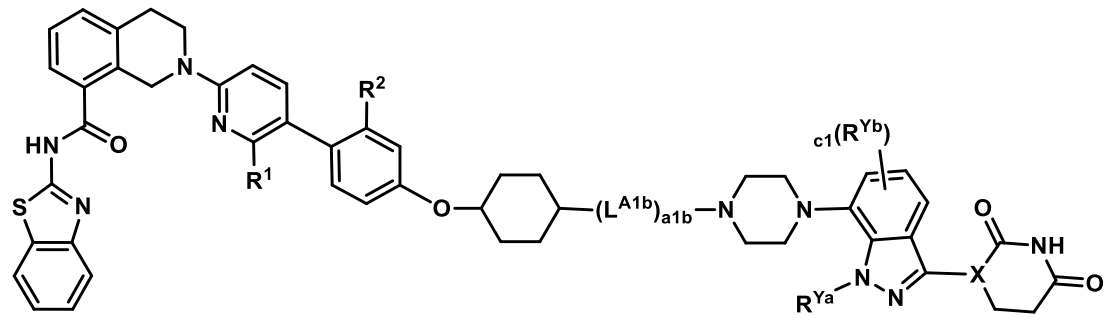
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 94. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 28, 54, o 89, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-e2**):



Fórmula (**I-e2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^{2}}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

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

c1 es 0, 1, o 2;

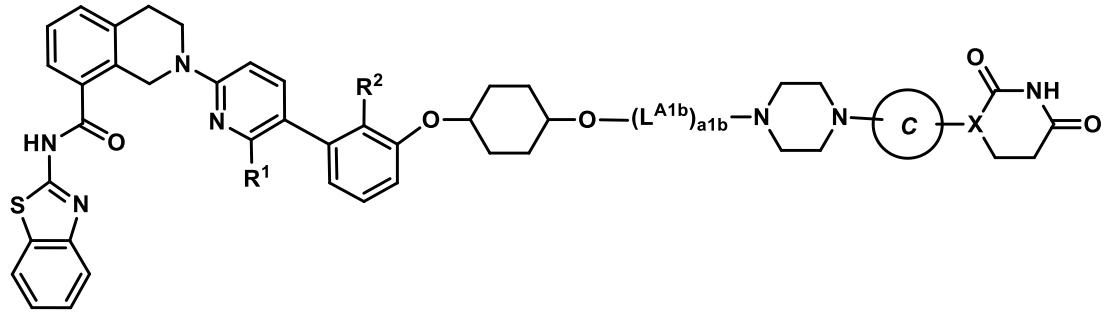
cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 95. El compuesto de la Modalidad 94, en donde el compuesto es distinto de los **Compuestos núms. R250 o R250a** como se representa en la **Tabla R1**, o una sal farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 96. El compuesto de la Modalidad 94, en donde cuando $\mathbf{R^2}$ es CH_3, y **c1** es 0, entonces $-(\mathbf{L^{A1b}})_{\mathbf{a1b}}-$ es distinto de $-CH_2CH_2CH_2-$.

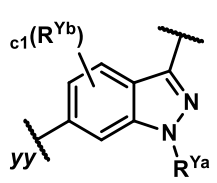
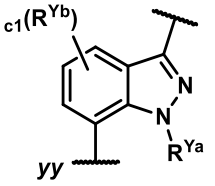
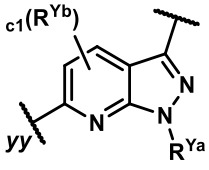
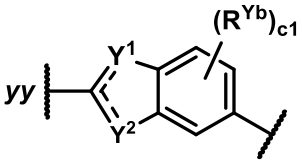
Modalidad 97. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 25, o 60, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-b3**):



Fórmula (**I-b3**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^2 es CH_3 o CF_3;

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

R^{Ya} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F),

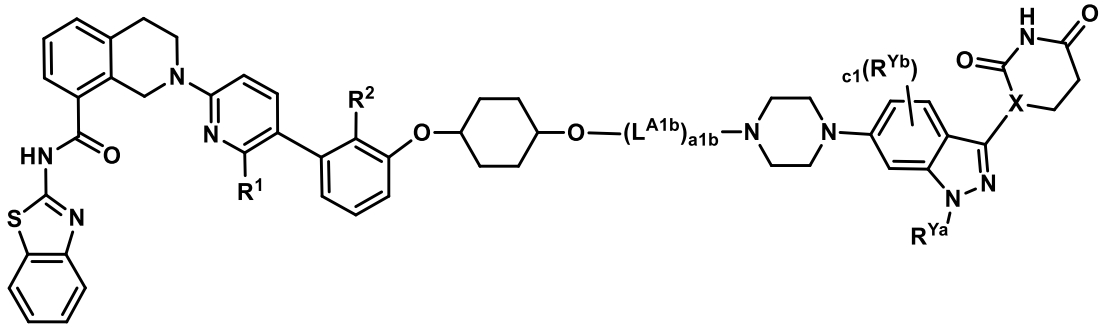
cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F, y

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 98. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 25, 60, o 97, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-c3**):



Fórmula (**I-c3**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

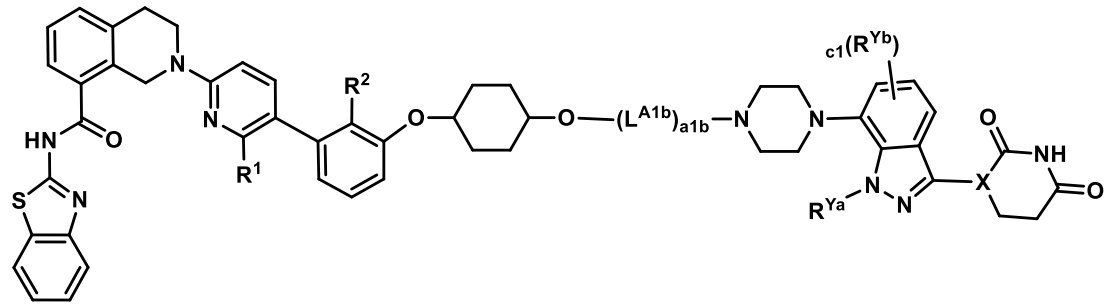
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 99. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 25, 60, o 97, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-e3**):



Fórmula (**I-e3**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

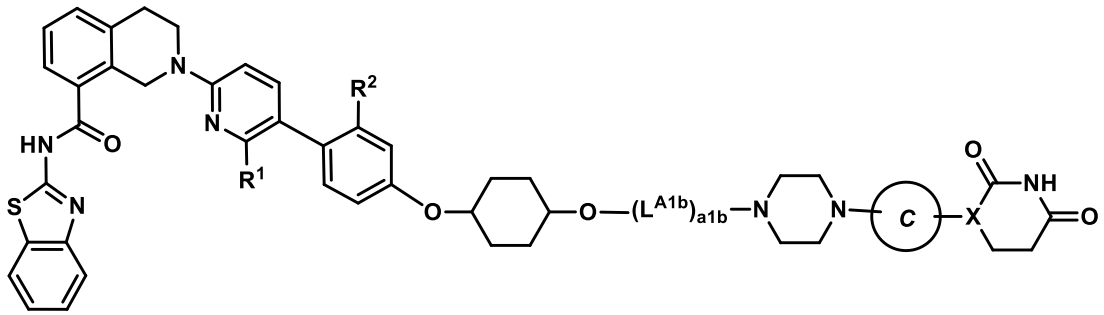
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

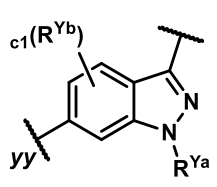
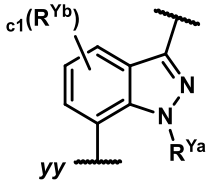
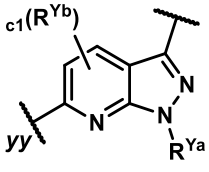
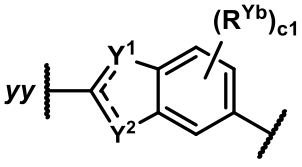
Modalidad 100. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 25, o 61, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-b4**):



Fórmula (**I-b4**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

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

$\mathbf{R^{Ya}}$ y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F),

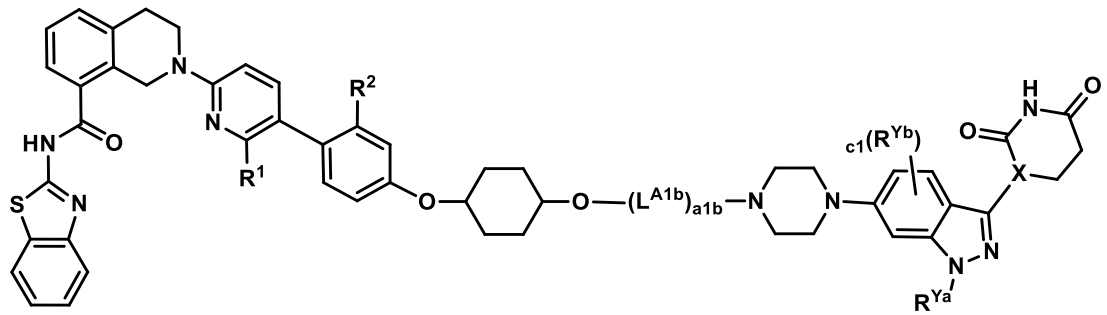
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F, y

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 101. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 25, 61, o 100, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-c4**):



Fórmula (**I-c4**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^{2}}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

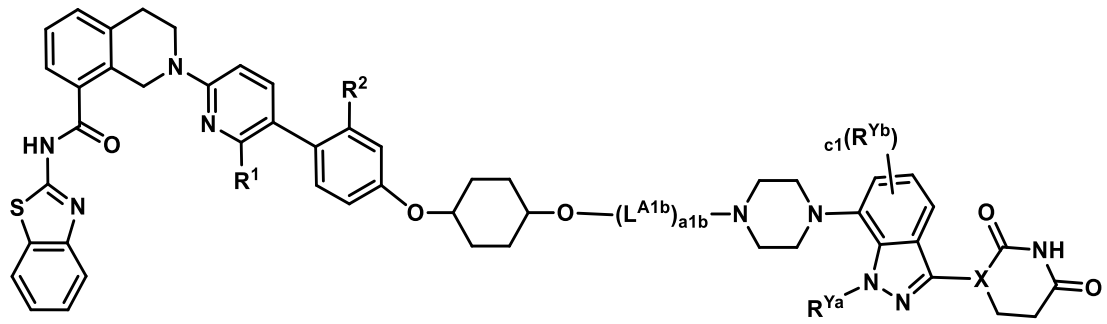
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 102. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 25, 61, o 100, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-e4**):



Fórmula (**I-e4**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{R^{2}}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

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

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 103. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 84-86 o 88-102, en donde $\mathbf{R^2}$ es CH_3.

Modalidad 104. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 84-86 o 88-102, en donde $\mathbf{R^2}$ es CF_3.

Modalidad 105. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 84-104, en donde un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^L}$, en donde $\mathbf{R^L}$ es -F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F; y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es CH_2.

Modalidad 106. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 84-105, en donde un $\mathbf{L^{A1b}}$ es CHMe; y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es CH_2.

Modalidad 107. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 84-104, en donde $\mathbf{L^{A1b}}$ es CH_2.

Modalidad 108. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 84-107, en donde **c1** es 0.

Modalidad 109. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 84-107, en donde **c1** es 1; y $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona del grupo que consiste en: -F, OMe, CH_3, CHF_2, CH_2F, y CF_3.

Modalidad 110. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 84-109, en donde $\mathbf{R^{Ya}}$ es metilo.

Modalidad 111. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 84-110, en donde $\mathbf{R^1}$ es C(O)OH.

Modalidad 112. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-111, en donde **X** es CH.

Modalidad 113. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-111, en donde **X** es N.

Modalidad 114. El compuesto de una cualquiera de las modalidades 1-113, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en el Compuesto núm. **101, 101a, 102, 102a, 103, 103a, 104, 104a, 105, 105a, 105b, 106, 106a, 107, 107a, 108, 108a, 109, 109a, 110, 110a, 111, 111a, 112, 112a, 113, 113a, 114, 114a, 115, 115a, 116, 116a, 116b, 117, 117a, 117b, 118, 118a, 119, 119a, 120, 120a, 120b, 121, 121a, 122, 122a, 124, 124a, 124b, 125, 125a, 125b, 126, 126a, 126b, 127, 127a, 128, 128a, 128b, 129, 129a, 129b, 130, 130a, 130b, 131, 131a, 131b, 132, 132a, 133, 133a, 134, 134a, 135, 135a, 139, 139a, 140, 140a, 141, 141a, 142, 142a, 143, 143a, 143b, 144, 144a, 144b, 145, 145a, 146, 146a, 146b, 147, 147a, 148, 148a, 148b, 149, 149a, 149b, 150, 150a, 152, 153, 153a, 154, 154a, 154b, 155, 155a, 156, 156a, 157, 157a, 158, 158a, 159, 159a, 160, 160a, 161,**

161a, 162, 162a, 163, 163a, 164, 164a, 165, 165a, 166, 166a, 167, 167a, 168, 168a, 169, 169a, 170, 170a, 171, 171a, 172, 172a, 173, 173a, 174, 174a, 175, 175a, 176, 176a, 177, 177a, 178, 178a, 179, 179a, 180, 180a, 181, 181a, 182, 182a, 183, 183a, 184, 185, 185a, 186, 186a, 187, 187a, 188, 188a, 189, 189a, 190, 190a, 191, 191a, 192, 192a, 193, y **193a** como se representa en la **Tabla C1,** o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Modalidad 115. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-114, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 116. Una proteína BCL-X_L unida de manera no covalente con un compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-114, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

Modalidad 117. Un complejo ternario que comprende una proteína BCL-X_L, un compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-114, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una proteína CRBN.

Modalidad 118. Un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, el método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-114, o una sal farmacéuticamente aceptable

de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la Modalidad 115.

Modalidad 119. El método de la Modalidad 118, que comprende además administrar una terapia adicional o agente terapéutico.

Modalidad 120. El método de la Modalidad 119, en donde la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de ALK, un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de BCR-Abl, un inhibidor de BRaf, un inhibidor de CDK2, un inhibidor de CDK 4/6, un inhibidor de CDK7, un inhibidor de CDK9, un inhibidor de EGFR, un anticuerpo anti-EGFR, un inhibidor de ERK, un inhibidor de FGFR1, un inhibidor de FGFR2, un inhibidor de FGFR3, un inhibidor de FGFR4, un inhibidor de HER2, un inhibidor de JAK2, un inhibidor de KRas, un inhibidor de MEK, un inhibidor de MET, un inhibidor de PARP, un inhibidor de LSD1, un inhibidor de BET, un inhibidor de telomerasa, un inhibidor de TORC1/2, un agonista de TpoR, quimioterapia, radioterapia, o una combinación de estos.

Modalidad 121. El método de una cualquiera de las Modalidades 118-120, en donde el cáncer es cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de conducto biliar, cáncer colorrectal, tumor estromal gastrointestinal, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de riñón, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer

de cabeza y cuello, cáncer hematológico, cáncer de pulmón, cáncer de piel, o una combinación de estos.

Modalidad 122. El método de la Modalidad 121, en donde el cáncer hematológico es leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma folicular (FL), linfoma linfocítico pequeño (LLP), trombocitemia esencial, policitemia vera, mielofibrosis, o una combinación de estos.

Modalidad 123. Un método para inducir degradación de una proteína BCL-X_L en una célula de mamífero, el método comprende poner en contacto la célula de mamífero con una cantidad efectiva de un compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-114, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

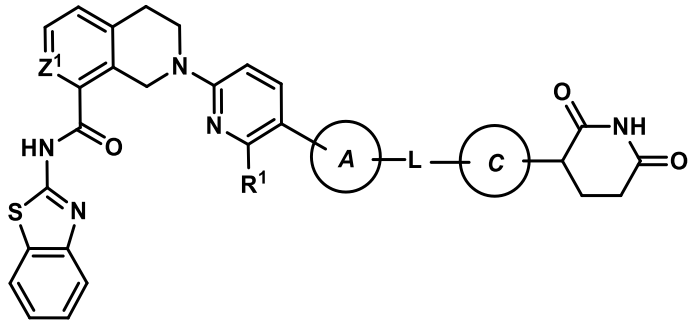
Modalidad 124. El método de la Modalidad 123, en donde el contacto ocurre in vivo.

Modalidad 125. El método de la Modalidad 123, en donde el contacto ocurre in vitro.

Modalidad 126. El método de una cualquiera de las Modalidades 123-125, en donde la célula de mamífero es una célula cancerosa de mamífero.

Modalidades P03 ilustrativas

Modalidad 1. Un compuesto de la Fórmula (**I**):



Fórmula (**I**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

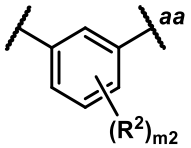
R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(a) C(O)OH;

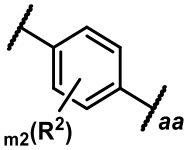
(b) C(O)Oalquilo C_{1-6}, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c**; y

(c) C(O)-(alquileno C_{0-3})-fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1-3 **R^a**;

el **anillo A** se selecciona del grupo que consiste en: (**A1**) y (**A2**):



(**A1**)



(**A2**)

en donde:

m2 es 0, 1, o 2,

cada $\mathbf{R^2}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, alcoxi C_{1-3}, haloalcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$, y

aa representa el punto de acoplamiento a **L**;

L es $-(\mathbf{L^A})_{\mathbf{n1}}-$, en donde:

n1 es un número entero de 3 a 10,

2-3 (p. ej., 2) $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A4}}$,

0-3 $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A3}}$; y

cada $\mathbf{L^A}$ restante es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

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

cada $\mathbf{R^L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halo, -CN, -OH, -alcoxi C_{1-6}, -haloalcoxi C_{1-6}, -(alquileno C_{0-3})-(cicloalquilo C_{3-5}), -(alquileno C_{0-3})-(heterociclilo de 4-6 miembros), y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-6 $\mathbf{R^c}$;

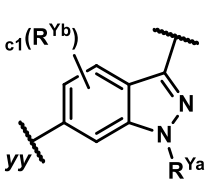
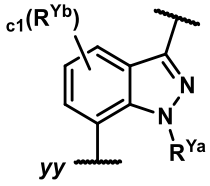
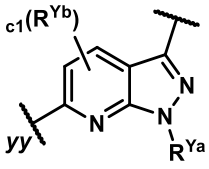
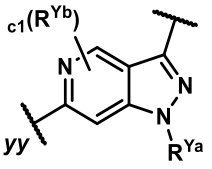
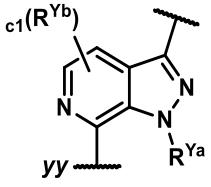
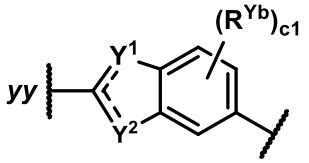
cada $\mathbf{L^{A3}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: $-N(\mathbf{R^d})-$, $-N(\mathbf{R^b})-$, -O-, $-S(O)_{0-2}-$, y C(=O);

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

(a) cicloalquileno C_{3-12} o heterociclileno de 4-15 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

(b) fenileno o heteroarileno de 5-6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$,

en donde cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en $\mathbf{R^a}$ y $\mathbf{R^b}$;

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

uno de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ es N, el otro de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ se selecciona del grupo que consiste en O y N($\mathbf{R^{Ya}}$);

cada ⎓ es independientemente un enlace simple o un doble enlace, siempre que el anillo de 5 miembros que contiene **Y^1** e **Y^2** sea aromático;

R^{Ya} se selecciona del grupo que consiste en: H, **R^b**, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c**;

cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en **R^a** y **R^b**;

c1 es 0, 1, o 2; y

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

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

(a) halo;

(b) CN;

(c) -OH;

(d) oxo;

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

(f) $-N\mathbf{R^dR^e}$;

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

(h) $C(=O)$alquilo OC_{1-6};

(i) $C(=O)N(\mathbf{R^f})_2$;

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

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

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

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

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

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

cada $\mathbf{R^{b1}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquilo C_{3-6} o heterociclilo de 4-8 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-3 $\mathbf{R^g}$;

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

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

$S(O)_{1-2}N(\mathbf{R^f})_2$, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

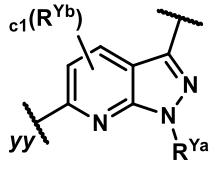
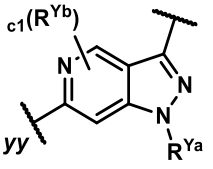
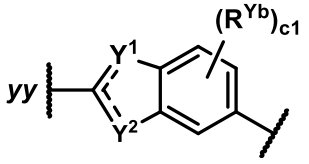
cada $\mathbf{R^f}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^h}$;

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

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

Modalidad 2. El compuesto de la Modalidad 1, en donde el compuesto de la Fórmula (**I**) es distinto de un compuesto representado en la **Tabla R1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 3. El compuesto de la Modalidad 1 o 2, en donde uno o ambos de (**1**) y (**2**) se aplican:

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

(**2**) **L** es $-\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}-\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}-\mathbf{L}^{\mathbf{A3}}-(\mathbf{L}^{\mathbf{A1}})_{0-4}-\mathbf{L}^{\mathbf{A4}}-_{bb}$, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C**.

Modalidad 4. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-3, en donde **m2** es 1.

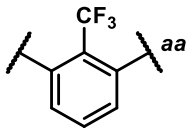
Modalidad 5. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-4, en donde el **Anillo A** es (**A1**).

Modalidad 6. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-4, en donde el **Anillo A** es (**A2**).

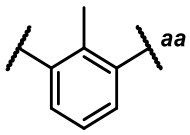
Modalidad 7. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-6, en donde $\mathbf{R}^{2}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R}^{c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F).

Modalidad 8. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-7, en donde $\mathbf{R}^{2}$ es CH_3.

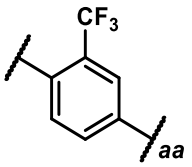
Modalidad 9. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-7, en donde $\mathbf{R}^{2}$ es CF_3.

Modalidad 10. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-5, en donde el **Anillo A** es: 

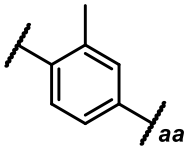
.

Modalidad 11. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-5, en donde el **Anillo A** es 

.

Modalidad 12. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-4 o 6, en donde el **Anillo A** es: 

.

Modalidad 13. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-4 o 6, en donde el **Anillo A** es: 

.

Modalidad 14. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-13, en donde **n1** es un número entero de 3 a 10;

dos $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A4}}$,

0-3 $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A3}}$; y

cada $\mathbf{L^A}$ restante es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente.

Modalidad 15. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-14, en donde cada $\mathbf{L^{A3}}$ se selecciona

independientemente del grupo que consiste en: -N(**R^{d}**)-, -N(**R^{b}**)-, -O-, y -S-.

Modalidad 16. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-15, en donde **n1** es un número entero de 5 a 8 (p. ej., 6 o 7).

Modalidad 17. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-16, en donde **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** es:

-(L^{A3})$_{0-1}$-(L^{A1})$_{0-4}$-L^{A4}-(L^{A3})$_{0-1}$-(L^{A1})$_{0-4}$-L^{A4}-(L^{A1})$_{0-1}$-*bb*, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C.**

Modalidad 18. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-17, en donde **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** se selecciona del grupo que consiste en:

-L^{A3}-L^{A4}-(L^{A1})$_{0-4}$-L^{A4}-*bb*;

-L^{A3}-L^{A4}-L^{A3}-(L^{A1})$_{0-4}$-L^{A4}-*bb*;

-L^{A3}-L^{A4}-(L^{A1})$_{0-4}$-L^{A4}-L^{A1}-*bb*; y

-L^{A3}-(L^{A1})$_{1-4}$-L^{A4}-(L^{A1})$_{0-4}$-L^{A4}-*bb*, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C.**

Modalidad 19. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-16, en donde **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** es:

-(L^{A3})$_{0-1}$-L^{A4}-(L^{A1})$_{1-3}$-L^{A3}-(L^{A1})$_{0-3}$-L^{A4}-*bb*, en donde ***bb*** representa el punto de unión al **Anillo C.**

Modalidad 20. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-19, en donde cada $\mathbf{L^{A4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$.

Modalidad 21. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-20, en donde cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

Modalidad 22. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-21, en donde 0-1 $\mathbf{L^{A1}}$ es $CH\mathbf{R^{L}}$ o $C(\mathbf{R^{L}})_2$; y cada $\mathbf{L^{A1}}$ restante es CH_2.

Modalidad 23. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-22, en donde cada $\mathbf{R^{L}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, -OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej. cada $\mathbf{R^{c}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

Modalidad 24. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-23, en donde cada $\mathbf{L^{A3}}$ es -O-.

Modalidad 25. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-23, en donde un $\mathbf{L^{A3}}$ es -N(H)- o -N(alquilo C_{1-3})-; y cada $\mathbf{L^{A3}}$ restante, si está presente, es -O-.

Modalidad 26. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-18, en donde **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** se selecciona del grupo que consiste en:

$$-O-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-\boldsymbol{bb};$$

$$-N(\mathbf{R^{d1}})-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-\boldsymbol{bb};$$

$$-O-\mathbf{L^{A4a}}-O-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-\boldsymbol{bb};$$

$$-O-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-\mathbf{L^{A1}}-\boldsymbol{bb};\ \text{y}$$

$$-O-(\mathbf{L^{A1}})_{1-4}-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{0-4}-\mathbf{L^{A4b}}-\boldsymbol{bb},\ \text{en donde:}$$

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

$\mathbf{L^{A4a}}$ y $\mathbf{L^{A4b}}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A4}}$, y

$\mathbf{R^{d1}}$ es H o alquilo C_{1-3}.

Modalidad 27. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-15 o 19, en donde **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** se selecciona del grupo que consiste en:

$$-O-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{1-3}-O-(\mathbf{L^{A1}})_{1-3}-\mathbf{L^{A4b}}-\boldsymbol{bb};\ \text{y}$$

$$-N(\mathbf{R^{d1}})-\mathbf{L^{A4a}}-(\mathbf{L^{A1}})_{1-3}-O-(\mathbf{L^{A1}})_{1-3}-\mathbf{L^{A4b}}-\boldsymbol{bb},\ \text{en donde:}$$

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

$\mathbf{L^{A4a}}$ y $\mathbf{L^{A4b}}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A4}}$, y

$\mathbf{R^{d1}}$ es H o alquilo C_{1-3}.

Modalidad 28. El compuesto de la Modalidad 26 o 27, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: un cicloalquileno C_{4-8} y un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F);

0-1 $\mathbf{L^{A1}}$ es $CH\mathbf{R^{L}}$ o $C(\mathbf{R^{L}})_2$, y cada $\mathbf{L^{A1}}$ restante es CH_2; y

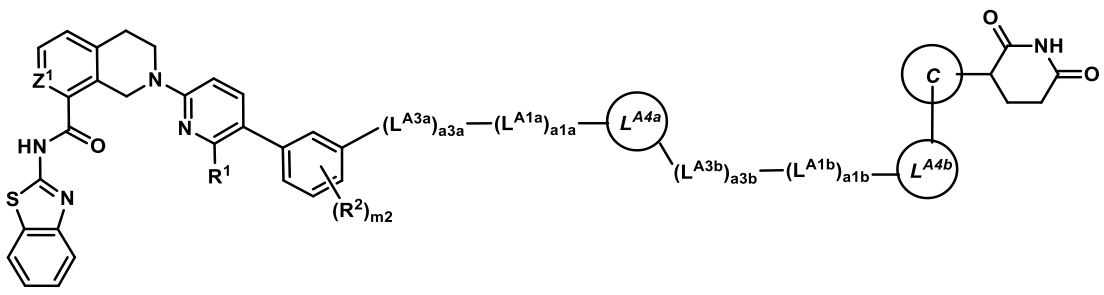
cada $\mathbf{R^{L}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, -OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej. cada $\mathbf{R^{c}}$ se selecciona independientemente

del grupo que consiste en: -F y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

Modalidad 29. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 26-28, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y ningún heteroátomo adicional en el anillo; y

$\mathbf{L^{A4a}}$ es cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$.

Modalidad 30. El compuesto de la Modalidad 1 o 17, en donde el compuesto es un compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-1**):



Fórmula (**I-1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

m2 es 0 o 1;

$\mathbf{R^2}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F.

$\mathbf{L^{A3a}}$ y $\mathbf{L^{A3b}}$ son $\mathbf{L^{A3}}$ seleccionados independientemente;

a3a y **a3b** son independientemente 0 o 1;

cada $\mathbf{L^{A1a}}$ y $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

a1a y **a1b** son independientemente números enteros de 0 a 4; y

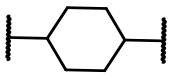
$\mathbf{L^{A4a}}$ y $\mathbf{L^{A4b}}$ son $\mathbf{L^{A4}}$ seleccionan independientemente,

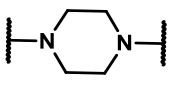
siempre que: **a3a** + **a1a** + **a3b** + **a1b** sea de 3 a 6.

Modalidad 31. El compuesto de la Modalidad 30, en donde **m2** es 1; $\mathbf{R^2}$ es CF_3; y el compuesto es distinto de los **Compuestos núms. R319**, **R319a**, **R328**, o **R328a** como se representa en la **Tabla R1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 32. El compuesto de la Modalidad 30, en donde **m2** es 1; $\mathbf{R^2}$ es CF_3; y se aplica uno o más de (**1**)-(**7**):

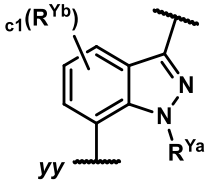
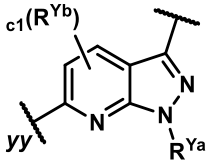
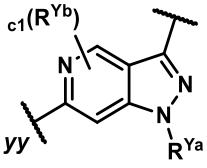
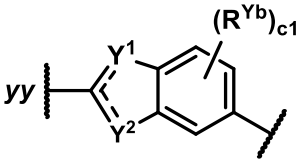
(**1**) **a1b** es 1 a 4, al menos un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$;

(**2**) $\mathbf{L^{A4a}}$ es distinto de  ;

(**3**) $\mathbf{L^{A4b}}$ es distinto de  ;

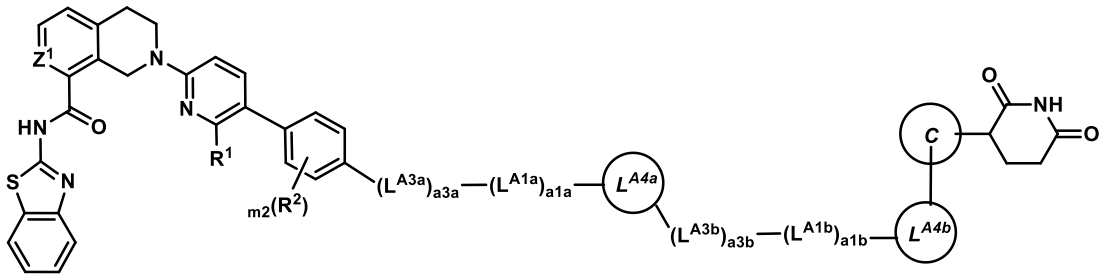
(**4**) **a3b** es 1;

(**5**) **c1** es 1 o 2;

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

(**7**) **a3a** es 1, y $\mathbf{L^{A3a}}$ es -N($\mathbf{R^{d1}}$)-, en donde $\mathbf{R^{d1}}$ es H o alquilo C_{1-3}.

Modalidad 33. El compuesto de la Modalidad 1 o 17, en donde el compuesto es un compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-2**):



Fórmula (**I-2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

m2 es 0 o 1;

$\mathbf{R^2}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F.

$\mathbf{L^{A3a}}$ y $\mathbf{L^{A3b}}$ son $\mathbf{L^{A3}}$ seleccionados independientemente;

a3a y **a3b** son independientemente 0 o 1;

cada $\mathbf{L^{A1a}}$ y $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

a1a y **a1b** son independientemente números enteros de 0 a 4; y

$\mathbf{L^{A4a}}$ y $\mathbf{L^{A4b}}$ son $\mathbf{L^{A4}}$ seleccionan independientemente,

siempre que: **a3a** + **a1a** + **a3b** + **a1b** sea de 3 a 6.

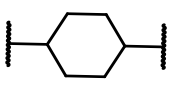
Modalidad 34. El compuesto de la Modalidad 33, en donde el compuesto es distinto del **Compuesto núm. R190, R199, R250, R250a, R254,** o **R254a** como se representa en la **Tabla R1,** o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

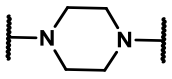
Modalidad 35. El compuesto de la Modalidad 33, en donde **a1a** es 0; y se aplica uno o más de (**1**)-(**9**):

(**1**) **m2** es 1, y $\mathbf{R^2}$ es CF_3;

(**2**) **a1b** es 1, 2, o 3, y al menos un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^L}$ o $C(\mathbf{R^L})_2$;

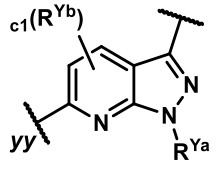
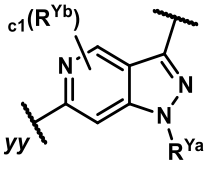
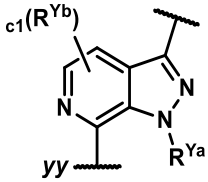
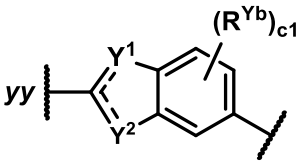
(**3**) **a1b** es 4;

(**4**) $\mathbf{L^{A4a}}$ es distinto de  ;

(**5**) $\mathbf{L^{A4b}}$ es distinto de  ;

(**6**) **a3b** es 1;

(**7**) **c1** es 1 o 2;

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

(**9**) **a3a** es 1, y $\mathbf{L^{A3a}}$ es -N($\mathbf{R^{d1}}$)-, en donde $\mathbf{R^{d1}}$ es H o alquilo C_{1-3}.

Modalidad 36. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30-35, en donde **a3a** es 1; y $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-.

Modalidad 37. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30-35, en donde **a3a** es 1; y $\mathbf{L^{A3a}}$ es -N($\mathbf{R^{d1}}$)-, en donde $\mathbf{R^{d1}}$ es H o alquilo C_{1-3}.

Modalidad 38. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30-33 o 36-37, en donde **a1a** es 0.

Modalidad 39. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30-38, en donde **a1b** es 2, 3 o 4.

Modalidad 40. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30-39, en donde $\mathbf{L^{A1b}}$ es CH_2.

Modalidad 41. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30-39, en donde un $\mathbf{L^{A1b}}$ es CH$\mathbf{R^{L}}$, en donde $\mathbf{R^{L}}$

es F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F; y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es CH_2.

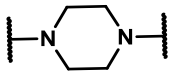
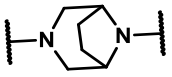
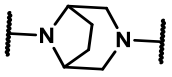
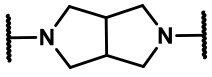
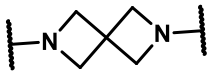
Modalidad 42. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30-40, en donde **a3b** es 0.

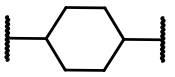
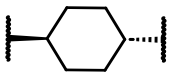
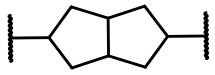
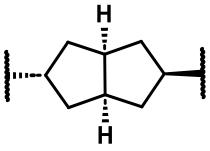
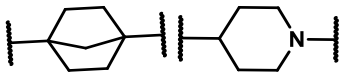
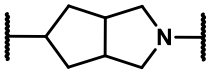
Modalidad 43. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30-40, en donde **a3b** es 1; y $\mathbf{L^{A3b}}$ es -O-.

Modalidad 44. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 26-43, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: cicloalquileno C_{4-8} y heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

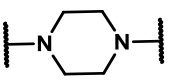
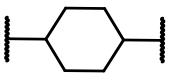
Modalidad 45. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 26-44, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  , y  ; y

$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en:  (p. ej., ),  (p. ej., ),  , y  .

Modalidad 46. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 26-44, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y ningún heteroátomo adicional en el anillo;

$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

Modalidad 47. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 26-44 o 46, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es  ; y $\mathbf{L^{A4a}}$ es  (p. ej., ).

Modalidad 48. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 26-44 o 46, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y ningún heteroátomo adicional en el anillo;

$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{6-8} bicíclico opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

Modalidad 49. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 44-48, en donde **a3a** es 1; $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-; **a1a** es 0; **a3b** es 0; **a1b** es 3 o 4;

0-2 $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^{L}}$, en donde $\mathbf{R^{L}}$ es -F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F; y

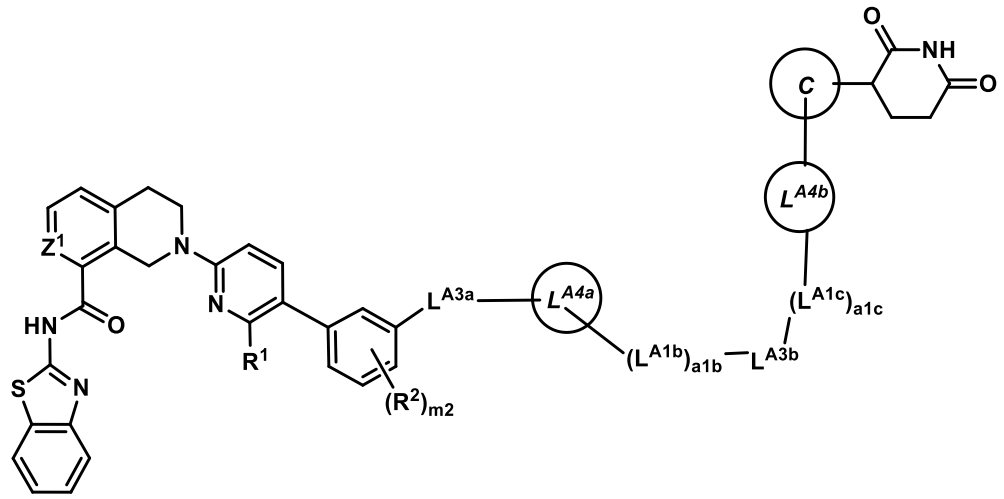
cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es CH_2.

Modalidad 50. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 44-48, en donde **a3a** es 1; $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-; **a1a** es 0; **a3b** es 1; $\mathbf{L^{A3b}}$ es -O-; **a1b** es 2 o 3;

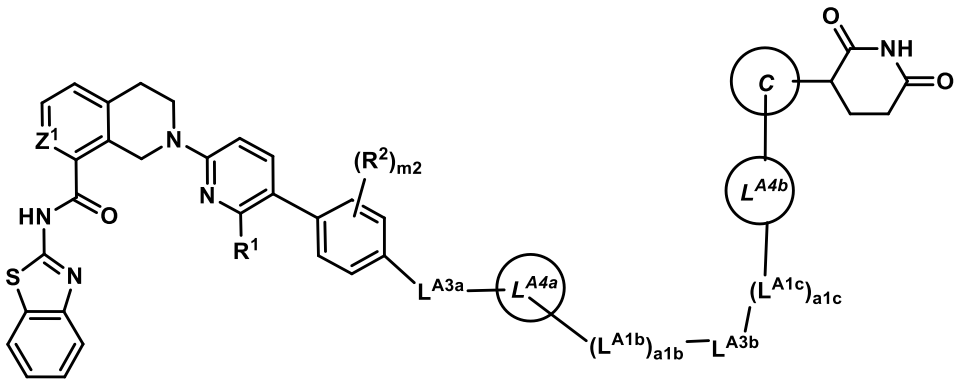
0-2 $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^{L}}$, en donde $\mathbf{R^{L}}$ es -F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F; y

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es CH_2.

Modalidad 51. El compuesto de la Modalidad 1 o 19, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-5**) o (**I-6**):



Fórmula (**I-5**)



Fórmula (**I-6**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

m2 es 0 o 1;

R^2 es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F.

L^{A3a} y **L^{A3b}** son **L^{A3}** seleccionados independientemente;

cada **L^{A1b}** y **L^{A1c}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente;

a1b es 1, 2, o 3;

a1c es 0, 1, 2, o 3; y

L^{A4a} y **L^{A4b}** son **L^{A4}** seleccionan independientemente,

siempre que: **a1b** + **a1c** es de 1 a 4.

Modalidad 52. El compuesto de la Modalidad 51, en donde **L^{A3a}** es -O-.

Modalidad 53. El compuesto de la Modalidad 51 o 52, en donde **L^{A3b}** es -O-.

Modalidad 54. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51-53, en donde **a1b** es 1.

Modalidad 55. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51-54, en donde **L^{A1b}** es CH_2.

Modalidad 56. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51-55, en donde **a1c** es 2 o 3 (p. ej., 2).

Modalidad 57. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51-56, en donde **L^{A1c}** es CH_2.

Modalidad 58. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51-57, en donde **L^{A4b}** es un heterociclileno

que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

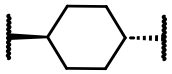
$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: cicloalquileno C_{4-8} y heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

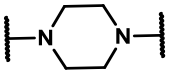
cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

Modalidad 59. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51-58, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y ningún heteroátomo adicional en el anillo;

$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

Modalidad 60. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51-59, en donde $\mathbf{L^{A4a}}$ es  (p. ej., ).

Modalidad 61. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51-60, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es  .

Modalidad 62. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 51-61, en donde $\mathbf{L^{A3b}}$ es -O-. **a1b** es 1; y $\mathbf{L^{A1b}}$ es $-CH_2-$.

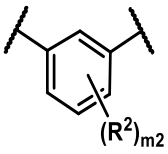
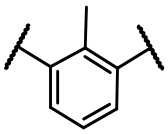
Modalidad 63. El compuesto de la Modalidad 62, en donde **a1c** es 2; y cada $\mathbf{L^{A1c}}$ es CH_2.

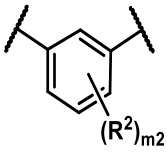
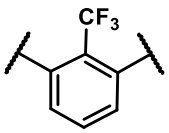
Modalidad 64. El compuesto de la Modalidad 62 o 63, en donde $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-.

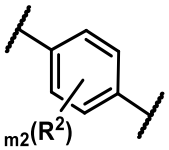
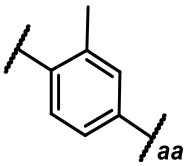
Modalidad 65. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30-64, en donde **m2** es 1.

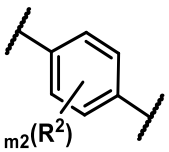
Modalidad 66. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30 o 33-65, en donde $\mathbf{R^2}$ es CH_3.

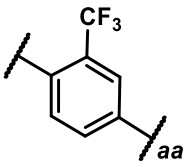
Modalidad 67. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30-65, en donde $\mathbf{R^2}$ es CF_3.

Modalidad 68. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30 o 36-64, en donde la entidad  es  .

Modalidad 69. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 30-32 o 36-64, en donde la entidad  es  .

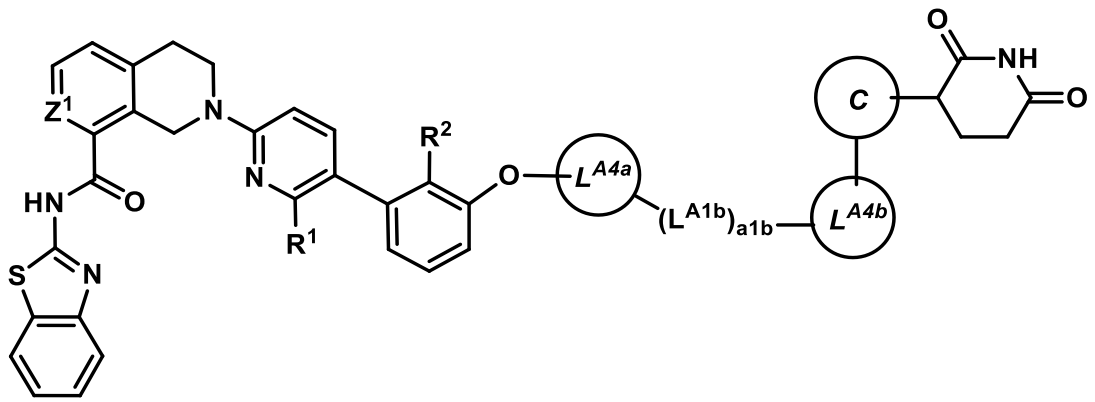
Modalidad 70. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 33-64, en donde la entidad  es  , en donde ***aa*** representa el punto de unión a $-(\mathbf{L}^{\mathbf{A3a}})_{\mathbf{a3a}}-$ o $-\mathbf{L}^{\mathbf{A3a}}-$.

Modalidad 71. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 33-64, en donde la entidad  es



, en donde ***aa*** representa el punto de unión a $-(L^{A3a})_{a3a}-$ o $-L^{A3a}-$.

Modalidad 72. El compuesto de la Modalidad 1 o 30, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-a1**):



Fórmula (**I-a1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^2 es CH_3 o CF_3;

L^{A4a} se selecciona del grupo que consiste en: un cicloalquileno C_{4-8} y un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 R^{L4};

$\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F);

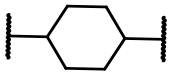
cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

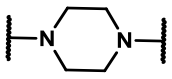
a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 73. El compuesto de la Modalidad 72, en donde $\mathbf{R^2}$ es CF_3; y el compuesto es distinto de los **Compuestos núms. R319, R319a, R328,** o **R328a** como se representa en la **Tabla R1,** o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

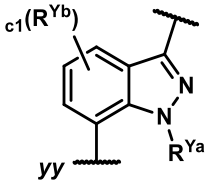
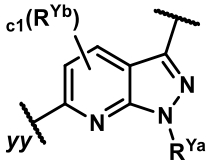
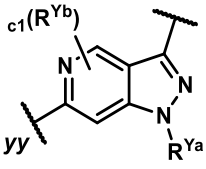
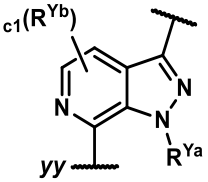
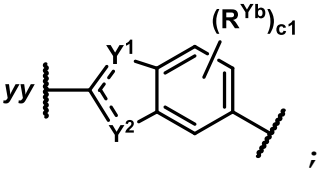
Modalidad 74. El compuesto de la Modalidad 72, en donde $\mathbf{R^2}$ es CF_3; y se aplica uno o más de (**1**)-(**6**):

(**1**) al menos un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^{L}}$ o $C(\mathbf{R^{L}})_2$;

(**2**) $\mathbf{L^{A4a}}$ es distinto de  ;

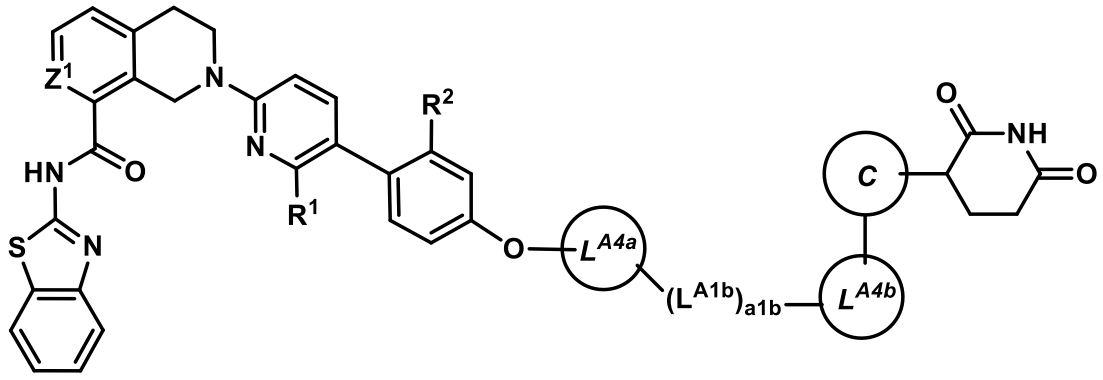
(**3**) $\mathbf{L^{A4b}}$ es distinto de  ;

(**4**) **c1** es 1 o 2;

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

(**6**) $\mathbf{Z^1}$ es N.

Modalidad 75. El compuesto de la Modalidad 1 o 33, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-a2**):



Fórmula (**I-a2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en: un cicloalquileno C_{4-8} y un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

$\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F);

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

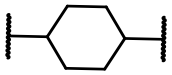
Modalidad 76. El compuesto de la Modalidad 75, en donde el compuesto es distinto de los **Compuestos núms. R250, R250a, R254**, o **R254a**, como se representa en la **Tabla R1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

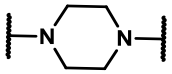
Modalidad 77. El compuesto de la Modalidad 75, en donde uno o más de (**1**)-(**8**) se aplica:

(**1**) $\mathbf{R^{2}}$ es CF_3;

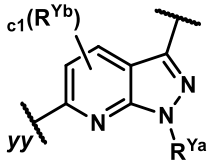
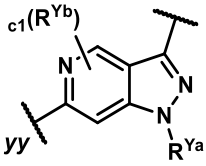
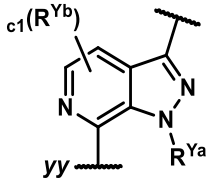
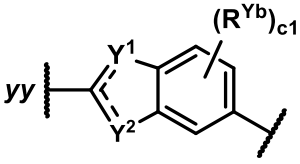
(**2**) al menos un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^{L}}$ o $C(\mathbf{R^{L}})_2$;

(**3**) **a1b** es 4;

(**4**) $\mathbf{L^{A4a}}$ es distinto de  ;

(**5**) $\mathbf{L^{A4b}}$ es distinto de  ;

(**6**) **c1** es 1 o 2;

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

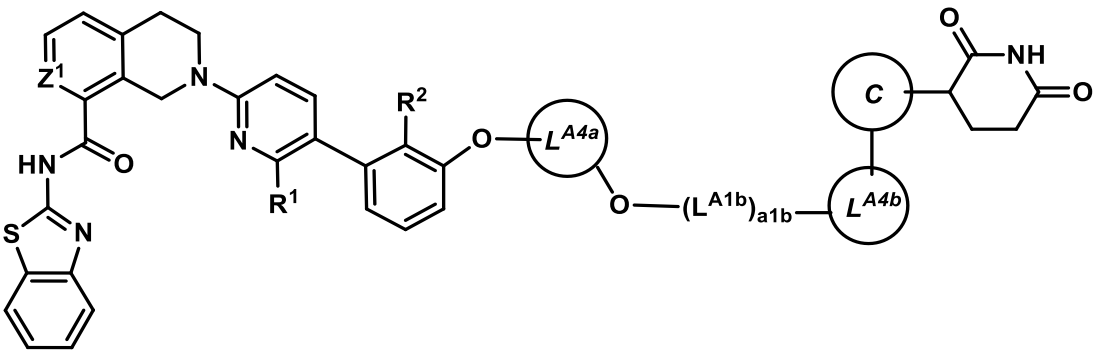
(**8**) $\mathbf{Z^1}$ es N.

Modalidad 78. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 72-77, en donde 0-1 $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^L}$, en donde $\mathbf{R^L}$ es -F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F; y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es CH_2.

Modalidad 79. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 72 o 75-78, en donde $\mathbf{R^2}$ es CH_3.

Modalidad 80. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 72-78, en donde $\mathbf{R^2}$ es CF_3.

Modalidad 81. El compuesto de la Modalidad 1 o 30, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-a3**):



Fórmula (**I-a3**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

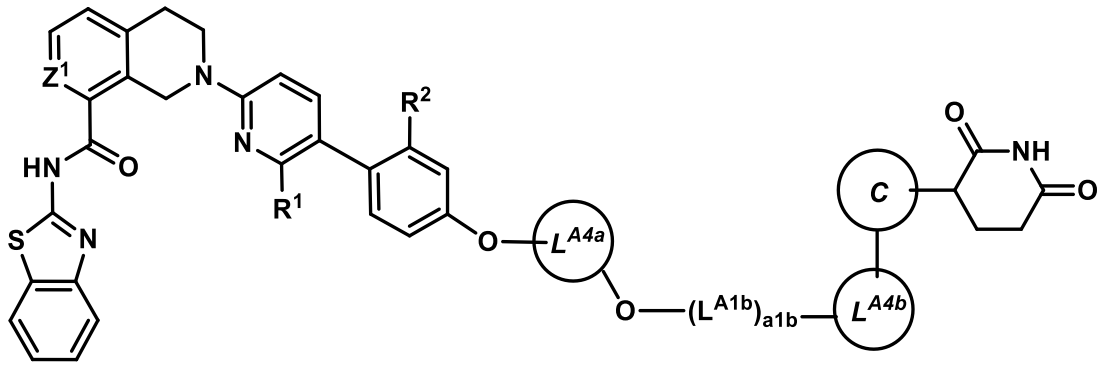
$\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F);

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 1, 2, 3, o 4;

Modalidad 82. El compuesto de la Modalidad 1 o 33, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-a4**):



Fórmula (**I-a4**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

$\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$;

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona

independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F);

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

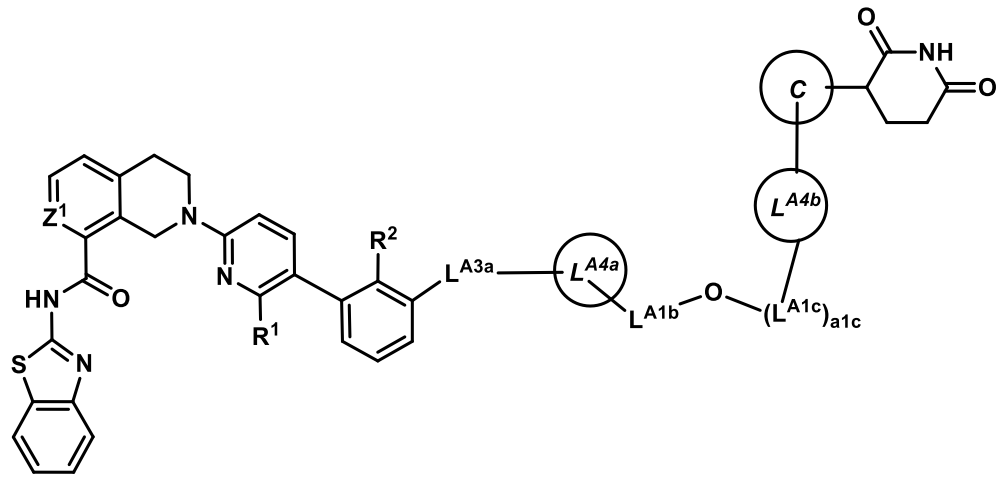
a1b es 1, 2, 3, o 4;

Modalidad 83. El compuesto de la Modalidad 81 o 82, en donde **a1b** es 2, 3, o 4 (p. ej., 2 o 3); 0-1 $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^L}$, en donde $\mathbf{R^L}$ es -F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F; y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es CH_2.

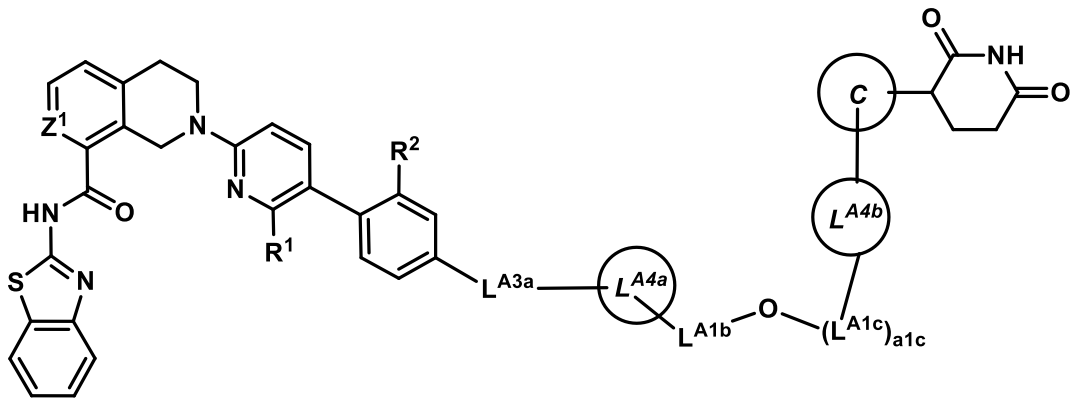
Modalidad 84. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 81-83, en donde $\mathbf{R^2}$ es CH_3.

Modalidad 85. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 81-83, en donde $\mathbf{R^2}$ es CF_3.

Modalidad 86. El compuesto de la Modalidad 1 o 51, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-a5**) o (**I-a6**):



Fórmula (**I-a5**)



Fórmula (**I-a6**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^2 es CH_3 o CF_3;

L^{A3a} es -O- o -N(**R^{d1}**)-, en donde **R^{d1}** es H o alquilo C_{1-3};

L^{A4a} es un cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^{L4}**;

L^{A4b} es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 **R^{L4}**;

cada **R^{L4}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., cada **R^{L4}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

-F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F);

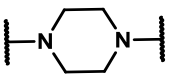
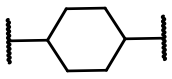
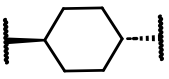
cada $\mathbf{L^{A1b}}$ y $\mathbf{L^{A1c}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1c es 2 o 3.

Modalidad 87. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 72-86, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y ningún heteroátomo adicional en el anillo;

$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

Modalidad 88. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 72-87, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es  ; y $\mathbf{L^{A4a}}$ es  (p. ej., ).

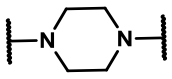
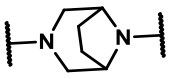
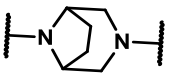
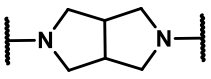
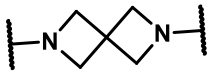
Modalidad 89. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 72-87, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno

que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y ningún heteroátomo adicional en el anillo;

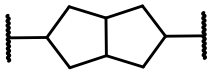
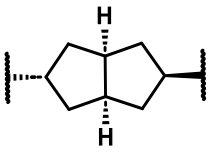
$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{6-8} bicíclico opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

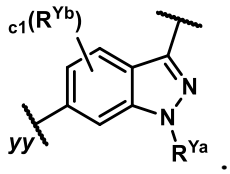
cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

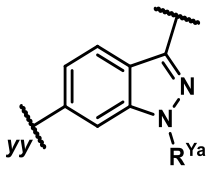
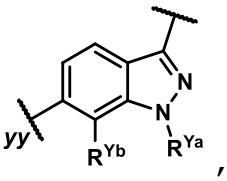
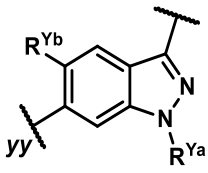
Modalidad 90. El compuesto de la Modalidad 89, en donde $\mathbf{L^{Ab}}$ se selecciona del grupo que consiste en:

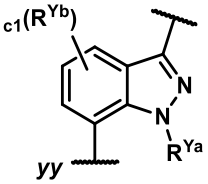
 ,  ,  ,  , y  ; y

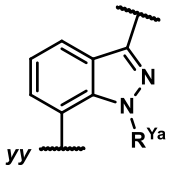
$\mathbf{L^{A4a}}$ se selecciona del grupo que consiste en:

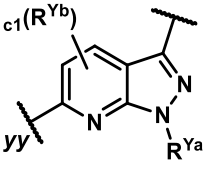
 (p. ej., ) y  .

Modalidad 91. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-90, en donde el **Anillo C** es  .

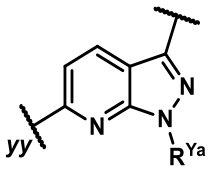
Modalidad 92. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-91, en donde el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  , y  .

Modalidad 93. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-90, en donde el **Anillo C** es  .

Modalidad 94. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-90 o 93, en donde el **Anillo C** es  .

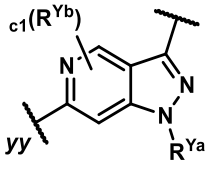
Modalidad 95. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-90, en donde el **Anillo C** es  .

Modalidad 96. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-90 o 95, en donde el **Anillo C** es



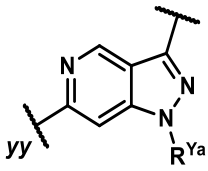
.

Modalidad 97. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-90, en donde el **Anillo C** es



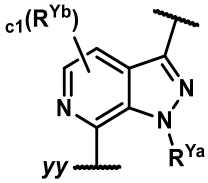
.

Modalidad 98. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-90 o 97, en donde el **Anillo C** es



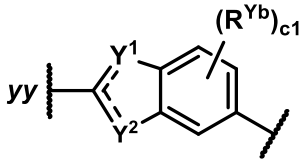
.

Modalidad 99. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-90, en donde el **Anillo C** es



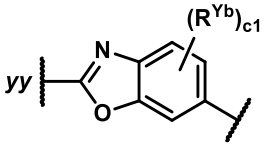
.

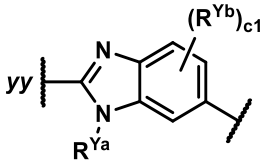
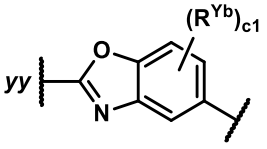
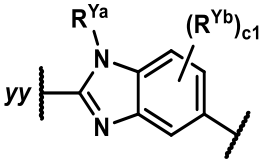
Modalidad 100. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-90, en donde el **Anillo C** es

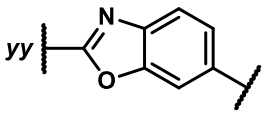


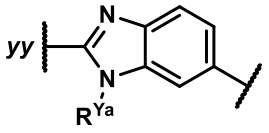
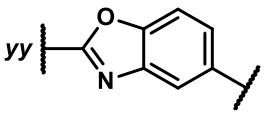
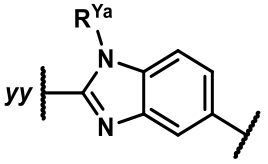
.

Modalidad 101. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-90 o 100, en donde el **Anillo C** se

selecciona del grupo que consiste en:  ,

 ,  , y  .

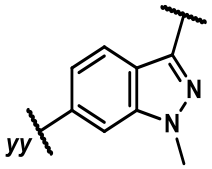
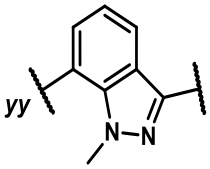
Modalidad 102. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-90 o 100-101, en donde el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,

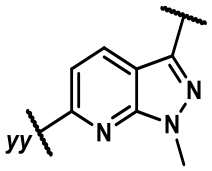
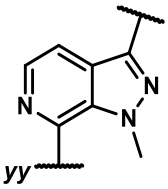
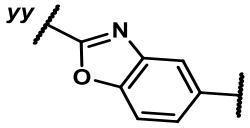
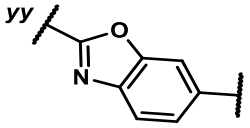
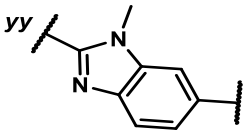
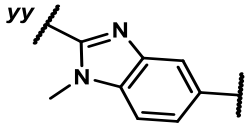
 ,  , y  .

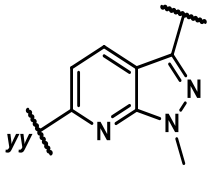
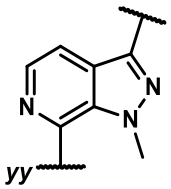
Modalidad 103. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-102, en donde $\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F).

Modalidad 104. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-103, en donde $\mathbf{R^{Ya}}$ es metilo.

Modalidad 105. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-104, en donde cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F (p. ej., cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, OMe, CH_3, CHF_2, CH_2F, y CF_3).

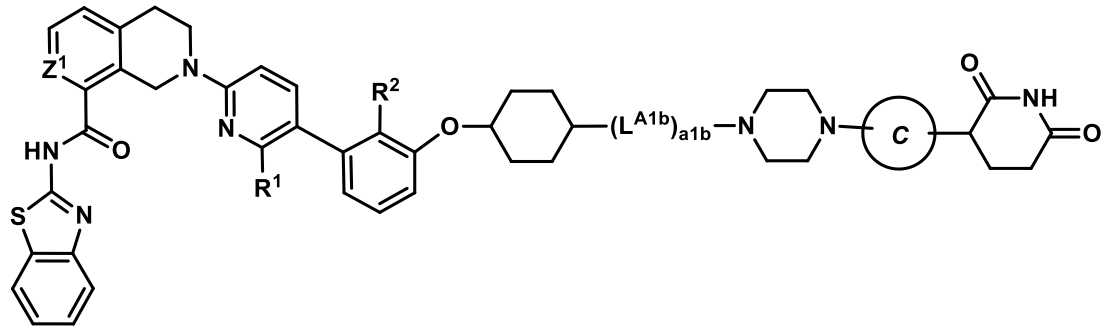
Modalidad 106. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-90, en donde el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  .

Modalidad 107. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-90, en donde el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  ,  ,  , y  .

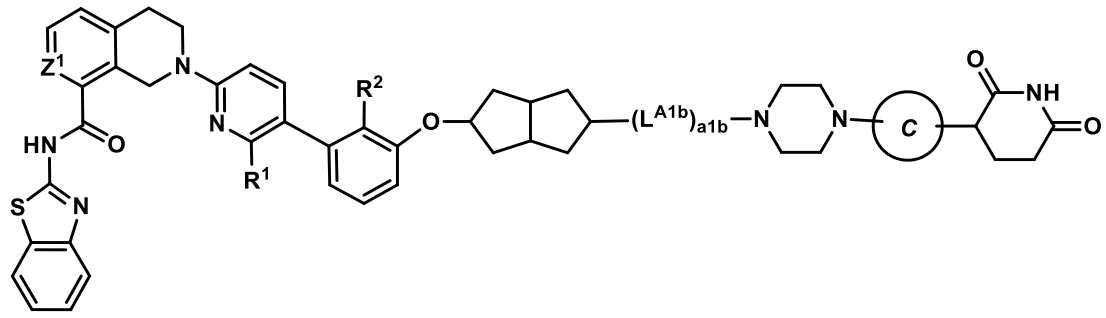
Modalidad 108. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-90, en donde el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  y  .

Modalidad 109. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-108, en donde $\mathbf{R^1}$ es C(O)OH.

Modalidad 110. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 30, o 72, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-b1**) o (**I-bb1**):



Fórmula (**I-b1**)

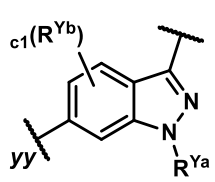
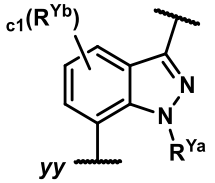


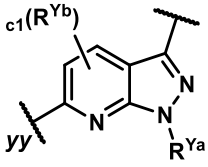
Fórmula (**I-bb1**)

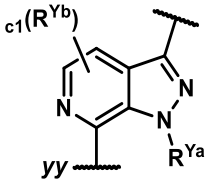
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

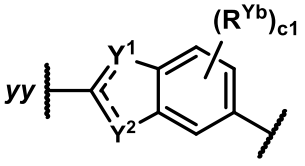
Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^2 es CH_3 o CF_3;

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



, 

, y 

, en donde:

$\mathbf{R^{Ya}}$ y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F),

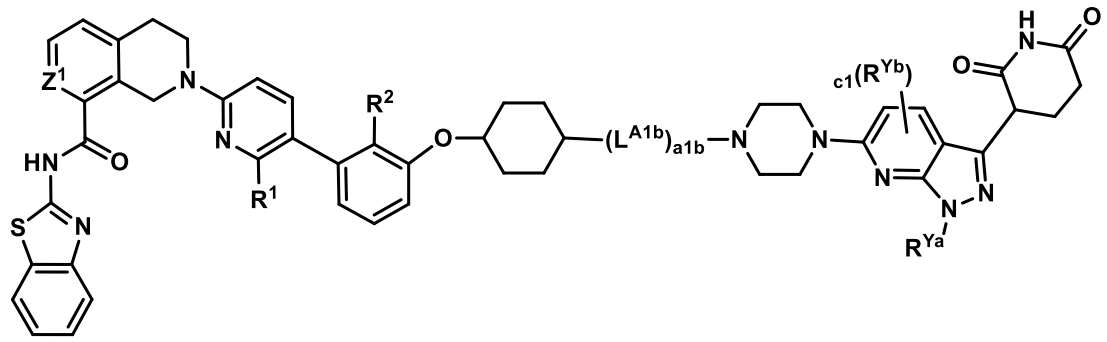
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F, y

c1 es 0, 1, o 2;

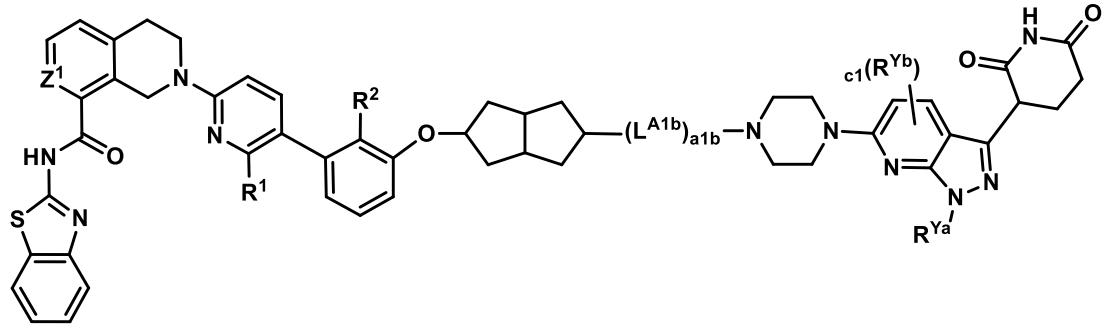
cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 111. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 30, 72, o 110, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-d1**) o (**I-dd1**):



Fórmula (**I-d1**)



Fórmula (**I-dd1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^2 es CH_3 o CF_3;

R^{Ya} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

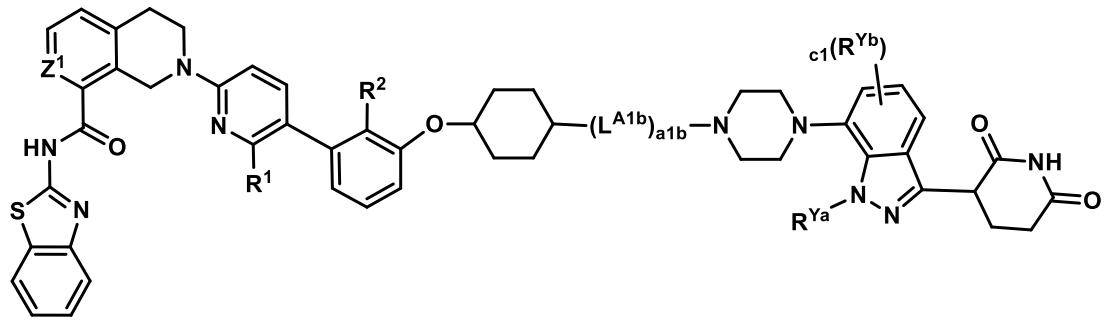
cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 112. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 30, 72, o 110, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-e1**):



Fórmula (**I-e1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

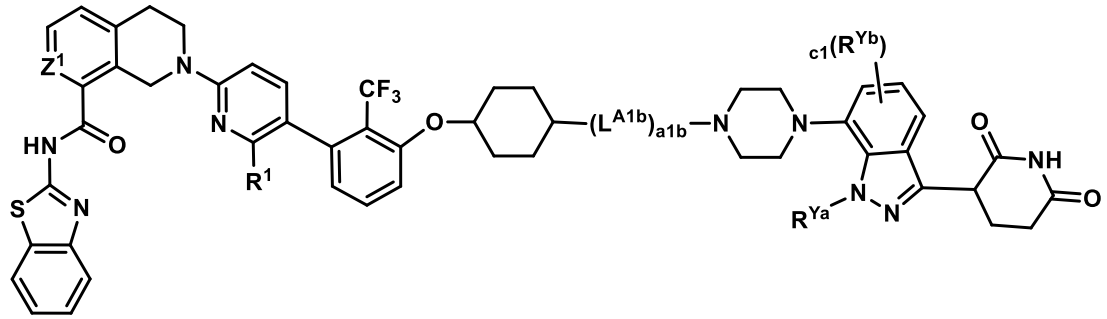
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 113. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 30, 72, 110, u 112, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-e1-a**):



Fórmula (**I-e1-a**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

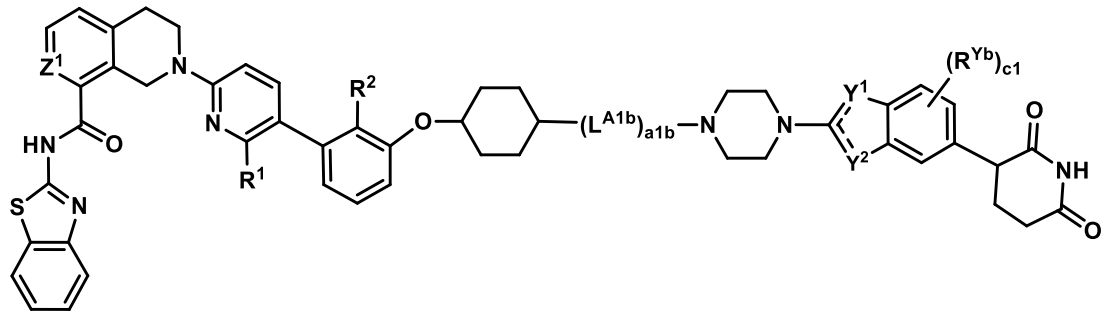
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 114. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 30, 72, o 110, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-f1**):



Fórmula (**I-f1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

uno de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ es N, el otro de $\mathbf{Y^1}$ y $\mathbf{Y^2}$ se selecciona del grupo que consiste en O y N($\mathbf{R^{Ya}}$), en donde $\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y

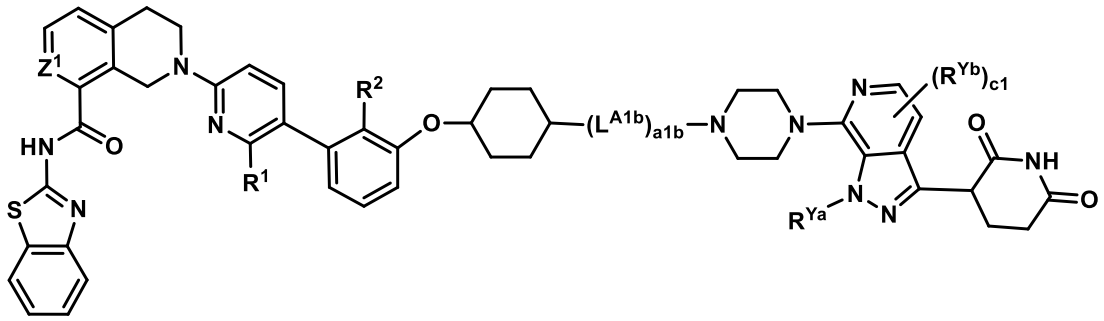
alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 115. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 30, 72, o 110, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-g1**):



Fórmula (**I-g1**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y

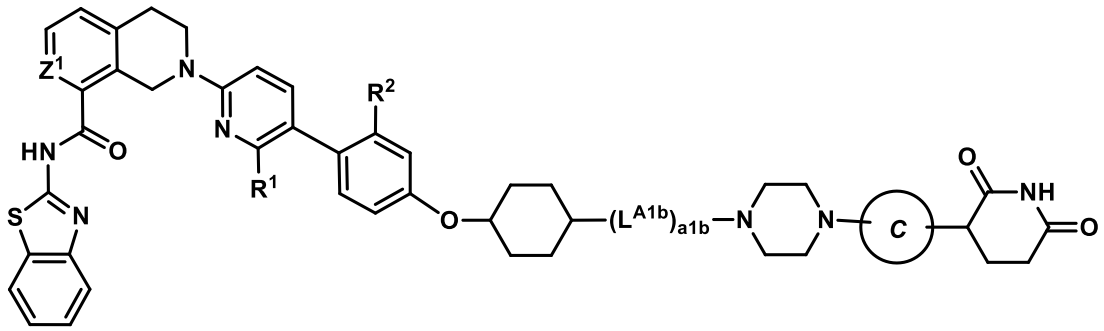
alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 116. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 33, o 75, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-b2**):

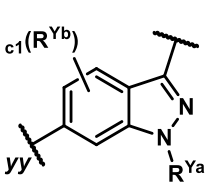
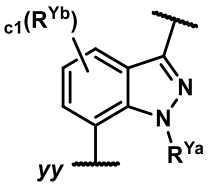


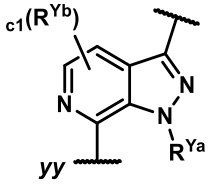
Fórmula (**I-b2**)

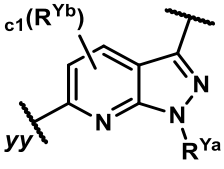
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

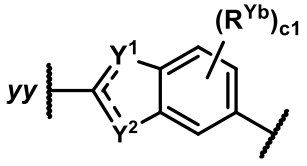
$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

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



, 

, y 

, en donde:

$\mathbf{R^{Ya}}$ y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F),

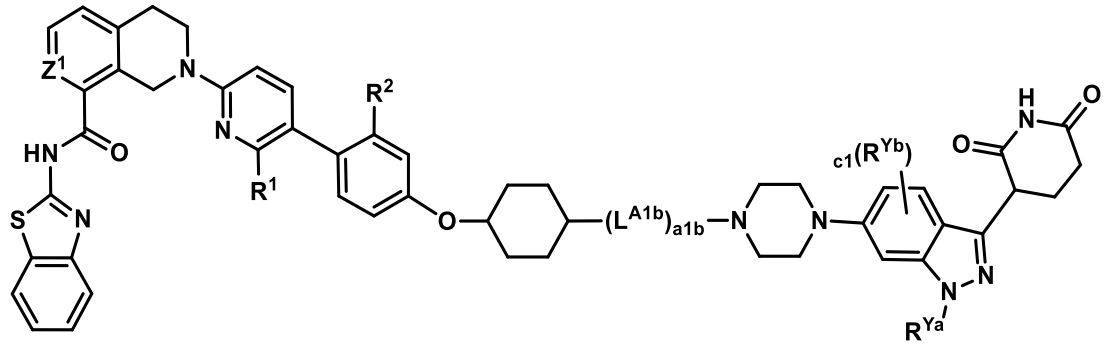
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F, y

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 117. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 33, 75, o 116, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-c2**):



Fórmula (**I-c2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^2 es CH_3 o CF_3;

R^{Ya} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente; y

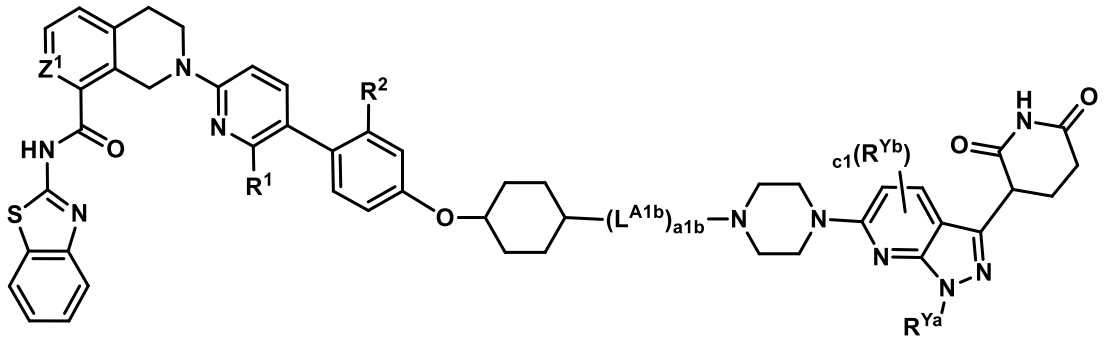
a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 118. El compuesto de la Modalidad 117, en donde el compuesto es distinto de los **Compuestos núms.**

R254 o R254a como se representa en la **Tabla R1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 119. El compuesto de la Modalidad 117, en donde cuando $\mathbf{R^2}$ es CH_3, y **c1** es 0, entonces $-(\mathbf{L^{A1b}})_{\mathbf{a1b}}-$ es distinto de $-CH_2CH_2CH_2-$.

Modalidad 120. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 33, 75, o 116, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-d2**):



Fórmula (**I-d2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y

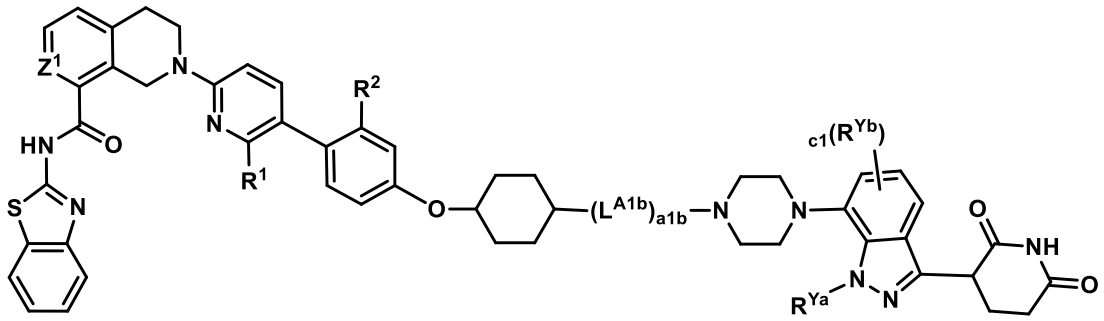
alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 121. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 33, 75, o 116, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-e2**):



Fórmula (**I-e2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y

alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

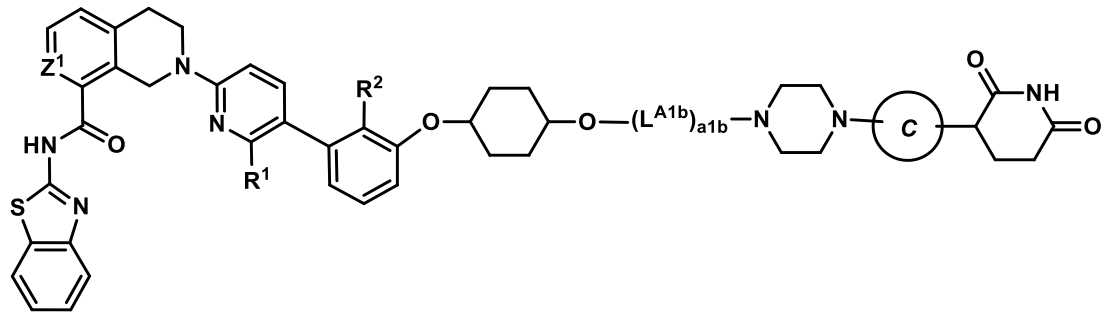
cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 122. El compuesto de la Modalidad 121, en donde el compuesto es distinto de los **Compuestos núms. R250 o R250a** como se representa en la **Tabla R1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 123. El compuesto de la Modalidad 121, en donde cuando $\mathbf{R^2}$ es CH_3, y **c1** es 0, entonces $-(\mathbf{L^{A1b}})_{\mathbf{a1b}}-$ es distinto de $-CH_2CH_2CH_2-$.

Modalidad 124. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 30, o 81, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-b3**):

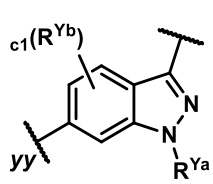
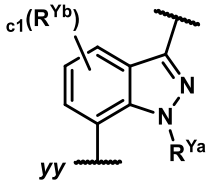
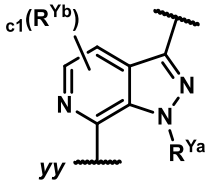
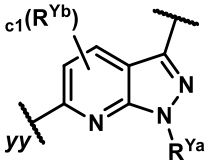
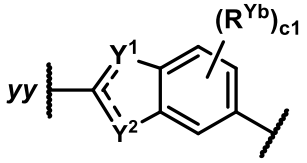


Fórmula (**I-b3**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

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

$\mathbf{R^{Ya}}$ y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F),

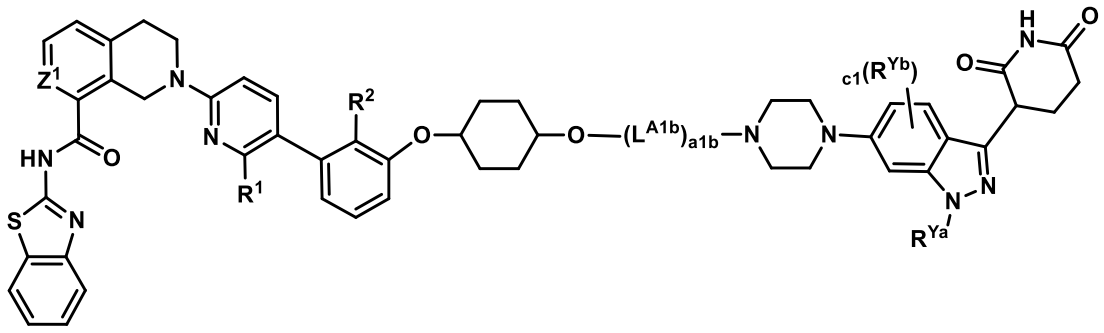
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F, y

c1 es 0, 1, o 2;

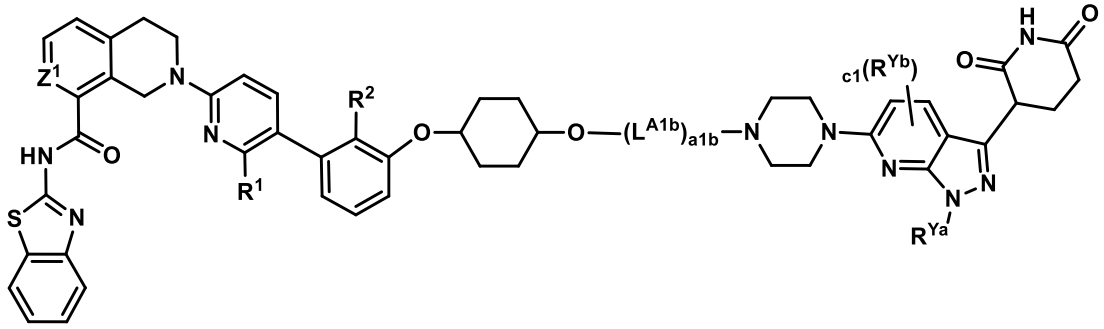
cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 125. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 30, 81, o 124, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-c3**) o (**I-d3**):



Fórmula (**I-c3**)



Fórmula (**I-d3**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

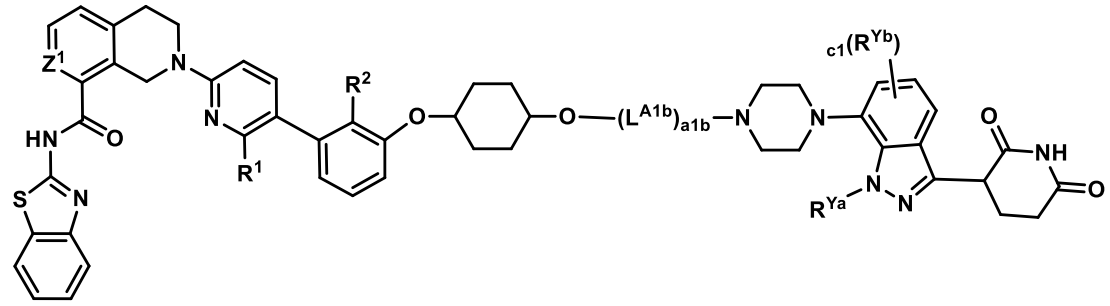
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 126. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 30, 81, o 124, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-e3**):



Fórmula (**I-e3**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

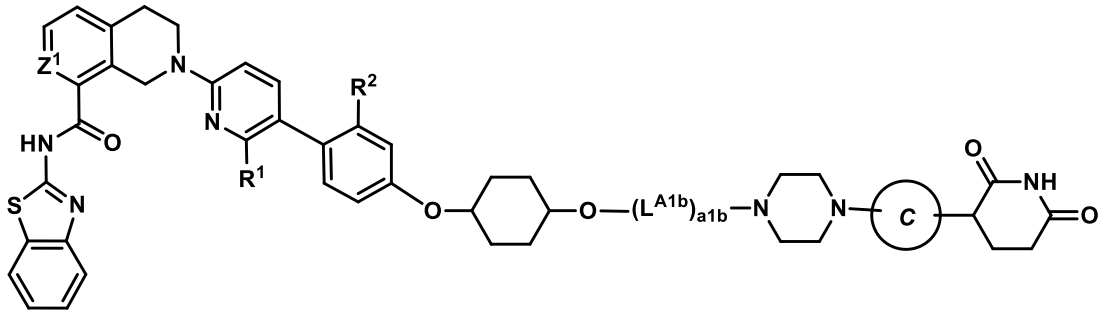
cada $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 127. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 33, o 82, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-b4**):

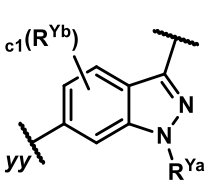
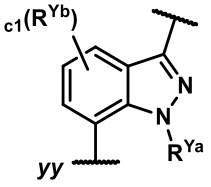
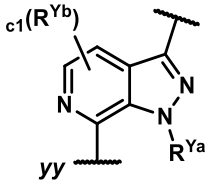
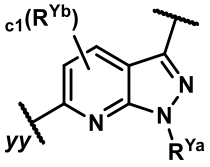
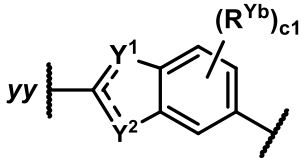


Fórmula (**I-b4**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

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

R^{Ya} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^{c}** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F),

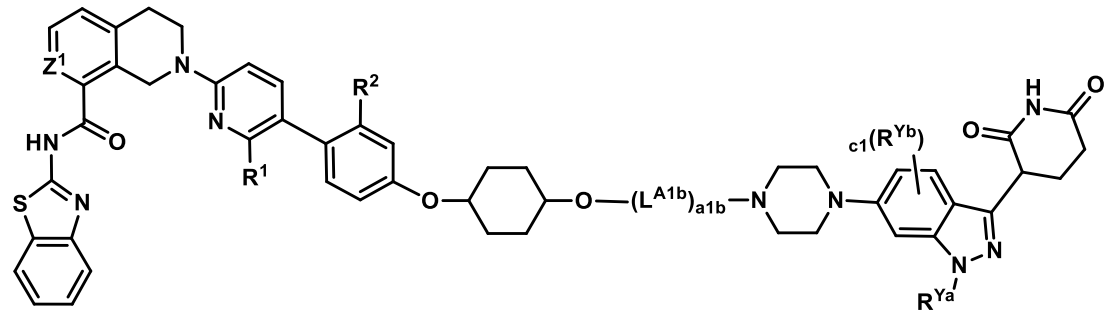
cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3}, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F, y

c1 es 0, 1, o 2;

cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 128. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 33, 82, o 127, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-c4**):



Fórmula (**I-c4**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^2 es CH_3 o CF_3;

R^{Ya} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

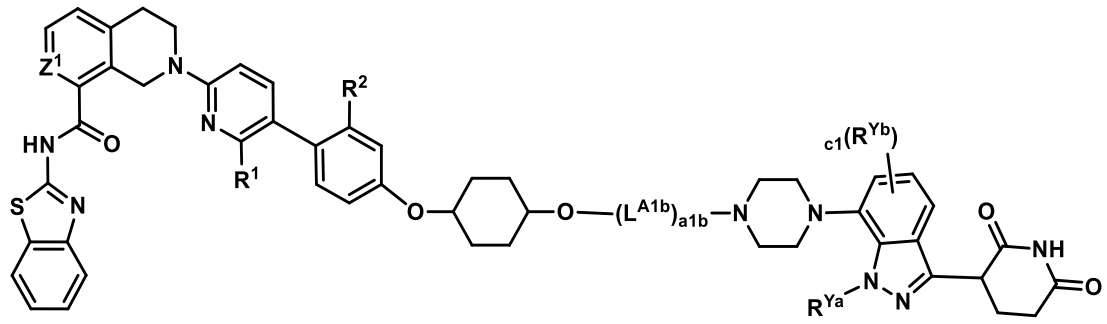
cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 129. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 33, 82, o 127, en donde el compuesto de la Fórmula (**I-e4**):



Fórmula (**I-e4**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^2 es CH_3 o CF_3;

R^{Ya} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

cada **R^{Yb}** se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F;

c1 es 0, 1, o 2;

cada **L^{A1b}** es un **L^{A1}** seleccionado independientemente; y

a1b es 2, 3, o 4.

Modalidad 130. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 110-112 o 114-129, en donde **R^2** es CH_3.

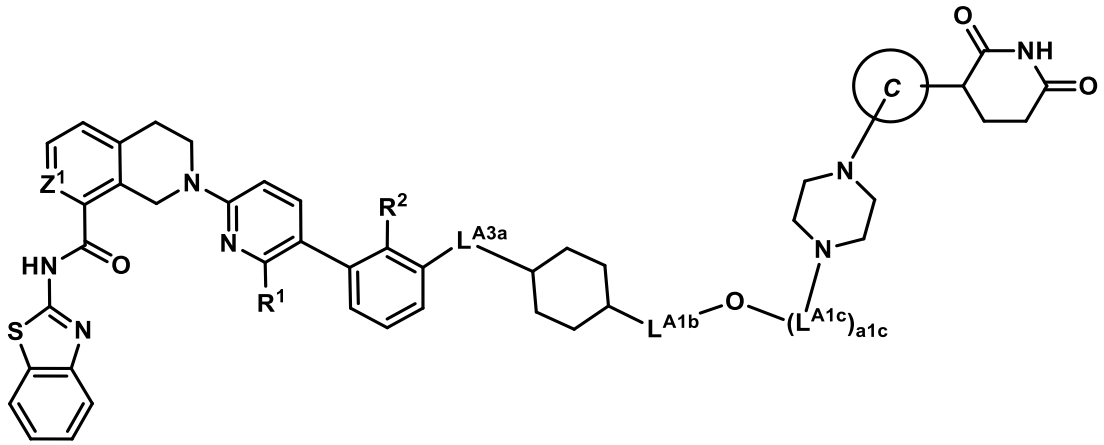
Modalidad 131. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 110-112 o 114-129, en donde **R^2** es CF_3.

Modalidad 132. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 110-131, en donde un $\mathbf{L^{A1b}}$ es $CH\mathbf{R^{L}}$, en donde $\mathbf{R^{L}}$ es -F o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F; y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es CH_2.

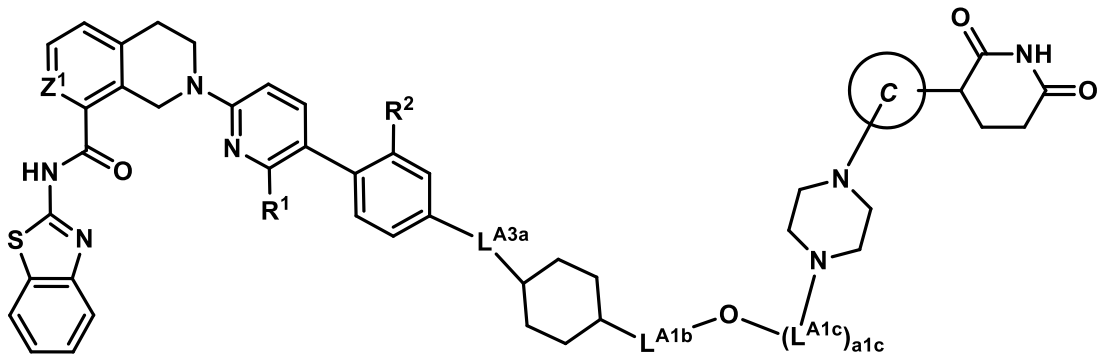
Modalidad 133. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 110-132, en donde un $\mathbf{L^{A1b}}$ es CHMe; y cada $\mathbf{L^{A1b}}$ restante es CH_2.

Modalidad 134. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 110-133, en donde $\mathbf{L^{A1b}}$ es CH_2.

Modalidad 135. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 51, u 86, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-b5**) o (**I-b6**):



Fórmula (**I-b5**)

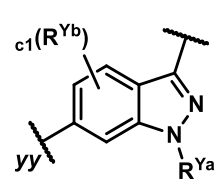
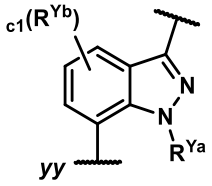
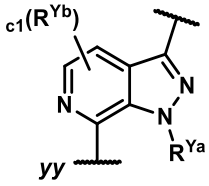
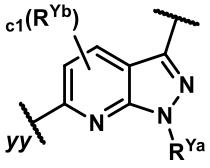


Fórmula (**I-b6**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

Z^1 es CH o N (p. ej., CH);

R^2 es CH_3 o CF_3;

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

R^{Ya} y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 **R^c** (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F),

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

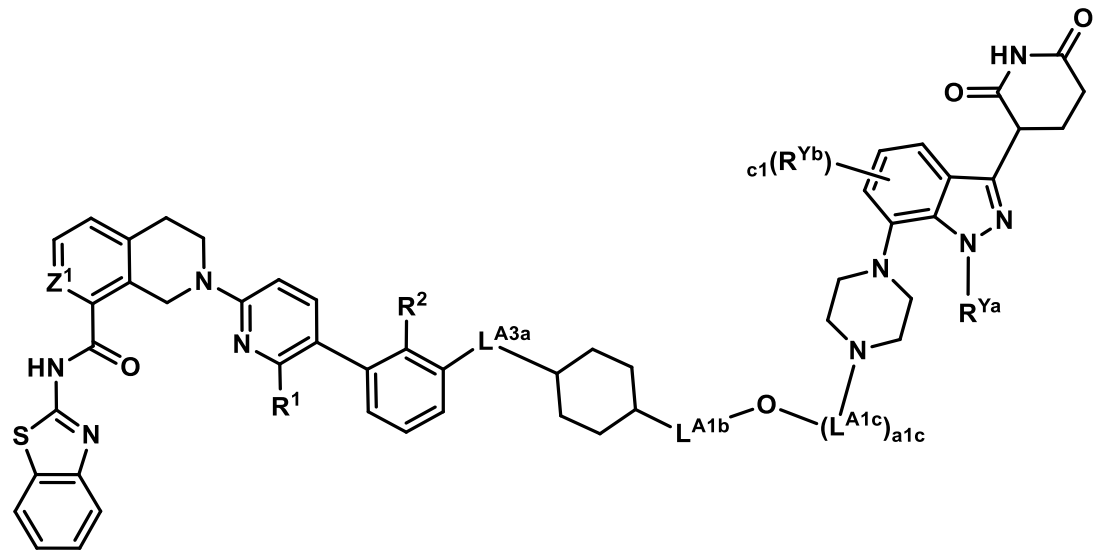
c1 es 0, 1, o 2;

$\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-, -N(H)-, o -N(alquilo C_{1-3})-;

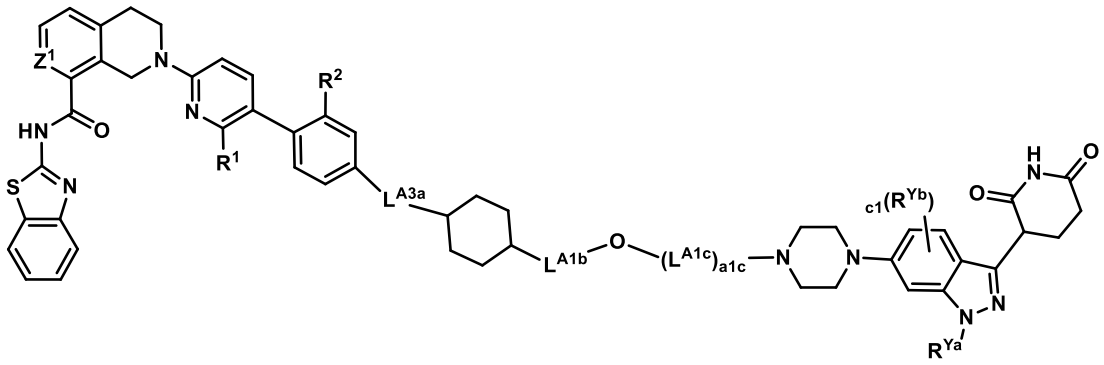
cada $\mathbf{L^{A1b}}$ y $\mathbf{L^{A1c}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ independientemente seleccionado; y

a1c es 2 o 3.

Modalidad 136. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1, 51, 86, o 135, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**I-e5**) o (**I-c6**):



Fórmula (**I-e5**)



Fórmula (**I-c6**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

$\mathbf{R^2}$ es CH_3 o CF_3;

$\mathbf{R^{Ya}}$ y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F),

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

c1 es 0, 1, o 2;

$\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-, -N(H)-, o -N(alquilo C_{1-3})-;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ y $\mathbf{L^{A1c}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ independientemente seleccionado; y

a1c es 2 o 3.

Modalidad 137. El compuesto de la Modalidad 135 o 136, en donde $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-.

Modalidad 138. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 135-137, en donde $\mathbf{L^{A1b}}$ es $-CH_2-$.

Modalidad 139. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 135-138, en donde **a1c** es 2; y cada $\mathbf{L^{A1c}}$ es CH_2.

Modalidad 140. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 110-139, en donde **c1** es 0.

Modalidad 141. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 110-139, en donde **c1** es 1; y $\mathbf{R^{Yb}}$ se selecciona del grupo que consiste en: -F, OMe, CH_3, CHF_2, CH_2F, y CF_3.

Modalidad 142. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 110-141, en donde $\mathbf{R^{Ya}}$ es metilo.

Modalidad 143. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 110-142, en donde $\mathbf{R^1}$ es C(O)OH.

Modalidad 144. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 110-143, en donde $\mathbf{Z^1}$ es CH.

Modalidad 145. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 110-143, en donde $\mathbf{Z^1}$ es N.

Modalidad 146. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-13, en donde **n1** es un número entero de 3 a 10;

tres $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A4}}$,

0-3 $\mathbf{L^A}$ se seleccionan independientemente $\mathbf{L^{A3}}$; y

cada $\mathbf{L^A}$ restante es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente.

Modalidad 147. El compuesto de la Modalidad 146, en donde **n1** es un número entero de 5 a 8 (p. ej., 5 o 6).

Modalidad 148. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1 o 146-147, en donde **n1** es un número entero de 5 a 8; y **L** es:

$-(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}-\mathbf{L}^{A4}-(\mathbf{L}^{A3})_{0-1}-(\mathbf{L}^{A1})_{0-2}-\mathbf{L}^{A4}-(\mathbf{L}^{A1})_{0-2}-\mathbf{L}^{A4}-_{bb}$,

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

Modalidad 149. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 146-148, en donde cada $\mathbf{L}^{A4}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R}^{L4}$; y

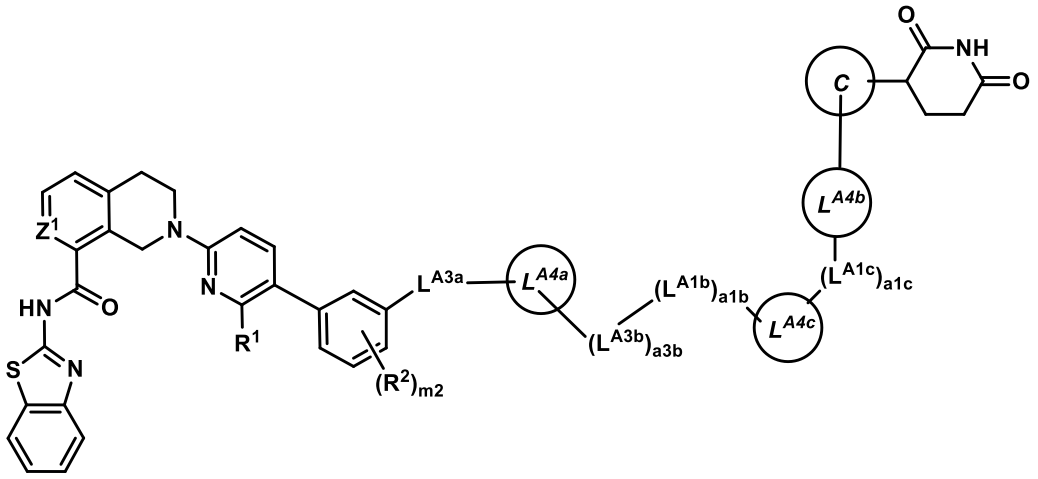
heterociclileno que contiene nitrógeno de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R}^{L4}$.

Modalidad 150. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 146-149, en donde cada $\mathbf{R}^{L4}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R}^{c}$ (p. ej., cada $\mathbf{R}^{L4}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

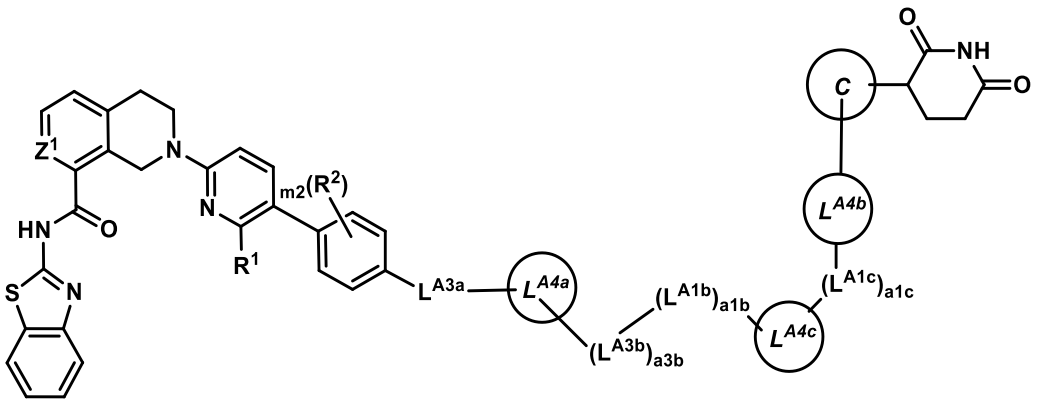
Modalidad 151. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 146-150, en donde 0-1 $\mathbf{L}^{A1}$ es $CH\mathbf{R}^{L}$ o $C(\mathbf{R}^{L})_2$; y cada $\mathbf{L}^{A1}$ restante es CH_2, en donde cada $\mathbf{R}^{L}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, -OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R}^{c}$ (p. ej. cada $\mathbf{R}^{c}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 F);

Modalidad 152. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 146-151, en donde cada $\mathbf{L^{A3}}$ es -O-.

Modalidad 153. El compuesto de la Modalidad 1 o 148, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (**II-1**) o (**II-2**):



Fórmula (**II-1**)



Fórmula (**II-2**)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

$\mathbf{Z^1}$ es CH o N (p. ej., CH);

m2 es 0 o 1;

$\mathbf{R^2}$ es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 -F.

$\mathbf{L^{A3a}}$ y $\mathbf{L^{A3b}}$ son $\mathbf{L^{A3}}$ seleccionados independientemente;

a3b es 0 o 1;

cada $\mathbf{L^{A1b}}$ y $\mathbf{L^{A1c}}$ es un $\mathbf{L^{A1}}$ seleccionado independientemente;

a1b es 0, 1, o 2;

a1c es 0, 1, o 2; y

$\mathbf{L^{A4a}}$, $\mathbf{L^{A4b}}$, y $\mathbf{L^{A4c}}$ son $\mathbf{L^{A4}}$ seleccionados independientemente,

siempre que: **a3b** + **a1b** + **a1c** es de 1 a 4.

Modalidad 154. El compuesto de la Modalidad 153, en donde $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-.

Modalidad 155. El compuesto de la Modalidad 153 o 154, en donde **a3b** es 0; y **a1b** es 1.

Modalidad 156. El compuesto de la Modalidad 155, $\mathbf{L^{A1b}}$ es CH_2.

Modalidad 157. El compuesto de la Modalidad 153 o 154, en donde **a3b** es 1; y **a1b** es 0.

Modalidad 158. El compuesto de la Modalidad 157, en donde $\mathbf{L^{A3b}}$ es -O-.

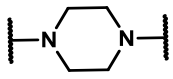
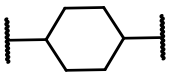
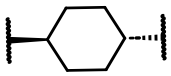
Modalidad 159. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 153-158, en donde **a1c** es 1.

Modalidad 160. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 153-159, en donde $\mathbf{L^{A1c}}$ es CH_2.

Modalidad 161. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 153-160, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y ningún heteroátomo adicional en el anillo;

$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{c}}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

Modalidad 162. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 153-161, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es  ; y $\mathbf{L^{A4a}}$ es  (p. ej., ).

Modalidad 163. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 153-162, en donde $\mathbf{L^{A4c}}$ es un cicloalquileno C_{3-6} (p. ej., C_{3-4}) opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3}

opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

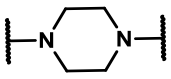
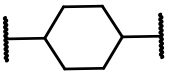
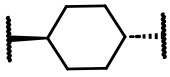
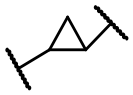
Modalidad 164. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 153-163, en donde $\mathbf{L^{A4c}}$ es  o  .

Modalidad 165. El compuesto de la Modalidad 153, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es un heterociclileno que contiene nitrógeno de 6-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ tiene dos átomos de nitrógeno en el anillo y ningún heteroátomo adicional en el anillo;

$\mathbf{L^{A4a}}$ es un cicloalquileno C_{4-8} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$; y

$\mathbf{L^{A4c}}$ es un cicloalquileno C_{3-6} (p. ej., C_{3-4}) opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^{L4}}$, en donde:

cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, CN, alcoxi C_{1-3}, OH, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1-3 $\mathbf{R^c}$ (p. ej., cada $\mathbf{R^{L4}}$ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -F, -OH, CN, y alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituidos con 1-3 F).

Modalidad 166. El compuesto de la Modalidad 153 o 165, en donde $\mathbf{L^{A4b}}$ es  ; $\mathbf{L^{A4a}}$ es  (p. ej., ); y $\mathbf{L^{A4c}}$ es  o  .

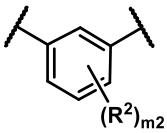
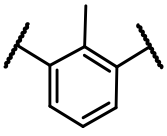
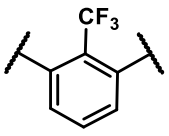
Modalidad 167. El compuesto de la Modalidad 165 o 166, en donde **a1c** es 1; y $\mathbf{L^{A1c}}$ es $-CH_2-$.

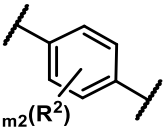
Modalidad 168. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 165-167, en donde **a3b** es 0; **a1b** es 1; y $\mathbf{L^{A1b}}$ es CH_2.

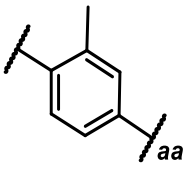
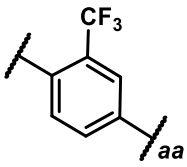
Modalidad 169. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 165-167, en donde **a3b** es 1; $\mathbf{L^{A3b}}$ es -O-; y **a1b** es 0.

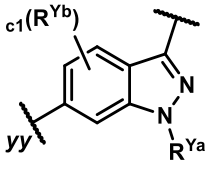
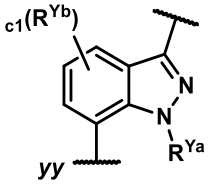
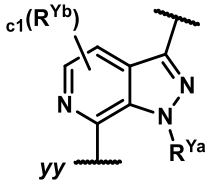
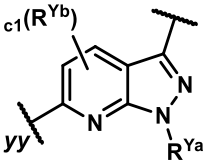
Modalidad 170. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 165-169, en donde $\mathbf{L^{A3a}}$ es -O-.

Modalidad 171. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 153-170, en donde **m2** es 1.

Modalidad 172. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 153-171, en donde  la entidad es  o  .

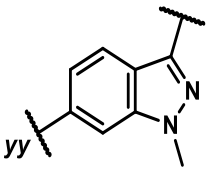
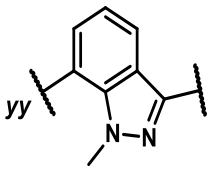
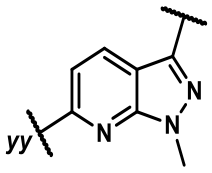
Modalidad 173. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 153-171, en donde la entidad  es

 o  , en donde ***aa*** representa el punto de unión a $-\mathbf{L}^{\mathbf{A3a}}{}_{\mathbf{a3a}}-$.

Modalidad 174. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 146-173, en donde el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  ,  , y  .

Modalidad 175. El compuesto de la Modalidad 174, en donde **c1** es 0.

Modalidad 176. El compuesto de la Modalidad 174 o 175, en donde $\mathbf{R}^{\mathbf{Ya}}$ es alquilo C_{1-3} (p. ej., metilo).

Modalidad 177. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 146-176, en donde el **Anillo C** se selecciona del grupo que consiste en:  ,  , y  .

Modalidad 178. El compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-177, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos representados en la **Tabla C1**, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Modalidad 179. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-178, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 180. Una proteína BCL-X_L unida de manera no covalente con un compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-178, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

Modalidad 181. Un complejo ternario que comprende una proteína BCL-X_L, un compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-178, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una proteína CRBN.

Modalidad 182. Un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesita, el método que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las Modalidades 1-178, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la Modalidad 179.

Modalidad 183. El método de la Modalidad 182, que comprende administrar una terapia adicional o agente terapéutico.

Modalidad 184. El método de la Modalidad 183, en donde la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de ALK, un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de BCR-Abl, un inhibidor de BRaf, un inhibidor de CDK2, un inhibidor de CDK 4/6, un inhibidor de CDK7, un inhibidor de CDK9, un inhibidor de EGFR, un anticuerpo anti-EGFR, un inhibidor de ERK, un inhibidor de FGFR1, un inhibidor de FGFR2, un inhibidor de FGFR3, un inhibidor de FGFR4, un inhibidor de HER2, un inhibidor de JAK2, un inhibidor de KRas, un inhibidor de MEK, un inhibidor de MET, un inhibidor de PARP, un inhibidor de LSD1, un inhibidor de BET, un inhibidor de telomerasa, un inhibidor de TORC1/2, L-asparaginasa, quimioterapia, radioterapia, o una combinación de estos.

Modalidad 185. El método de una cualquiera de las Modalidades 182-184, en donde el cáncer es cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de conducto biliar, cáncer colorrectal, tumor estromal gastrointestinal, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de riñón, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hematológico, cáncer de pulmón, cáncer de piel, o una combinación de estos.

Modalidad 186. El método de la Modalidad 185, en donde el cáncer hematológico es leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma folicular (FL), linfoma linfocítico

pequeño (LLP), trombocitemia esencial, policitemia vera, mielofibrosis, o una combinación de estos.

Modalidad 187. El método de la Modalidad 185, en donde el cáncer es cáncer de pulmón.

Modalidad 188. El método de la Modalidad 187, en donde el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC).

Modalidad 189. El método de la Modalidad 188, que comprende administrar una terapia adicional o agente terapéutico.

Modalidad 190. El método de la Modalidad 189, en donde la terapia adicional o agente terapéutico es un inhibidor de BCL-2.

Modalidad 191. El método de la Modalidad 190, en donde el inhibidor de BCL-2 se selecciona del grupo que consiste en lisaftoclax, navitoclax, obatoclax, venetoclax, oblimersen (p. ej., oblimersen sódico), beclanorsen, AZD-0466, BGB-11417, UBX-1325 (o un profármaco fosfato de este), UBX-1967 (o un profármaco fosfato de este), ZN-d5, o una combinación de estos.

Modalidad 192. El método de la Modalidad 191, en donde el inhibidor de BCL-2 es venetoclax.

Modalidad 193. Un método para inducir degradación de una proteína BCL-X_L en una célula de mamífero, el método comprende poner en contacto la célula de mamífero con una cantidad efectiva de un compuesto de una cualquiera de las

Modalidades 1-178, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 194. El método de la Modalidad 193, en donde el contacto ocurre in vivo.

Modalidad 195. El método de la Modalidad 193, en donde el contacto ocurre in vitro.

Modalidad 196. El método de una cualquiera de las Modalidades 193-195, en donde la célula de mamífero es una célula cancerosa de mamífero.