

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 999 273**

51 Int. Cl.:

**C07D 409/14** (2006.01)  
**C07D 493/08** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2023** **E 23162114 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2024** **EP 4245756**

54 Título: **Degradadores de la familia de los dedos de zinc Ikaros y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**17.03.2022 US 202263321030 P**  
**08.12.2022 US 202263386605 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.02.2025**

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.00%)**  
**333 Lakeside Drive**  
**Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**BALAN, GAYATRI;**  
**BLOMGREN, PETER A.;**  
**CHEN, CHEN;**  
**CODELLI, JULIAN A.;**  
**DU, ZHIMIN;**  
**KIM, MUSONG;**  
**SADDIER AXE, DOROTHÉE;**  
**SCHWARZWALDER, GREGG M.;**  
**THOMAS-TRAN, RHIANNON;**  
**TUDESCO, MICHAEL T.;**  
**VENKATARAMANI, CHANDRASEKAR;**  
**WATKINS, WILLIAM J.;**  
**WEIST, BRIAN M.;**  
**YEUNG, SUET, C. y**  
**YU, HELEN**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 999 273 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Degradadores de la familia de los dedos de zinc Ikaros y usos de los mismos

## 5 REFERENCIAS CRUZADAS A APLICACIONES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio en virtud de 35 U.S.C. § 119(e) de la solicitud provisional de EE.UU. n.º. 63/321,030, depositada el 17 de marzo de 2022, y de la solicitud provisional de EE.UU. n.º. 63/386,605, depositada el 8 de diciembre de 2022.

10

## CAMPO

[0002] La presente divulgación se refiere a compuestos que se unen y actúan como degradadores de una proteína con Dedos de Zinc de la Familia IKAROS (IKZF), como IKZF2 (Helios) y/o IKZF4 (Eos). La divulgación se refiere además al uso de los compuestos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y/o afecciones asociadas con una o más proteínas IKZF, por ejemplo, una enfermedad o afección asociada con IKZF2 y/o IKZF4 donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 y/o IKZF4 puede mejorar la enfermedad o trastorno.

15

## 20 LISTADO DE SECUENCIAS

[0003] La presente solicitud contiene un Listado de Secuencias que ha sido presentado electrónicamente en formato de archivo .XML. Dicha copia XML, creada el 21 de febrero de 2023, se denomina 1423-WO-PCT.xml y tiene un tamaño de 2.747 bytes.

20

## 25 ANTECEDENTES

[0004] La familia de factores de transcripción IKAROS incluye cinco miembros: Ikaros (IKZF1), Helios (IKZF2), Aiolos (IKZF3), Eos (IKZF4), and Pegasus (IKZF5). Helios es aproximadamente un 50% idéntico a Ikaros, Aiolos y Eos, y se une al mismo sitio consenso del ADN. Cuando se coexpresan en células, estas cuatro proteínas IKZF pueden heterodimerizarse entre sí. Mientras que Ikaros, Helios y Aiolos se expresan predominantemente en las células hematopoyéticas, Eos y Pegasus tienen una expresión más amplia en diferentes tejidos. J.D. HANSEN et. al. (Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 61, n.º 2, 2017, páginas 492-503) divulga la degradación de IKZF3 por lenalidomida y pomalidomida.

30

[0005] Las células T reguladoras (Tregs) son un subconjunto de células T CD4+ que mantienen la tolerancia y la homeostasis inmune normales. La actividad de las Treg también puede reprimir las respuestas inmunitarias antitumorales. Se cree que Helios es necesario para mantener un fenotipo Treg estable, especialmente en el contexto de microambientes tumorales inflamatorios. Se ha demostrado que la inactivación génica de Helios en las Tregs reduce la actividad inmunosupresora de las Tregs e induce un fenotipo de células T efectoras. Una primera generación de pequeñas moléculas degradadoras de Helios ha mostrado efectos similares. Por ello, Helios se ha convertido en una prometedora diana inmuno-oncológica. Además, se espera que los degradadores de Helios sean útiles para el tratamiento de infecciones víricas crónicas, que también se caracterizan por la presencia de niveles elevados de Tregs activadas.

35

40

[0006] Sigue existiendo la necesidad de degradadores de Helios con selectividad, potencia, estabilidad metabólica o efectos perjudiciales reducidos.

45

## RESUMEN

[0007] La presente invención está definida por las reivindicaciones, que se limitan a los ejemplos / compuestos de las fórmulas 2, 25, 35, 46, 84, 97, 98, 119, 120, 209, 328, 329, 334, 335 y 350. Cualquier materia que quede fuera del ámbito de las reivindicaciones se proporciona únicamente a título informativo. Cualquier referencia a métodos de tratamiento en los párrafos posteriores de esta descripción debe interpretarse como una referencia a los compuestos, composiciones farmacéuticas y/o medicamentos de la presente invención para su uso en métodos de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o diagnóstico).

50

55

[0008] La presente divulgación proporciona compuestos útiles como degradadores de la proteína con dedos de Zinc 2 (IKZF) de la familia IKAROS (IKZF2; Helios). La divulgación se refiere además al uso de los compuestos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y/o afecciones a través de la unión y degradación de la proteína IKZF2 por dichos compuestos.

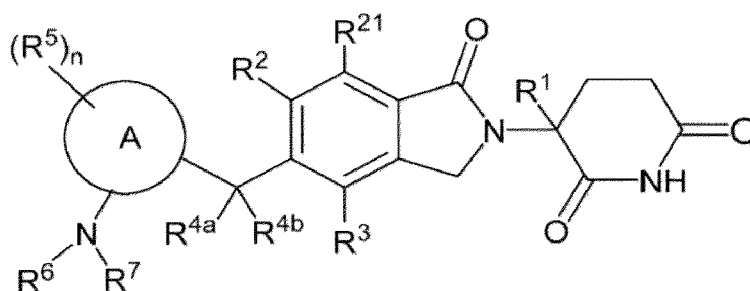
60

[0009] En una divulgación, se proporciona aquí un compuesto de Fórmula (I),

65

5

10



(I)

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

20

$R^1$  es -H;

$R^2$  es -H, -F, o -Cl;

25

$R^{21}$  es -H, -F, o -Cl;

$R^3$  es -H, -F o -Cl;

$R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son cada uno independientemente -H, halógeno, -OH, o alquilo  $C_{1-6}$ ;

30

El anillo A es un cicloalquilo  $C_{3-10}$  o un heterociclilo;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

35

cada  $R^5$  es independientemente halógeno, =O, =CH<sub>2</sub>, -CN, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo, -O-( $R^{51}$ ), o -N( $R^{51}$ )( $R^{52}$ );

donde cada =CH<sub>2</sub>, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, arilo o heteroarilo de  $R^5$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $R^{5a}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

cada  $R^{5a}$  es independientemente halógeno, -CN, alquilo  $C_{1-6}$ , arilo  $C_{6-10}$ , u -O( $R^{51}$ );

40

donde cada  $R^{51}$  y  $R^{52}$ , que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente -H, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$  o heteroarilo;

$R^6$  es -H, alquilo  $C_{1-8}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-12}$ , heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)N( $R^{1a}$ )( $R^{1b}$ ), -S(O)(NR<sup>1a</sup>)( $R^{1b}$ ), -C(O)R<sup>1c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1c</sup>, o -C(O)OR<sup>1d</sup>,

45

donde el alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de  $R^6$  está cada uno opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^1$ , que pueden ser iguales o diferentes;

$R^7$  es -H, alquilo  $C_{1-8}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-12}$ , heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)N( $R^{2a}$ )( $R^{2b}$ ), -S(O)(NR<sup>2a</sup>)( $R^{2b}$ ), -C(O)R<sup>2c</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>2c</sup>, o -C(O)OR<sup>2d</sup>,

50

donde el alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de  $R^7$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^2$ , que pueden ser iguales o diferentes; o

55

$R^6$  y  $R^7$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^3$ , que pueden ser iguales o diferentes; en el que el heterociclilo formado por  $R^6$  y  $R^7$  es un heterociclilo de 3 a 20 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos adicionales, cada uno de ellos independientemente N, O o S;

60

cada  $Z^1$ ,  $Z^2$ , o  $Z^3$  es independientemente deuterio, alquilo  $C_{1-9}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxialquilo  $C_{2-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , halógeno, cicloalquilo  $C_{3-15}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo, =O, imino, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, -O-R<sup>3a</sup>, -C(O)-R<sup>3a</sup>, -C(O)O-R<sup>3a</sup>, -C(O)-N( $R^{3a}$ )( $R^{3b}$ ), -N( $R^{3a}$ )( $R^{3b}$ ), -N( $R^{3a}$ )<sub>2</sub>( $R^{3b}$ )<sup>+</sup>, -N( $R^{3a}$ )C(O)-R<sup>3b</sup>, -N( $R^{3a}$ )C(O)O-R<sup>3b</sup>, -N( $R^{3a}$ )C(O)N( $R^{3b}$ )( $R^{3c}$ ), -N( $R^{3a}$ )S(O)<sub>2</sub>( $R^{3b}$ ), -NR<sup>3a</sup>S(O)<sub>2</sub>N( $R^{3b}$ )( $R^{3c}$ ), -NR<sup>3a</sup>S(O)<sub>2</sub>O( $R^{3b}$ ), -OC(O)R<sup>3a</sup>, -OC(O)OR<sup>3a</sup>, -OC(O)-N( $R^{3a}$ )( $R^{3b}$ ), -S-R<sup>3a</sup>, -S(O)R<sup>3a</sup>, -S(O)(NH)R<sup>3a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N( $R^{3a}$ )( $R^{3b}$ ), -S(O)(NR<sup>3a</sup>)R<sup>3b</sup>, -S(O)(NR<sup>3a</sup>)N( $R^{3b}$ )( $R^{3c}$ ), -SF<sub>5</sub>, o -Si( $R^{3a}$ )<sub>3</sub>;

65

donde el alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicilo, arilo o heteroarilo de cada Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, o Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1a</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

5 cada Z<sup>1a</sup> es independientemente deuterio, alquilo C<sub>1-9</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxialquilo C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, halógeno, cicloalquilo C<sub>3-15</sub>, heterocicilo, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, =O, -NO<sub>2</sub>, -CN, -N<sub>3</sub>, -O-R<sup>3a</sup>, -C(O)R<sup>3a</sup>, -C(O)O-R<sup>3a</sup>, -C(O)N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>(R<sup>3b</sup>)<sup>+</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)-C(O)R<sup>3b</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)O(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)C(O)N(R<sup>3b</sup>)(R<sup>3c</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>3b</sup>)(R<sup>3c</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)S(O)<sub>2</sub>O(R<sup>3b</sup>), -OC(O)R<sup>3a</sup>, -OC(O)OR<sup>3a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -S-R<sup>3a</sup>, -S(O)R<sup>3a</sup>, -S(O)(NH)R<sup>3a</sup>, =S(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -S(O)(NR<sup>3a</sup>)R<sup>3b</sup>, o -Si(R<sup>3a</sup>)<sub>3</sub>;

10 donde el alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicilo, arilo o heteroarilo de Z<sup>1a</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1b</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

15 cada Z<sup>1b</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-9</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, halógeno, cicloalquilo C<sub>3-15</sub>, heterocicilo, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, oxo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SH, -O(alquilo C<sub>1-9</sub>), -O(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -O(alqueno C<sub>2-6</sub>), -O(alquino C<sub>2-6</sub>), -O(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -O(heterocicilo), -O(arilo C<sub>6-10</sub>), -O(heteroarilo), -NH(alquilo C<sub>1-9</sub>), -NH(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -NH(alqueno C<sub>2-6</sub>), -NH(alquino C<sub>2-6</sub>), -NH(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -NH(heterocicilo), -NH(arilo C<sub>6-10</sub>), -NH(heteroarilo), -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>, -N(haloalquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, -N(alqueno C<sub>2-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquino C<sub>2-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>)<sub>2</sub>, -N(heterocicilo)<sub>2</sub>, -N(arilo C<sub>6-10</sub>)<sub>2</sub>, -N(heteroarilo)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)(alqueno C<sub>2-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)(alquino C<sub>2-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)(heterocicilo), -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)(arilo C<sub>6-10</sub>), -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)(heteroarilo), -C(O)(alquilo C<sub>1-9</sub>), -C(O)(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -C(O)(alqueno C<sub>2-6</sub>), -C(O)(alquino C<sub>2-6</sub>), -C(O)(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -C(O)(heterocicilo), -C(O)(arilo C<sub>6-10</sub>), -C(O)(heteroarilo), -C(O)O(alquilo C<sub>1-9</sub>), -C(O)O(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -C(O)O(alqueno C<sub>2-6</sub>), -C(O)O(alquino C<sub>2-6</sub>), -C(O)O(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -C(O)O(heterocicilo), -C(O)O(arilo C<sub>6-10</sub>), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1-9</sub>), -C(O)NH(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -C(O)NH(alqueno C<sub>2-6</sub>), -C(O)NH(alquino C<sub>2-6</sub>), -C(O)NH(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -C(O)NH(heterocicilo), -C(O)NH(arilo C<sub>6-10</sub>), -C(O)NH(heteroarilo), -C(O)N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(haloalquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(alqueno C<sub>2-6</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(alquino C<sub>2-6</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(heterocicilo)<sub>2</sub>, -C(O)N(arilo C<sub>6-10</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(heteroarilo)<sub>2</sub>, -NHC(O)(alquilo C<sub>1-9</sub>), -NHC(O)(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -NHC(O)(alqueno C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)(alquino C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -NHC(O)(heterocicilo), -NHC(O)(arilo C<sub>6-10</sub>), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)O(alquilo C<sub>1-9</sub>), -NHC(O)O(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -NHC(O)O(alqueno C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)O(alquino C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)O(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -NHC(O)O(heterocicilo), -NHC(O)O(arilo C<sub>6-10</sub>), -NHC(O)O(heteroarilo), -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1-9</sub>), -NHC(O)NH(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -NHC(O)NH(alqueno C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)NH(alquino C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)NH(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -NHC(O)NH(heterocicilo), -NHC(O)NH(arilo C<sub>6-10</sub>), -NHC(O)NH(heteroarilo), -NHS(O)(alquilo C<sub>1-9</sub>), -NHS(O)(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -NHS(O)(alqueno C<sub>2-6</sub>), -NHS(O)(alquino C<sub>1-9</sub>), -S(C<sub>1-9</sub> alquilo), -S(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -S(alqueno C<sub>2-6</sub>), -S(alquino C<sub>2-6</sub>), -S(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -S(heterocicilo), -S(arilo C<sub>6-10</sub>), -S(heteroarilo), -S(O)N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)(alquilo C<sub>1-9</sub>), -S(O)(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -S(O)(alqueno C<sub>2-6</sub>), -S(O)(alquino C<sub>2-6</sub>), -S(O)(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -S(O)(heterocicilo), -S(O)(arilo C<sub>6-10</sub>), -S(O)(heteroarilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-9</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(alqueno C<sub>2-6</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(alquino C<sub>2-6</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(heterocicilo), -S(O)<sub>2</sub>(arilo C<sub>6-10</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(heteroarilo), -S(O)(NH)(alquilo C<sub>1-9</sub>), -S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-9</sub>), o -S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>;

45 donde el alquilo, cicloalquilo, heterocicilo, arilo o heteroarilo de Z<sup>1b</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres alquilo C<sub>1-9</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O(alquilo C<sub>1-9</sub>), -O(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -O(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -O(heterocicilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), -NH(alquilo C<sub>1-9</sub>), -NH(C<sub>1-8</sub> haloalquilo), -NH(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -NH(heterocicilo), -NH(arilo), -NH(heteroarilo), -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -NHC(O)(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -NHC(O)(heterocicilo), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)O(alquilo C<sub>1-9</sub>), -NHC(O)O(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -NHC(O)O(alqueno C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)O(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -NHC(O)O(heterocicilo), -NHC(O)O(arilo), -NHC(O)O(heteroarilo), -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1-9</sub>), -NHC(O)NH(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -NHC(O)NH(alqueno C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)NH(alquino C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)NH(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -NHC(O)NH(heterocicilo), -NHC(O)NH(arilo), -NHC(O)NH(heteroarilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-9</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(heterocicilo), -S(O)<sub>2</sub>(arilo), -S(O)<sub>2</sub>(heteroarilo), -S(O)(NH)(alquilo C<sub>1-9</sub>), -S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-9</sub>), o -S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>;

55 cada R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, y R<sup>3c</sup> es independientemente -H, alquilo C<sub>1-9</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-15</sub>, heterocicilo, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo, donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicilo, arilo o heteroarilo de cada R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1b</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

60 en el que cada arilo del compuesto de Fórmula (I), a menos que se especifique lo contrario, es un arilo C<sub>6-10</sub>;

65 en el que cada heteroarilo del compuesto de Fórmula (I), a menos que se especifique lo contrario, es un heteroarilo de 5 a 12 miembros con uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos independiente de N, O o S;

en el que cada heterociclilo del compuesto de Fórmula (I), salvo que se especifique lo contrario, es un heterociclilo de 3 a 20 miembros con uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos independiente de N, O o S.

5 **[0010]** En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

10 **[0011]** En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas aquí proporcionadas comprenden además uno o más (p. ej., uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más (p. ej., uno, dos, tres, cuatro, uno o dos, uno a tres, o uno a cuatro) agentes terapéuticos adicionales, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 **[0012]** En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para degradar la proteína IKZF2 en un sujeto que lo necesite, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento.

20 **[0013]** En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para tratar a un paciente que tiene una afección mediada por la proteína IKZF2, que comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento.

25 **[0014]** En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para tratar a un paciente con cáncer, que comprenden administrar al paciente con cáncer una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento.

30 **[0015]** En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona usos de un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a IKZF2.

35 **[0016]** En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona usos de un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

40 **[0017]** En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto proporcionado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado en el presente documento para uso farmacéutico.

45 **[0018]** En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado en el presente documento para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a IKZF2.

50 **[0019]** En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado en el presente documento para el tratamiento del cáncer.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

### **[0020]**

55 La **FIG. 1A** muestra el curso temporal de la degradación de IKZF2 (Helios) en células HEK293. El compuesto del Ejemplo 46 (Compuesto 46; círculo sólido) y los Compuestos de Referencia A-1 (Compuesto A-1; cuadrado sólido) y B-4 (Compuesto B-4; triángulo sólido) se ensayaron a una concentración de 12 nM. El porcentaje de IKZF2 restante (normalizado en relación con un control DMSO) se representa gráficamente a lo largo del tiempo.

60 La **FIG. 1B** muestra el curso temporal de la degradación de IKZF2 (Helios) en células HEK293. El compuesto del Ejemplo 2 (Compuesto 2; círculo sólido) y los Compuestos de Referencia B-3 (Compuesto B-3; cuadrado sólido) y C-1 (Compuesto C-1; triángulo sólido) se ensayaron a una concentración de 111 nM. El porcentaje de IKZF2 restante (normalizado en relación con un control DMSO) se representa gráficamente a lo largo del tiempo.

65 La **FIG. 2A** muestra un gráfico de las constantes de velocidad de degradación de IKZF2 (Helios) frente

a las concentraciones de compuesto observadas en células HEK293 para el compuesto del Ejemplo 46 (Compuesto 46; triángulo sólido) y los Compuestos de Referencia A-1 (Compuesto A-1; círculo sólido) y B-4 (Compuesto B-4; cuadrado sólido).

5 La **FIG. 2B** muestra un gráfico de las constantes de velocidad de degradación de IKZF2 (Helios) frente a las concentraciones de compuesto observadas en células HEK293 para el compuesto del Ejemplo 2 (Compuesto 2; triángulo sólido) y los Compuestos de Referencia B-3 (Compuesto B-3; cuadrado sólido) y C-1 (Compuesto C-1; círculo sólido).

10 La **FIG. 3A** muestra curvas de valoración de la producción de IL-2 en células Jurkat IKZF2 (Helios) para los compuestos del Ejemplo 328 (Compuesto 328; círculo sólido) y del Ejemplo 84 (Compuesto 84; cuadrado abierto), y los Compuestos de Referencia A-1 (Compuesto A-1; triángulo sólido), y B-4 (Compuesto B-4; cuadrado sólido).

15 La **FIG. 3B** muestra curvas de valoración de la producción de IL-2 en células Jurkat IKZF2 (Helios) para los compuestos del Ejemplo comparativo 287 (Compuesto 287; círculo sólido), Ejemplo comparativo 94 (Compuesto 94; cuadrado abierto), Ejemplo comparativo 283 (Compuesto 283; triángulo abierto) y Ejemplo 46 (Compuesto 46; triángulo sólido).

20 La **FIG. 3C** muestra un diagrama de barras que ilustra los niveles de producción de IL-2 de Jurkat (en relación con un control DMSO) alcanzados a concentraciones saturantes de compuesto para los compuestos degradadores de IKZF2 (Helios) de los Ejemplos 35, 46, 84, 94 (referencia), 218 (referencia), 283 (referencia), 287 (referencia), 328 y 369 (referencia) y los Compuestos de Referencia A-1, B-2 y B-4.

25

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0021] La presente divulgación se relaciona con degradadores de proteínas con dedos de zinc (IKZF) de la familia IKAROS, tales como IKZF2 (Helios). La divulgación también se refiere a composiciones y métodos relacionados con degradadores de la proteína IKZF2 y el uso de tales compuestos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y afecciones mediadas por IKZF2. La divulgación también se refiere a composiciones y métodos para tratar y/o prevenir el cáncer o las infecciones víricas que incluyen un degradador de la proteína IKZF2 en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

35 [0022] Comúnmente se cree que los pacientes con ciertas enfermedades mediadas por IKZF2, como el cáncer y las infecciones virales, pueden beneficiarse del tratamiento con un degradador de la proteína IKZF2 y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales.

### *Definiciones y Parámetros Generales*

40

[0023] La descripción que figura a continuación se realiza en el entendimiento de que la presente divulgación debe considerarse como una ejemplificación de la materia reivindicada y no pretende limitar las reivindicaciones anexas a las realizaciones específicas ilustradas. Los títulos utilizados en la presente divulgación se proporcionan por comodidad y no deben interpretarse como una limitación de las reivindicaciones. Las realizaciones ilustradas bajo cualquier epígrafe pueden combinarse con realizaciones ilustradas bajo cualquier otro epígrafe.

45

[0024] Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la materia. Cabe señalar que, tal como se utilizan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/una", y "el/la" incluyen una referencia plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, p. ej., la referencia al "compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia al "ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la materia, y así sucesivamente.

50

[0025] Tal como se utilizan en la presente especificación, los siguientes términos y frases tienen generalmente el significado que se indica a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se utilizan indique lo contrario.

55

[0026] Un guión ("-") que no esté entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH<sub>2</sub> se une a través del átomo de carbono. Un guión al principio o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada trazada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. A menos que sea necesario desde el punto de vista químico o estructural, el orden en que se escribe o nombra un grupo químico no indica ni implica direccionalidad alguna. Una línea continua que sale del centro de un anillo indica que el punto de unión de un sustituyente en el anillo puede estar en cualquier átomo del anillo. Por ejemplo, R<sup>a</sup> en la siguiente estructura puede estar unido a cualquiera de los cinco átomos del anillo de carbono o R<sup>a</sup> puede sustituir al hidrógeno unido al átomo del anillo de nitrógeno:

60

65



5

**[0027]** El prefijo "C<sub>u-v</sub>" indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "C<sub>1-6</sub> alquilo" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Del mismo modo, el término anillos de "x-y miembros", donde x e y son rangos numéricos, como "heterociclilo de 3 a 12 miembros", se refiere a un anillo que contiene x-y átomos (*p. ej.*, 3-12), de los cuales hasta el 80% pueden ser heteroátomos, como N, O, S, P, y los átomos restantes son carbono.

10

**[0028]** Asimismo, pueden utilizarse o no determinados nombres químicos alternativos de uso común. Por ejemplo, un grupo divalente como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, etc., también puede denominarse grupo "alquilenilo" o grupo "alquilenilo", o grupo alquililo, grupo "arileno" o grupo "arilenilo", o grupo arililo, respectivamente.

15

**[0029]** "Un compuesto divulgado en el presente documento" o "un compuesto de la presente divulgación" o "un compuesto proporcionado en el presente documento" o "un compuesto descrito en el presente documento" se refiere a los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic). También se incluyen los compuestos específicos de los Ejemplos 1 a 339 proporcionados en el presente documento.

20

**[0030]** La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro incluye (y describe) realizaciones dirigidas a ese valor o parámetro *per se*. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada  $\pm 10\%$ . En otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada  $\pm 5\%$ . En algunas otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada  $\pm 1\%$ . Además, el término "aproximadamente X" incluye la descripción de "X". Asimismo, las formas singulares "un" y "el" incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, *p. ej.*, la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye la referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica.

25

30

**[0031]** "Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos saturados no ramificada o ramificada. Como se usa aquí, el alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1-20</sub>), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1-8</sub>), de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1-6</sub>), de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1-4</sub>) o de 1 a 3 átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1-3</sub>). Algunos ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Cuando un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos se denomina por su nombre químico o se identifica por su fórmula molecular, pueden incluirse todos los isómeros posicionales que tengan ese número de carbonos; así, *por ejemplo*, "butilo" incluye el n-butilo (es decir  $-(CH_2)_3CH_3$ ), sec-butilo (es decir  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), isobutilo (es decir  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ), y terc-butilo (es decir  $-C(CH_3)_3$ ); y "propilo" incluye el n-propilo (es decir  $-(CH_2)_2CH_3$ ) y isopropilo (es decir  $-CH(CH_3)_2$ ).

35

40

**[0032]** "Alqueno" se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alqueno C<sub>2-20</sub>), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alqueno C<sub>2-8</sub>), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alqueno C<sub>2-6</sub>), o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alqueno C<sub>2-4</sub>). Algunos ejemplos de grupos alqueno son el etenilo, el propenilo, el butadienilo (incluidos el 1,2-butadienilo y el 1,3-butadienilo).

45

**[0033]** "Alquino" se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquino C<sub>2-20</sub>), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquino C<sub>2-8</sub>), de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquino C<sub>2-6</sub>), o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquino C<sub>2-4</sub>). El término "alquino" también incluye los grupos que tienen un enlace triple y un enlace doble.

50

**[0034]** "Acil" se refiere a un grupo  $-C(O)R$ , en el que R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, tal como se define en el presente documento. Algunos ejemplos de acilo son el formilo, el acetilo, el ciclohexilcarbonilo, el ciclohexilmetilcarbonilo y el benzoilo.

55

**[0035]** "Alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que tiene un átomo de oxígeno que conecta el grupo alquilo al punto de unión: alquilo-O-. En cuanto al grupo alquilo, los grupos alcoxi tendrán cualquier número adecuado de átomos de carbono, como C<sub>1-6</sub>. Los grupos alcoxi incluyen, *por ejemplo*, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, 2-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexoxi, etc. Los grupos alcoxi pueden sustituirse además con una variedad de sustituyentes descritos en el presente documento. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos o no sustituidos.

60

**[0036]** "Alcoxialquilo" se refiere a un grupo alcoxi unido a un grupo alquilo que está unido al resto del compuesto. El alcoxialquilo tiene cualquier número adecuado de carbonos, como de 2 a 6 (C<sub>2-6</sub> alcoxialquilo), de 2 a 5 (C<sub>2-5</sub> alcoxialquilo), de 2 a 4 (C<sub>2-4</sub> alcoxialquilo), o de 2 a 3 (C<sub>2-3</sub> alcoxialquilo). El número de carbonos se refiere al número total de carbonos en el grupo alcoxi y en el grupo alquilo. *Por ejemplo*, en algunas realizaciones, el alcoxialquilo C<sub>6</sub> se refiere al etoxi (alcoxi C<sub>2</sub>) unido a un butilo (alquilo C<sub>4</sub>), y en otras realizaciones, al n-propoxi (alcoxi C<sub>3</sub>) unido a un isopropilo (alquilo C<sub>3</sub>). El alcoxi y el alquilo son como se definen anteriormente cuando el alquilo es divalente, y pueden incluir, pero no se limitan a, metoximetilo (CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>-), metoxietilo (CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) y otros.

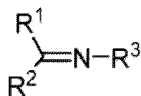
65

**[0037]** "Amino" se refiere al grupo  $-NR^yR^z$  en el que R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> se seleccionan independientemente del grupo formado por

hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

**[0038]** "Imino" se refiere a un grupo que contiene un doble enlace carbono-nitrógeno que tiene la estructura

5



10 donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Cualquiera de  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  pueden servir como puntos de unión.

15 **[0039]** "Arilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un anillo aromático de un solo carbono o a un sistema de anillos múltiples condensados de un solo carbono en el que al menos uno de los anillos es aromático. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un grupo arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono o de 6 a 12 átomos de carbono. El arilo incluye un radical fenilo. El arilo también incluye sistemas de anillos multicíclicos (p. ej., sistemas de anillos que comprenden 2, 3 o 4 anillos) que tienen de 9 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, de 9 a 16 átomos de carbono, en los que al menos un anillo es aromático y en los que los otros anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos (es decir, carbociclo). Tales sistemas de anillos multicíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más (p. ej., 1, 2 o 3) grupos oxo en cualquier porción de carbociclo del sistema de anillos multicíclicos. Los anillos del sistema de anillos multicíclicos pueden conectarse entre sí mediante enlaces fusionados, espiro y puente cuando lo permitan los requisitos de valencia. También se debe entender que cuando se hace referencia a un arilo con un rango determinado de átomos (p. ej., arilo de 6 a 10 átomos), el rango de átomos se refiere al número total de átomos del anillo del arilo. Por ejemplo, un arilo de 6 miembros incluiría el fenilo y un arilo de 10 miembros incluiría el naftilo y el 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, indenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, antracenilo y similares.

25 **[0040]** "Ciano" o "carbonitrilo" se refiere al grupo -CN.

30

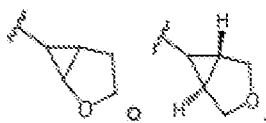
**[0041]** "Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente saturado con un anillo único o múltiples anillos, incluidos los sistemas de anillos fusionados, en puente y espiro. El término "cicloalquilo" incluye los grupos cicloalqueno (es decir, el grupo cíclico que tiene al menos un doble enlace). Como se usa aquí, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono en anillo (es decir, cicloalquilo  $C_{3-20}$ ), de 3 a 12 átomos de carbono en anillo (es decir, cicloalquilo  $C_{3-12}$ ), de 3 a 10 átomos de carbono en anillo (es decir, cicloalquilo  $C_{3-10}$ ), de 3 a 8 átomos de carbono en anillo (es decir, cicloalquilo  $C_{3-8}$ ), o de 3 a 6 átomos de carbono en anillo (es decir, cicloalquilo  $C_{3-6}$ ). Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo son el ciclopropilo, el ciclobutilo, el ciclopentilo y el ciclohexilo.

35

40 **[0042]** "Fusionado" se refiere a un anillo que está unido a un anillo adyacente. En algunas realizaciones, el sistema de anillos fusionados es un heterociclilo. En algunas realizaciones, el sistema de anillos fusionados es un oxabicyclohexano. En algunas realizaciones el sistema de anillos fusionados es

40

45



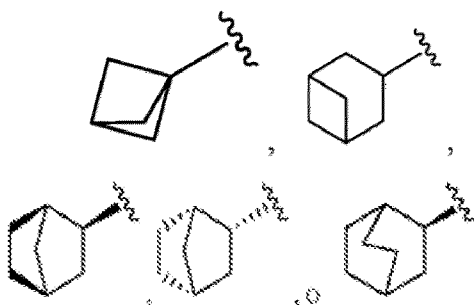
50 **[0043]** "En puente" se refiere a una fusión de anillos en la que átomos no adyacentes de un anillo están unidos por un sustituyente divalente, como un grupo alquilenilo, un grupo alquilenilo que contiene uno o dos heteroátomos, o un único heteroátomo. El quinuclidinilo y el adamantano son ejemplos de sistemas de anillos con puente. En algunas realizaciones, el anillo puente es un bicyclopentilo (p.ej., bicyclo[1.1.1]pentilo), un bicycloheptilo (p.ej., bicyclo[2.2.1]heptilo, bicyclo[3.1.1]heptilo) o un bicyclooctilo (p.ej., bicyclo[2.2.2]octilo). En algunas realizaciones, el anillo puentado

50

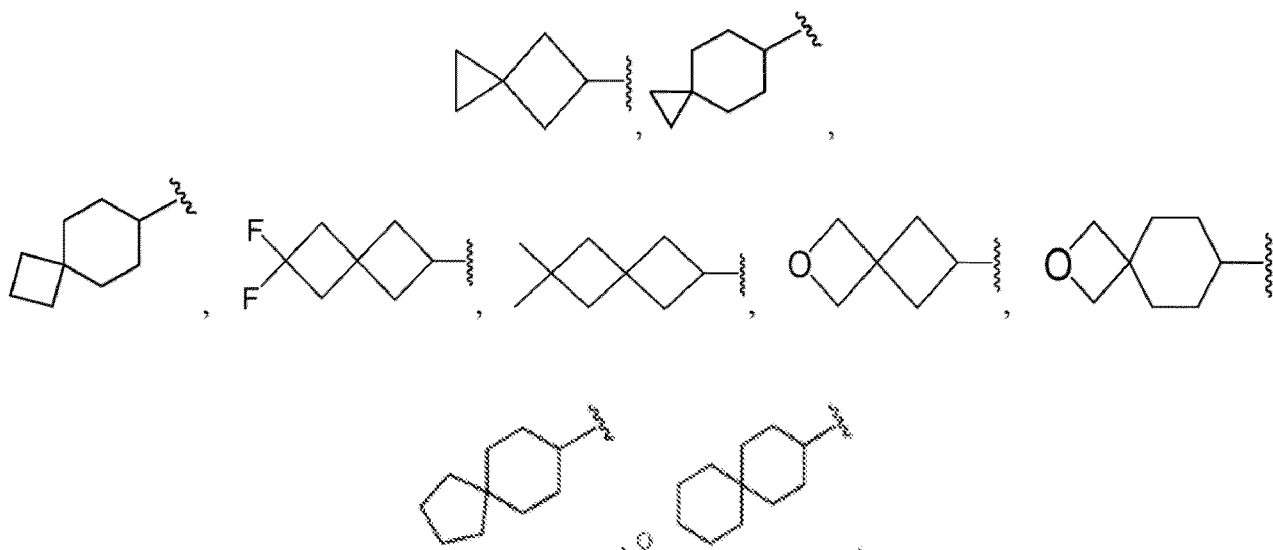
55

60

65



**[0044]** "Espiro" se refiere a un sustituyente de anillo que está unido por dos enlaces en el mismo átomo de carbono. Ejemplos de grupos espiro incluyen 1,1-dietilciclopentano, dimetil-dioxolano, y 4-benzil-4-metilpiperidina, donde el ciclopentano y la piperidina, respectivamente, son los sustituyentes espiro. En algunas realizaciones, el sustituyente espiro es un espiropentaniolo (espiro[a.b]pentaniolo), espirohexaniolo, espiroheptaniolo, espirooctiolo (*p.ej.*, espiro[2.5]octiolo), espirononaniolo (*p.ej.*, espiro[3.5]nonaniolo), espirodecaniolo (*p.ej.*, espiro[4.5]decaniolo) o espiroundecaniolo (*p.ej.*, espiro[5.5]undecaniolo). En algunas realizaciones el sustituyente espiro es



**[0045]** "Halógeno" o "halo" incluye fluro, cloro, bromo y yodo.

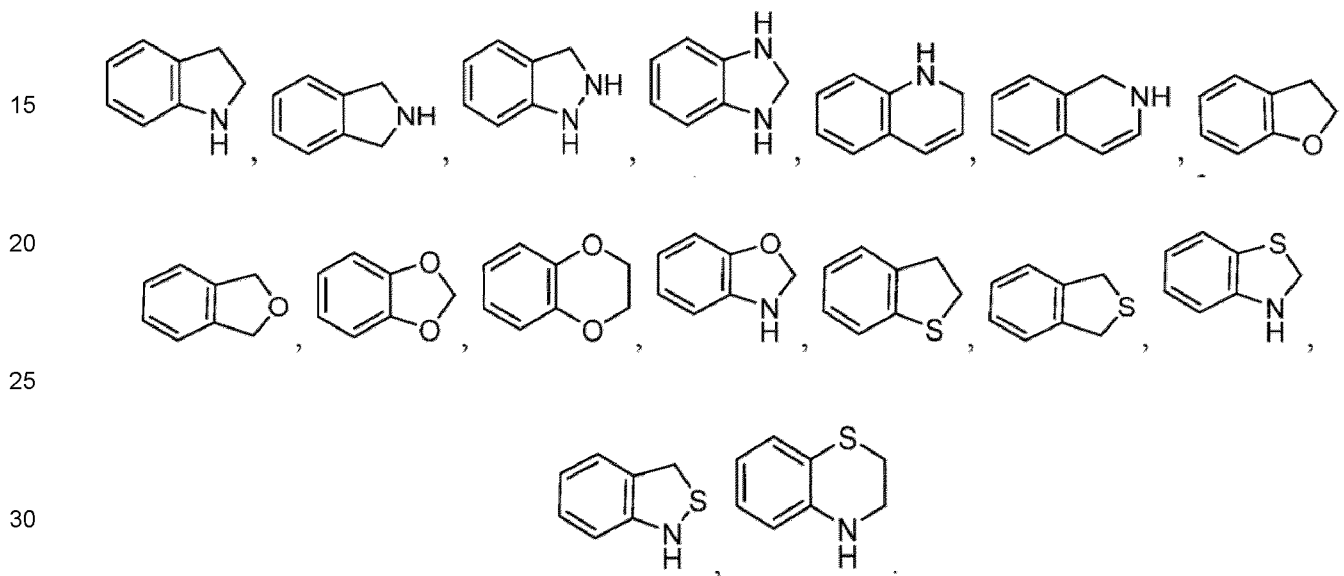
**[0046]** "Haloalquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un alquilo tal como se define en el presente documento, en el que uno o más átomos de hidrógeno del alquilo se sustituyen independientemente por un sustituyente halo, que puede ser el mismo o diferente. Por ejemplo, un haloalquilo  $C_{1-4}$  es un alquilo  $C_{1-4}$  en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del alquilo  $C_{1-4}$  han sido sustituidos por un sustituyente halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, fluoroclorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo y pentafluoroetilo.

**[0047]** "Haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que algunos o todos los átomos de hidrógeno están sustituidos con átomos de halógeno. Como para un grupo alquilo, los grupos haloalcoxi pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, como  $C_{1-6}$ . Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con 1, 2, 3 o más halógenos. Cuando todos los hidrógenos se sustituyen por un halógeno, por ejemplo por flúor, los compuestos son per-sustituidos, por ejemplo, perfluorados. Los haloalcoxi incluyen, entre otros, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, perfluoroetoxi, etc.

**[0048]** El término "heteroarilo", tal como se utiliza aquí, se refiere a un anillo aromático simple o a un anillo multicíclico. El término incluye anillos aromáticos simples de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono y aproximadamente 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en los anillos. Los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en forma oxidada siempre que el anillo sea aromático. Tales anillos incluyen pero no se limitan a piridilo, pirimidinilo, oxazolilo o furilo. El término también incluye sistemas de anillos multicíclicos (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2 o 3 anillos) en los que un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, puede fusionarse con uno o más heteroarilos (por ejemplo, naftiridinilo), carbociclos (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo) o arilos (por ejemplo, indazolilo) para formar un anillo multicíclico. Dichos anillos multicíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo en las porciones carbocíclicas del anillo multicíclico. Debe entenderse que el punto de unión de un anillo multicíclico heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente, puede estar en cualquier posición del anillo, incluyendo una porción heteroarilo, arilo o carbociclo del anillo. Los heteroarilos ejemplares incluyen pero no se limitan a piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, tienilo, indolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indazolilo, quinoxalilo, quinazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo, benzofuranilo, bencimidazolilo y tianaftenilo.

**[0049]** "Heterociclilo" o "anillo heterocíclico" o "heterociclo", tal como se utiliza aquí, se refiere a un anillo único saturado o parcialmente insaturado o a un anillo multicíclico. El término incluye un único anillo saturado o parcialmente insaturado (por ejemplo, un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros) de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono y de aproximadamente 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo formado por oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. El anillo puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) grupos oxo y los átomos de azufre y nitrógeno también pueden estar presentes en sus formas oxidadas. Dichos anillos incluyen, entre otros, el azetidinilo, el tetrahidrofuranilo o el piperidinilo.

El término también incluye sistemas de anillos multicíclicos (por ejemplo, sistemas de anillos que comprenden 2 o 3 anillos) en los que un grupo heterociclo (como se ha definido anteriormente) puede conectarse a dos átomos adyacentes (heterociclo fusionado) con uno o más heterociclos (por ejemplo, decahidronaptiridinilo), heteroarilos (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftiridinilo), carbociclos (por ejemplo, decahidroquinolilo) o arilos. Debe entenderse que el punto de unión de un anillo heterocíclico multicíclico, tal como se ha definido anteriormente, puede estar en cualquier posición del anillo, incluyendo una porción heterocíclica, heteroarílica, arílica o carbocíclica del anillo. Los heterociclos ejemplares incluyen, pero no se limitan a aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrooxazolilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, benzoxazinilo, dihidrooxazolilo, cromanilo, 1,2-dihidropiridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranoilo, 1,3-benzodioxolilo y 1,4-benzodioxanilo. Algunos ejemplos de heterociclos bicíclicos fusionados son, entre otros pero no están limitados a



[0050] "Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

[0051] "Oxo" se refiere al grupo (=O) o (O).

[0052] "Sulfonilo" se refiere al grupo  $-S(O)_2R^c$ , donde  $R^c$  es alquilo, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo. Ejemplos de sulfonilo son metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluenosulfonilo.

[0053] Siempre que la representación gráfica de un grupo termine en un átomo de nitrógeno de enlace simple, dicho grupo representa un grupo  $-NH_2$  a menos que se indique lo contrario. Del mismo modo, a menos que se exprese lo contrario, el átomo o átomos de hidrógeno están implícitos y se consideran presentes cuando es necesario a la vista de los conocimientos de un experto en la materia para completar la valencia o proporcionar estabilidad.

[0054] Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el suceso o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no. Asimismo, el término "opcionalmente sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno del átomo o grupo designado pueden o no sustituirse por una fracción distinta del hidrógeno.

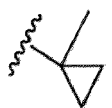
[0055] El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno del átomo o grupo designado se sustituyen por uno o más sustituyentes distintos del hidrógeno, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado. El uno o más sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster carboxilo, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, hidrazino, imino, oxo, nitro, alquilsulfonilo, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, tiocianato, tiol, tiona, o combinaciones de los mismos. Los polímeros o estructuras indefinidas similares a las que se llega mediante la definición de sustituyentes con otros sustituyentes añadidos ad infinitum (p. ej., un arilo sustituido que tiene un alquilo sustituido que a su vez está sustituido con un grupo arilo sustituido, que además está sustituido por un grupo heteroalquilo sustituido, etc.) no están previstos para su inclusión en el presente documento. A menos que se indique lo contrario, el número máximo de sustituciones en serie en los compuestos aquí descritos es de tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituido con otros dos grupos arilo sustituido se limitan a ((arilo sustituido)arilo sustituido) arilo sustituido. Del mismo modo, las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permitidos (p. ej., metilo sustituido con 5 fluoros o grupos heteroarilo con dos átomos de anillo de oxígeno adyacentes). Tales patrones de sustitución no permitidos son bien conocidos por el artesano experto. Cuando se utiliza para modificar un grupo químico,

el término "sustituido" puede describir otros grupos químicos definidos en el presente documento. Por ejemplo, el término "arilo sustituido" incluye, pero no se limita a, "alquilarilo". A menos que se especifique lo contrario, cuando un grupo se describe como opcionalmente sustituido, cualquier sustituyente del grupo es a su vez no sustituido.

5 **[0056]** En algunas realizaciones, el término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes incluyendo hidroxilo, halo, amino, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. En otras realizaciones, "cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, amino, alcoxi, halo, oxo e hidroxilo; "heterociclilo sustituido": grupo heterociclilo con uno o más sustituyentes, incluidos alquilo, amino, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, halo, oxo e hidroxilo; "arilo sustituido se refiere a un grupo arilo que tiene uno o más sustituyentes, incluidos halo, alquilo, amino, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, alcoxi y ciano; "heteroarilo sustituido se refiere a un grupo heteroarilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen halo, amino, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alcoxi y ciano y "sulfonilo sustituido" se refiere a un grupo  $-S(O)_2R$ , en el que R está sustituido con uno o más sustituyentes que incluyen alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. En otras realizaciones, el uno o más sustituyentes pueden estar además sustituidos con halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido. En otras realizaciones, los sustituyentes pueden estar además sustituidos con halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales no está sustituido.

20 **[0057]** En algunas realizaciones, un cicloalquilo sustituido, un heterociclilo sustituido, un arilo sustituido y/o un heteroarilo sustituido incluye un cicloalquilo, un heterociclilo, un arilo y/o un heteroarilo que tiene un sustituyente en el átomo de anillo al que el cicloalquilo, heterociclilo, arilo y/o heteroarilo está unido al resto del compuesto. Por ejemplo, en la siguiente fracción, el ciclopropilo está sustituido por un grupo metilo:

25



30 **[0058]** Las divulgaciones descritas de forma ilustrativa en el presente documento pueden practicarse adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, no divulgados específicamente en el presente documento. Así, por ejemplo, los términos "que comprenda", "que incluya", "que contenga", etc. deben interpretarse de forma amplia y sin limitaciones. Además, los términos y expresiones empleados aquí se han utilizado como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención en el uso de tales términos y expresiones de excluir cualquier equivalente de las características mostradas y descritas o partes de las mismas, pero se reconoce que varias modificaciones son posibles dentro del alcance de la divulgación reivindicada.

40 **[0059]** Los compuestos de la presente divulgación pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. Los compuestos de la presente divulgación pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En caso de que los compuestos de la presente divulgación contengan uno o más grupos ácidos o básicos, la divulgación también comprende sus correspondientes sales farmacéutica o toxicológicamente aceptables, en particular sus sales farmacéuticamente utilizables. Así, los compuestos de la presente divulgación que contienen grupos ácidos pueden estar presentes en estos grupos y pueden utilizarse según la divulgación, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio. Ejemplos más precisos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoníaco o aminas orgánicas como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina, aminoácidos u otras bases conocidas por los expertos en la materia. Los compuestos de la presente divulgación que contienen uno o más grupos básicos, es decir, grupos que pueden protonarse, pueden estar presentes y pueden utilizarse según la divulgación en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalendisulfónicos, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico y otros ácidos conocidos por los expertos en la materia.

60 **[0060]** Si los compuestos de la presente divulgación contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la divulgación también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betainas (zwitteriones). Las sales respectivas pueden obtenerse por métodos habituales conocidos por el experto en la materia como, por ejemplo, poniéndolas en contacto con un ácido o una base orgánicos o inorgánicos en un disolvente o dispersante, o por intercambio aniónico o catiónico con otras sales.

65

**[0061]** La presente divulgación también incluye todas las sales de los compuestos de la presente divulgación que, debido

5 a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos, pero que pueden utilizarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos y las bases útiles para reaccionar con un compuesto subyacente y formar sales farmacéuticamente aceptables (sales de adición de ácido o de adición de base, respectivamente) son conocidos por los expertos en la materia. Del mismo modo, los métodos de preparación de sales farmacéuticamente aceptables a partir de un compuesto subyacente (previa divulgación) son conocidos por los expertos en la materia y se divulgan, por ejemplo, en Berge, at al. Journal of Pharmaceutical Science, enero de 1977, vol. 66, nº 1, y otras fuentes.

10 **[0062]** Además, los compuestos aquí divulgados pueden estar sujetos a tautomerismo. Cuando puede producirse tautomerismo, por *ejemplo*, tautomerismo ceto-enol, de los compuestos o sus profármacos, las formas individuales, como, por *ejemplo*, la forma ceto y enol, están cada una dentro del alcance de la divulgación, así como sus mezclas en cualquier proporción. Lo mismo se aplica a los estereoisómeros, como p. ej., enantiómeros, isómeros cis/trans, diastereómeros, conformadores y similares.

15 **[0063]** El término "grupo protector" se refiere a una fracción de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su conjunto. Los grupos protectores químicos y las estrategias de protección/desprotección son bien conocidos en la técnica. Véase, p. ej., Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Los grupos protectores se utilizan a menudo para enmascarar la reactividad de ciertos grupos funcionales, para ayudar en la eficiencia de las reacciones químicas deseadas, p. ej., haciendo y rompiendo enlaces químicos de una manera ordenada y planificada. El término "desprotección" se refiere a la eliminación del grupo protector.

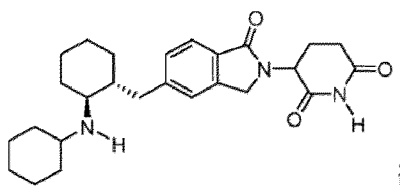
20 **[0064]** Se apreciará por el experto que cuando las listas de sustituyentes alternativos incluyen miembros que, debido a sus requisitos de valencia u otras razones, no pueden utilizarse para sustituir a un grupo particular, la lista está destinada a ser leída con el conocimiento del experto para incluir sólo aquellos miembros de la lista que son adecuados para sustituir al grupo particular.

25 **[0065]** Además, los compuestos de la presente divulgación pueden estar presentes en forma de solvatos, como los que incluyen como solvato agua, o solvatos farmacéuticamente aceptables, como alcoholes, en particular etanol. Un "solvato" se forma por la interacción de un disolvente y un compuesto.

30 **[0066]** En ciertas realizaciones, se proporcionan isómeros ópticos, racematos u otras mezclas de los mismos (p. ej., mezclas escalémicas) de los compuestos aquí descritos o una sal farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos. Si se desea, los isómeros pueden separarse por métodos bien conocidos en la técnica, p. ej., mediante cromatografía líquida. En esas situaciones, el enantiómero o diastereómero único, es decir, la forma ópticamente activa, puede obtenerse por síntesis asimétrica o por resolución. La resolución puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante métodos convencionales como la cristalización en presencia de un agente de resolución, o la cromatografía, utilizando, por ejemplo, una columna quiral de cromatografía líquida de alta presión (HPLC).

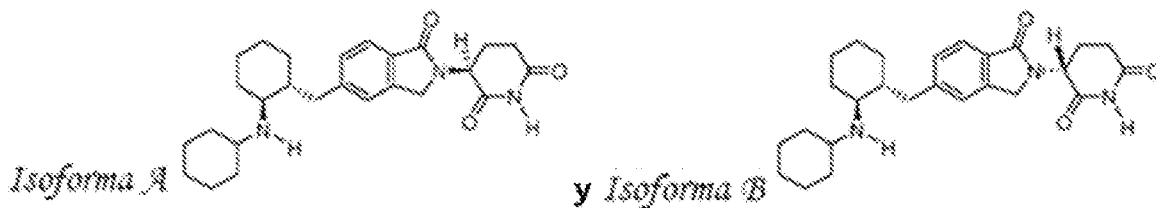
35 **[0067]** Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero con estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos, e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí. Los "diastereómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. A menos que se indique lo contrario, la descripción se refiere tanto a los estereoisómeros individuales como a las mezclas. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de los estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, el capítulo 4 de Advanced Organic Chemistry, 4ª ed., J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 1992).

40 **[0068]** Los compuestos aquí divulgados y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden, en algunas realizaciones, incluir un centro asimétrico y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. Algunas realizaciones incluyen todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas, escalémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- pueden prepararse utilizando sintrones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral. Cuando los compuestos aquí descritos contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto *E* como *Z*. Asimismo, se pretende incluir todas las formas tautoméricas. Cuando los compuestos se representan en su forma quiral, se entiende que la realización abarca, pero no se limita a, la forma específica enriquecida diastereoméricamente o enantioméricamente. Cuando no se especifica la quiralidad pero está presente, se entiende que la realización se dirige a la forma específica enriquecida diastereoméricamente o enantioméricamente; o a una mezcla racémica o escalémica de dicho(s) compuesto(s). Como se utiliza aquí, "mezcla escalémica" es una mezcla de estereoisómeros en una proporción distinta de 1:1. Por ejemplo, en algunas realizaciones un compuesto



i

se entiende la forma específica enriquecida diastereoméricamente o enantioméricamente; o una mezcla racémica o escalémica de



[0069] Las composiciones proporcionadas en el presente documento que incluyen un compuesto descrito en el presente documento o sales farmacéuticamente aceptables, un isómero o una mezcla de los mismos pueden incluir mezclas racémicas, o mezclas que contienen un exceso enantiomérico de un enantiómero o diastereómeros simples o mezclas diastereoméricas. Todas las formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en el presente documento como si todas y cada una de las formas isoméricas se enumeraran específica e individualmente.

[0070] Cualquier fórmula o estructura que se indique en el presente documento, también pretende representar formas no etiquetadas, así como formas isotópicamente etiquetadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica seleccionada o un número másico. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero no limitados a  $^2\text{H}$  (deuterio, D),  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ , y  $^{125}\text{I}$ . Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación, por ejemplo aquellos a los que se incorporan isótopos radiactivos como  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y  $^{14}\text{C}$ . Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o formación de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT), incluidos los ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente divulgación y sus profármacos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente marcado.

[0071] La divulgación también incluye "análogos deuterados" de los compuestos aquí divulgados, en los que de 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono se sustituyen por deuterio, siendo n el número de hidrógenos en la molécula. Dichos compuestos pueden presentar una mayor resistencia al metabolismo y, por tanto, ser útiles para aumentar la semivida de cualquier compuesto de Fórmula I cuando se administra a un mamífero, p. ej., un ser humano. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos son sintetizados por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando empezando materiales en qué uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

[0072] Los compuestos terapéuticos de la divulgación marcados con deuterio o sustituidos pueden tener propiedades DMPK (metabolismo de fármacos y farmacocinética) beneficiosas, relacionadas con la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución por isótopos más pesados, como el deuterio, puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas derivadas de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo*, menores necesidades de administración y/o una mejora del índice terapéutico. Un compuesto marcado con  $^{18}\text{F}$  puede ser útil para estudios PET o SPECT.

[0073] La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente el deuterio, puede definirse por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular se entiende que representa cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. En consecuencia, en los compuestos de esta divulgación cualquier átomo específicamente designado como deuterio (D) se entiende que representa al deuterio.

[0074] Además, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente divulgación, o un compuesto profármaco del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

5 [0075] Por "composición farmacéutica" se entiende uno o más principios activos y uno o más principios inertes que constituyen el soporte, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más de los principios, o de la disociación de uno o más de los principios, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los principios. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden abarcar cualquier composición hecha mezclando al menos un compuesto de la presente divulgación y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 [0076] Como se usa aquí, "portador farmacéuticamente aceptable" incluye excipientes o agentes tales como disolventes, diluyentes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares que no son deletéreos para el compuesto divulgado o el uso del mismo. El uso de tales portadores y agentes para preparar composiciones de sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica (véase, *p. ej.*, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3ª Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

15 [0077] "IC<sub>50</sub>" o "EC<sub>50</sub>" se refiere a la concentración inhibitoria necesaria para alcanzar el 50% del efecto máximo deseado. En muchos casos aquí el máximo efecto deseado es la degradación de la proteína IKZF2. Este término se obtiene utilizando un ensayo de degradación de proteínas *in vitro*, como un ensayo de marcado de proteínas HiBiT, que evalúa la degradación dependiente de la concentración de la proteína IKZF2. "D<sub>max</sub>" se refiere a la degradación máxima de la proteína (*p. ej.*, la proteína IKZF2 o IKZF1) a la concentración más alta de compuesto probada en el ensayo.

20 [0078] "Tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos los resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes: a) inhibición de la enfermedad o afección (*p. ej.*, disminución de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección, y/o disminución de la extensión de la enfermedad o afección); b) ralentización o detención del desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o afección (*p. ej.*, estabilizar la enfermedad o afección, prevenir o retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección, y/o prevenir o retrasar la propagación (*p. ej.*, metástasis) de la enfermedad o afección); y/o c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos (*p. ej.*, mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar la remisión parcial o total de la enfermedad o afección, potenciar el efecto de otro medicamento, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia). En algunas realizaciones, el término "tratamiento" o "tratar" significa administrar un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de Fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) con el fin de: (i) retrasar la aparición de una enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen o retrasar el desarrollo de la misma; (ii) inhibir la enfermedad, es decir, detener el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o (iii) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos o la gravedad de los mismos.

25 [0079] Por "prevención" o "prevenir" se entiende cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que haga que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad o afección. En algunas realizaciones, los compuestos pueden administrarse a un sujeto (incluido un ser humano) que esté en riesgo o tenga antecedentes familiares de la enfermedad o afección.

30 [0080] Tal como se utiliza en el presente documento, una "enfermedad o afección asociada a IKZF" (*p. ej.*, enfermedad o afección asociada a IKZF2 o IKZF4) significa que una reducción de los niveles de proteína IKZF (*p. ej.*, niveles de proteína IKZF2 o IKZF4) puede mejorar la enfermedad o el trastorno. En algunas realizaciones, en una enfermedad o afección asociada a IKZF, la degradación de la proteína IKZF2 puede mejorar la enfermedad o el trastorno. En algunas realizaciones, en una enfermedad o afección asociada a IKZF, la degradación de la proteína IKZF2 y de una o más proteínas IKZF adicionales (*p. ej.*, la proteína IKZF4) puede mejorar la enfermedad o el trastorno. En algunas realizaciones, en una enfermedad o afección asociada a IKZF, la degradación de la proteína IKZF4 puede mejorar la enfermedad o el trastorno.

35 [0081] "Sujeto" se refiere a un animal, como un mamífero (incluido un humano), que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos aquí descritos pueden ser útiles en terapia humana, y/o aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En algunas formas de realización, el sujeto es un ser humano.

40 [0082] El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" de un compuesto descrito en el presente documento o una sal, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, profármaco, o análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un sujeto, para proporcionar un beneficio terapéutico como la mejora de los síntomas o la ralentización de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad o afección que responda a los degradadores de IKZF2. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar en función del sujeto y de la enfermedad o afección que se trate, del peso y la edad del sujeto, de la gravedad de la enfermedad o afección y de la forma de administración, que puede determinar fácilmente un experto en la técnica.

45 [0083] Tal como se utiliza en el presente documento, un "degradador" o "degradador de proteínas" se refiere a cualquier

agente capaz de unirse a una proteína e inducir su degradación. En general, se cree que los degradadores de proteínas inducen la degradación selectiva de proteínas mediante el reclutamiento de la maquinaria celular de ubiquitinilación y degradación proteasómica de proteínas. Por ejemplo, tal como se utiliza en el presente documento, un "degradador de IKZF2" o "degradador de la proteína IKZF2" se refiere a cualquier agente capaz de unirse a la proteína IKZF2 e inducir su degradación. En algunas realizaciones, el degradador de IKZF2 es selectivo para IKZF2. En algunas realizaciones, el degradador de IKZF2 puede inducir la degradación de la proteína IKZF2 y de una o más proteínas IKZF2 adicionales (*p. ej.*, IKZF1 o IKZF4).

**[0084]** IKZF2, también conocido como Helios, es un factor de transcripción de dedo de zinc de la familia IKAROS que comúnmente se cree que es necesario para mantener un fenotipo estable de células Treg, especialmente en microambientes tumorales inflamatorios. En los seres humanos, la proteína IKZF2 o Helios está codificada por el gen IKZF2. Secuencias de referencia ejemplares para IKZF2 (ID Gen NCBI: 22807 (humano); 22779 (ratón)) incluyen las secuencias de referencia del NCBI NP\_001072994 (proteína humana), NP\_035900 (proteína de ratón), NM\_001079526 (ARNm humano) y NM\_0011770 (ARNm de ratón). Los miembros de la familia relacionados incluyen IKZF1 (Ikaros; ID Gen NCBI: 10320 (humano); 22778 (ratón)) e IKZF4 (Eos; ID Gen NCBI: 64375 (humano); 22781 (ratón)). La actividad de un degradador de IKZF (*p. ej.*, IKZF2) puede medirse por métodos conocidos en la técnica, como los descritos y citados en Wang et al., 2021 Nature Chemical Biology 17, 711-717. En algunas realizaciones, la degradación de la proteína IKZF se mide utilizando un ensayo de marcado de proteínas HiBiT, como el sistema de detección extracelular Nano Glo® HiBiT (Promega).

**[0085]** La proteína 4 tipo Spalt (SALL4) es un miembro de la familia tipo Spalt (SALL) de factores de transcripción de dedos de zinc. En humanos, la proteína SALL4 está codificada por el gen SALL4 (ID Gen NCBI: 57167). La biología de SALL4 se describe, *p. ej.*, en Donovan et al., 2018 eLife 7:e38430 y Matyskiela et al. 2020 Nat Struct Mol Biol 27, 319-322. La actividad de degradación de SALL4 puede medirse por cualquier método conocido en la técnica. En algunas realizaciones, la degradación de la proteína SALL4 se mide utilizando un ensayo de marcado de proteínas HiBiT, como el sistema de detección extracelular Nano Glo® HiBiT (Promega).

## Lista de abreviaturas y Acrónimos

Abreviatura	Significado
°C	grados Celsius
Ac	acetato
AcOH	ácido acético
Boc	terc-butoxicarbonilo
CBz	benzoxicarbonilo
D	doblete
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
D <sub>2</sub>	doblete de dobleses
DIPEA	N,N'-diisopropiletilamina
DMA	N,N-dimetilacetamida
DME	1,2-dimetoxietano
DMEDA	1,2-dimetiletildiamina
DMF	Dimetilformamida
DMP	Periodinano de Dess-Martin
DMSO	Dimetilsulfóxido
Dibpy	4,4'-di-terc-butil-2,2'-bipiridilo
Équiv o eq.	equivalentes
ES/MS	espectrometría de masa por aspersión electrónica
Et	etilo
EtOH	etanol
g	gramo
glyme	1,2-dimetoxietano
<sup>1</sup> H NMR	resonancia magnética nuclear de protones
h o hr	hora
HATU	hexafluorofosfato de 3-ácido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridino
HEK293	células de riñón embrionario humano 293
IKZF	dedo de zinc de la familia Ikaros
IPA	isopropanol
$\text{K}[(\text{dF}(\text{CF}_3)_2\text{ppy})_2\text{dibpy}]\text{PF}_6$	hexafluorofosfato de [4,4'-bis(1,1-dimetiletil)-2,2'-bipiridina-N1,N1']bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorometil)-2-piridilol-N]fenil-C]indio(III)
LC-MS	cromatografía de líquido/espectrometría de masa

(continua)

5	LED	diodo emisor de luz
	M	molar
	m	milí
	m/z	relación masa a carga
10	M+	pico de masa
	M+H	pico de masa más hidrógeno
	Me	metilo
15	MeCN o ACN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	mg	miligramo
	MHz	megahertz
20	ml	mililitro
	mol	molar
	Ms	metanosulfonio
	MTBE	Éter de terc-butilo de metilo
25	MW o $\mu W$	microwatts
	NaBH <sub>4</sub> CN	Cianoborohidruro de sodio
	nM	nanomolar
30	NMM	N-metilmorfolina
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0)
	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
35	Pg	grupo protector
	Ph	fenilo
	POC	porcentajes de control
40	T.a.	temperatura ambiente
	RP-HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento de fase inversa
	s	singlete
	SEM	2-(trimetilsilil)etoximetilo
45	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	STAB	triacetoxiborohidruro de sodio
	t	triplete
	tBu	terc-butilo
50	tBuXPhos Pd G3	[(2-di-terc-butilfosfina-2',4',6'-trisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(0) metanosulfonato
	Tf	trifluorometanosulfonato
	TFA	ácido trifluoroacético
55	TFE	trifluoroetano
	THF	tetrahidrofurano
	TMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidina
60	TMS	trimetilsililo

60

65

(continua)

5

Ts	tosuenosulfonato
XantPhos	(9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-dil)bis(difenilfosfano)
δ	partes por millón en referencia al pico de solventes residuales
μs	microsilitro
μmol	micromol

10

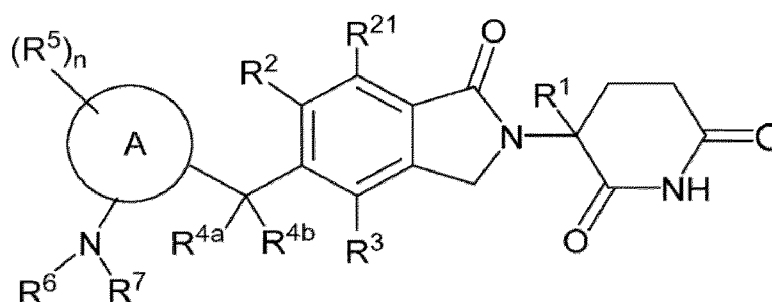
**Compuestos**

15

[0086] En un aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I),

20

25



30

(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

35

R<sup>1</sup> es -H;

R<sup>2</sup> es -H, -F, o -Cl;

R<sup>21</sup> es -H, -F, o -Cl;

40

R<sup>3</sup> es -H, -F o -Cl;

R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son cada uno independientemente -H, halógeno, -OH, o alquilo C<sub>1-6</sub>;

45

El anillo A es un cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o un heterociclilo;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

50

cada R<sup>5</sup> es independientemente halógeno, =O, =CH<sub>2</sub>, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, -O-(R<sup>51</sup>), o -N(R<sup>51</sup>)(R<sup>52</sup>);

donde cada =CH<sub>2</sub>, alquilo, alqueno, cicloalquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, arilo o heteroarilo de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R<sup>5a</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

55

cada R<sup>5a</sup> es independientemente halógeno, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, u -O(R<sup>51</sup>);

donde cada R<sup>51</sup> y R<sup>52</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo;

60

R<sup>6</sup> es -H, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -S(O)(NR<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)R<sup>1c</sup>, -S(O)R<sup>1c</sup>, o -C(O)OR<sup>1d</sup>;

donde el alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de R<sup>6</sup> está cada uno opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

65

R<sup>7</sup> es -H, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)N(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>),



NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)O(alquilo C<sub>1-9</sub>), -NHC(O)O(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -NHC(O)O(alquino C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)O(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -NHC(O)O(heterociclilo), -NHC(O)O(arilo), -NHC(O)O(heteroarilo), -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1-9</sub>), S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-9</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(heterociclilo), -S(O)<sub>2</sub>(arilo), -S(O)<sub>2</sub>(heteroarilo), -S(O)(NH)(alquilo C<sub>1-9</sub>), -S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-9</sub>), o -S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, y R<sup>3c</sup> es independientemente -H, alquilo C<sub>1-9</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-15</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo, donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de cada R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1b</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

en el que cada arilo del compuesto de Fórmula (I), a menos que se especifique lo contrario, es un arilo C<sub>6-10</sub>;

en el que cada heteroarilo del compuesto de Fórmula (I), a menos que se especifique lo contrario, es un heteroarilo de 5 a 12 miembros con uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos independiente de N, O o S;

en el que cada heterociclilo del compuesto de Fórmula (I), salvo que se especifique lo contrario, es un heterociclilo de 3 a 20 miembros con uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos independiente de N, O o S.

**[0087]** En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

R<sup>1</sup> es -H;

R<sup>2</sup> es -H, -F, o -Cl;

R<sup>21</sup> es -H;

R<sup>3</sup> es -H, -F o -Cl;

R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son cada uno independientemente -H, halógeno, -OH, o alquilo C<sub>1-6</sub>;

El anillo A es un cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o un heterociclilo;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada R<sup>5</sup> es independientemente halógeno, =O, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, -O-(R<sup>51</sup>), o -N(R<sup>51</sup>)(R<sup>52</sup>);

donde cada alquilo, cicloalquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, arilo o heteroarilo de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R<sup>5a</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

cada R<sup>5a</sup> es independientemente halógeno, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, u -O(R<sup>51</sup>);

donde cada R<sup>51</sup> y R<sup>52</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo;

R<sup>6</sup> es -H, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -S(O)(NR<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)R<sup>1c</sup>, -S(O<sub>2</sub>)R<sup>1c</sup>, o -C(O)OR<sup>1d</sup>,

donde el alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de R<sup>6</sup> está cada uno opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

R<sup>7</sup> es -H, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)N(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>), -S(O)(NR<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>), -C(O)R<sup>2c</sup>, S(O<sub>2</sub>)R<sup>2c</sup>, o -C(O)OR<sup>2d</sup>,

donde el alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de R<sup>7</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes; o

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>3</sup>, que pueden ser iguales o diferentes; en el que el heterociclilo formado por R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es un heterociclilo de 3 a 20 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos adicionales, cada uno de ellos independientemente N, O o S;

cada  $Z^1$ ,  $Z^2$ , o  $Z^3$  es independientemente deuterio, alquilo  $C_{1-9}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi alquilo  $C_{2-6}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ , alquinoilo  $C_{2-6}$ , halógeno, cicloalquilo  $C_{3-15}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo, =O, imino, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, -O-R<sup>3a</sup>, -C(O)-R<sup>3a</sup>, -C(O)O-R<sup>3a</sup>, -C(O)-N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>(R<sup>3b</sup>)<sup>+</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)-R<sup>3b</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)O-R<sup>3b</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)N(R<sup>3b</sup>)(R<sup>3c</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>3b</sup>), -NR<sup>3a</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3b</sup>)(R<sup>3c</sup>), -NR<sup>3a</sup>S(O)<sub>2</sub>O(R<sup>3b</sup>), -OC(O)R<sup>3a</sup>, -OC(O)OR<sup>3a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -S-R<sup>3a</sup>, -S(O)R<sup>3a</sup>, -S(O)(NH)R<sup>3a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -S(O)(NR<sup>3a</sup>)R<sup>3b</sup>, -S(O)(NR<sup>3a</sup>)N(R<sup>3b</sup>)(R<sup>3c</sup>), -SF<sub>5</sub>, o -Si(R<sup>3a</sup>)<sub>3</sub>;

donde el alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de cada  $Z^1$ ,  $Z^2$ , o  $Z^3$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^{1a}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

cada  $Z^{1a}$  es independientemente deuterio, alquilo  $C_{1-9}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxi alquilo  $C_{2-6}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ , alquinoilo  $C_{2-6}$ , halógeno, cicloalquilo  $C_{3-15}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo, =O, -NO<sub>2</sub>, -CN, -N<sub>3</sub>, -O-R<sup>3a</sup>, -C(O)R<sup>3a</sup>, -C(O)O-R<sup>3a</sup>, -C(O)N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>(R<sup>3b</sup>)<sup>+</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)R<sup>3b</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)O(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)C(O)N(R<sup>3b</sup>)(R<sup>3c</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>3b</sup>)(R<sup>3c</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)S(O)<sub>2</sub>O(R<sup>3b</sup>), -OC(O)R<sup>3a</sup>, -OC(O)OR<sup>3a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -S-R<sup>3a</sup>, -S(O)R<sup>3a</sup>, -S(O)(NH)R<sup>3a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -S(O)(NR<sup>3a</sup>)R<sup>3b</sup>, o -Si(R<sup>3a</sup>)<sub>3</sub>;

donde el alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de  $Z^{1a}$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^{1b}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

cada  $Z^{1b}$  es independientemente alquilo  $C_{1-9}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ , alquinoilo  $C_{2-6}$ , halógeno, cicloalquilo  $C_{3-15}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo, oxo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SH, -O(alquilo  $C_{1-9}$ ), -O(haloalquilo  $C_{1-8}$ ), -O(alquenoilo  $C_{2-6}$ ), -O(alquinoilo  $C_{2-6}$ ), -O(cicloalquilo  $C_{3-15}$ ), -O(heterociclilo), -O(arilo  $C_{6-10}$ ), -O(heteroarilo), -NH(alquilo  $C_{1-9}$ ), -NH(haloalquilo  $C_{1-8}$ ), -NH(alquenoilo  $C_{2-6}$ ), -NH(alquinoilo  $C_{2-6}$ ), -NH(cicloalquilo  $C_{3-15}$ ), -NH(heterociclilo), -NH(arilo  $C_{6-10}$ ), -NH(heteroarilo), -N(alquilo  $C_{1-9}$ )<sub>2</sub>, -N(haloalquilo  $C_{1-8}$ )<sub>2</sub>, -N(alquenoilo  $C_{2-6}$ )<sub>2</sub>, -N(alquinoilo  $C_{2-6}$ )<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo  $C_{3-15}$ )<sub>2</sub>, -N(heterociclilo)<sub>2</sub>, -N(arilo  $C_{6-10}$ )<sub>2</sub>, -N(heteroarilo)<sub>2</sub>, -N(alquilo  $C_{1-9}$ )(haloalquilo  $C_{1-8}$ ), -N(alquilo  $C_{1-9}$ )(alquenoilo  $C_{2-6}$ ), -N(alquilo  $C_{1-9}$ )(alquinoilo  $C_{2-6}$ ), -N(alquilo  $C_{1-9}$ )(cicloalquilo  $C_{3-15}$ ), -N(alquilo  $C_{1-9}$ )(heterociclilo), -N(alquilo  $C_{1-9}$ )(arilo  $C_{6-10}$ ), -N(alquilo  $C_{1-9}$ )(heteroarilo), -C(O)(alquilo  $C_{1-9}$ ), -C(O)(haloalquilo  $C_{1-8}$ ), -C(O)(alquenoilo  $C_{2-6}$ ), -C(O)(alquinoilo  $C_{2-6}$ ), -C(O)(cicloalquilo  $C_{3-15}$ ), -C(O)(heterociclilo), -C(O)(arilo  $C_{6-10}$ ), -C(O)(heteroarilo), -C(O)O(alquilo  $C_{1-9}$ ), -C(O)O(haloalquilo  $C_{1-8}$ ), -C(O)O(alquenoilo  $C_{2-6}$ ), -C(O)O(alquinoilo  $C_{2-6}$ ), -C(O)O(cicloalquilo  $C_{3-15}$ ), -C(O)O(heterociclilo), -C(O)O(arilo  $C_{6-10}$ ), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo  $C_{1-9}$ ), -C(O)NH(haloalquilo  $C_{1-8}$ ), -C(O)NH(alquenoilo  $C_{2-6}$ ), -C(O)NH(alquinoilo  $C_{2-6}$ ), -C(O)NH(cicloalquilo  $C_{3-15}$ ), -C(O)NH(heterociclilo), -C(O)NH(arilo  $C_{6-10}$ ), -C(O)NH(heteroarilo), -C(O)N(alquilo  $C_{1-9}$ )<sub>2</sub>, -C(O)N(haloalquilo  $C_{1-8}$ )<sub>2</sub>, -C(O)N(alquenoilo  $C_{2-6}$ )<sub>2</sub>, -C(O)N(alquinoilo  $C_{2-6}$ )<sub>2</sub>, -C(O)N(cicloalquilo  $C_{3-15}$ )<sub>2</sub>, -C(O)N(heterociclilo)<sub>2</sub>, -C(O)N(arilo  $C_{6-10}$ )<sub>2</sub>, -C(O)N(heteroarilo)<sub>2</sub>, -NHC(O)(alquilo  $C_{1-9}$ ), -NHC(O)(haloalquilo  $C_{1-8}$ ), -NHC(O)(alquenoilo  $C_{2-6}$ ), -NHC(O)(alquinoilo  $C_{2-6}$ ), -NHC(O)(cicloalquilo  $C_{3-15}$ ), -NHC(O)(heterociclilo), -NHC(O)(arilo  $C_{6-10}$ ), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)O(alquilo  $C_{1-9}$ ), -NHC(O)O(haloalquilo  $C_{1-8}$ ), -NHC(O)O(alquenoilo  $C_{2-6}$ ), -NHC(O)O(alquinoilo  $C_{2-6}$ ), -NHC(O)O(cicloalquilo  $C_{3-15}$ ), -NHC(O)O(heterociclilo), -NHC(O)O(arilo  $C_{6-10}$ ), -NHC(O)O(heteroarilo), -NHC(O)NH(alquilo  $C_{1-9}$ ), -NHC(O)NH(haloalquilo  $C_{1-8}$ ), -NHC(O)NH(alquenoilo  $C_{2-6}$ ), -NHC(O)NH(alquinoilo  $C_{2-6}$ ), -NHC(O)NH(cicloalquilo  $C_{3-15}$ ), -NHC(O)NH(heterociclilo), -NHC(O)NH(arilo  $C_{6-10}$ ), -NHC(O)NH(heteroarilo), -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHS(O)(alquilo  $C_{1-9}$ ), -N(alquilo  $C_{1-9}$ )(S(O)(alquilo  $C_{1-9}$ )), -S( $C_{1-9}$  alquilo), -S(haloalquilo  $C_{1-8}$ ), -S(alquenoilo  $C_{2-6}$ ), -S(alquinoilo  $C_{2-6}$ ), -S(cicloalquilo  $C_{3-15}$ ), -S(heterociclilo), -S(arilo  $C_{6-10}$ ), -S(heteroarilo), -S(O)N(alquilo  $C_{1-9}$ )<sub>2</sub>, -S(O)(alquilo  $C_{1-9}$ ), -S(O)(haloalquilo  $C_{1-8}$ ), -S(O)(alquenoilo  $C_{2-6}$ ), -S(O)(alquinoilo  $C_{2-6}$ ), -S(O)(cicloalquilo  $C_{3-15}$ ), -S(O)(heterociclilo), -S(O)(arilo  $C_{6-10}$ ), -S(O)(heteroarilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo  $C_{1-9}$ ), -S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo  $C_{1-8}$ ), -S(O)<sub>2</sub>(alquenoilo  $C_{2-6}$ ), -S(O)<sub>2</sub>(alquinoilo  $C_{2-6}$ ), -S(O)<sub>2</sub>(cicloalquilo  $C_{3-15}$ ), -S(O)<sub>2</sub>(heterociclilo), -S(O)<sub>2</sub>(arilo  $C_{6-10}$ ), -S(O)<sub>2</sub>(heteroarilo), -S(O)(NH)(alquilo  $C_{1-9}$ ), -S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo  $C_{1-9}$ ), o -S(O)<sub>2</sub>N(alquilo  $C_{1-9}$ )<sub>2</sub>;

donde el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de  $Z^{1b}$  está opcionalmente sustituido con uno a tres alquilo  $C_{1-9}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O(alquilo  $C_{1-9}$ ), -O(haloalquilo  $C_{1-8}$ ), -O(cicloalquilo  $C_{3-15}$ ), -O(heterociclilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), -NH(alquilo  $C_{1-9}$ ), -NH( $C_{1-8}$  haloalquilo), -NH(cicloalquilo  $C_{3-15}$ ), -NH(heterociclilo), -NH(arilo), -NH(heteroarilo), -N(alquilo  $C_{1-9}$ )<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo  $C_{3-15}$ )<sub>2</sub>, -NHC(O)(haloalquilo  $C_{1-8}$ ), -NHC(O)(cicloalquilo  $C_{3-15}$ ), -NHC(O)(heterociclilo), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)O(alquilo  $C_{1-9}$ ), -NHC(O)O(haloalquilo  $C_{1-8}$ ), -NHC(O)O(alquenoilo  $C_{2-6}$ ), -NHC(O)O(cicloalquilo  $C_{3-15}$ ), -NHC(O)O(heterociclilo), -NHC(O)O(arilo), -NHC(O)O(heteroarilo), -NHC(O)NH(alquilo  $C_{1-9}$ ), S(O)<sub>2</sub>(alquilo  $C_{1-9}$ ), -S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo  $C_{1-8}$ ), -S(O)<sub>2</sub>(cicloalquilo  $C_{3-15}$ ), -S(O)<sub>2</sub>(heterociclilo), -S(O)<sub>2</sub>(arilo), -S(O)<sub>2</sub>(heteroarilo), -S(O)(NH)(alquilo  $C_{1-9}$ ), -S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo  $C_{1-9}$ ), o -S(O)<sub>2</sub>N(alquilo  $C_{1-9}$ )<sub>2</sub>;

cada  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ , y  $R^{3c}$  es independientemente -H, alquilo  $C_{1-9}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ , alquinoilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-15}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$  o heteroarilo, donde el alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de cada  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  y  $R^{3c}$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^{1b}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

en el que cada arilo del compuesto de Fórmula (I), a menos que se especifique lo contrario, es un arilo C<sub>6-10</sub>;

5 en el que cada heteroarilo del compuesto de Fórmula (I), a menos que se especifique lo contrario, es un heteroarilo de 5 a 12 miembros con uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos independiente de N, O o S;

10 en el que cada heterociclilo del compuesto de Fórmula (I), salvo que se especifique lo contrario, es un heterociclilo de 3 a 20 miembros con uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos independiente de N, O o S.

**[0088]** En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

15 R<sup>1</sup> es -H;

R<sup>2</sup> es -H, -F, o -Cl;

20 R<sup>3</sup> es -H, -F o -Cl;

R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son cada uno independientemente -H, halógeno, -OH, o alquilo C<sub>1-6</sub>;

El anillo A es un cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o un heterociclilo;

25 n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada R<sup>5</sup> es independientemente halógeno, =O, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, -O-(R<sup>51</sup>), or -N(R<sup>51</sup>)(R<sup>52</sup>);

30 donde cada alquilo, cicloalquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, arilo o heteroarilo de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R<sup>5a</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

cada R<sup>5a</sup> es independientemente halógeno, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, u -O(R<sup>51</sup>);

35 donde cada R<sup>51</sup> y R<sup>52</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo;

40 R<sup>6</sup> es -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -S(O)(NR<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)R<sup>1c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1c</sup>, o -C(O)OR<sup>1d</sup>,

donde el alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de R<sup>6</sup> está cada uno opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

45 R<sup>7</sup> es -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, -C(O)N(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>), -S(O)(NR<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>), -C(O)R<sup>2c</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>2c</sup>, o -C(O)OR<sup>2d</sup>,

donde el alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de R<sup>7</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes; o

50 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>3</sup>, que pueden ser iguales o diferentes; en el que el heterociclilo formado por R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es un heterociclilo de 3 a 20 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos adicionales, cada uno de ellos independientemente N, O o S;

55 cada Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, o Z<sup>3</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-9</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxialquilo C<sub>2-6</sub>, alquenoilo C<sub>2-6</sub>, alquinoilo C<sub>2-6</sub>, halógeno, cicloalquilo C<sub>3-15</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, =O, imino, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, -O-R<sup>3a</sup>, -C(O)-R<sup>3a</sup>, -C(O)O-R<sup>3a</sup>, -C(O)-N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>(R<sup>3b</sup>)<sup>+</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)-R<sup>3b</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)O-R<sup>3b</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)N(R<sup>3b</sup>)(R<sup>3c</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>3b</sup>), -NR<sup>3a</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3b</sup>)(R<sup>3c</sup>), -NR<sup>3a</sup>S(O)<sub>2</sub>O(R<sup>3b</sup>), -OC(O)R<sup>3a</sup>, -OC(O)OR<sup>3a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -S-R<sup>3a</sup>, -S(O)R<sup>3a</sup>, -S(O)(NH)R<sup>3a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -S(O)(NR<sup>3a</sup>)R<sup>3b</sup>, -S(O)(NR<sup>3a</sup>)N(R<sup>3b</sup>)(R<sup>3c</sup>), -SF<sub>5</sub>, o -Si(R<sup>3a</sup>)<sub>3</sub>;

60 donde el alquilo, haloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de cada Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, o Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1a</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

65 cada Z<sup>1a</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-9</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxialquilo

C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, halógeno, cicloalquilo C<sub>3-15</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, =O, -NO<sub>2</sub>, -CN, -N<sub>3</sub>, -O-R<sup>3a</sup>, -C(O)R<sup>3a</sup>, -C(O)O-R<sup>3a</sup>, -C(O)N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>(R<sup>3b</sup>)<sup>+</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)-C(O)R<sup>3b</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)O(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)C(O)N(R<sup>3b</sup>)(R<sup>3c</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>3b</sup>)(R<sup>3c</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)S(O)<sub>2</sub>O(R<sup>3b</sup>), -OC(O)R<sup>3a</sup>, -OC(O)OR<sup>3a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -S-R<sup>3a</sup>, -S(O)R<sup>3a</sup>, -S(O)(NH)R<sup>3a</sup>, =S(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -S(O)(NR<sup>3a</sup>)R<sup>3b</sup>, o -Si(R<sup>3a</sup>)<sub>3</sub>;

donde el alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de Z<sup>1a</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1b</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

cada Z<sup>1b</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-9</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, halógeno, cicloalquilo C<sub>3-15</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, oxo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SH, -O(alquilo C<sub>1-9</sub>), -O(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -O(alqueno C<sub>2-6</sub>), -O(alquino C<sub>2-6</sub>), -O(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -O(heterociclilo), -O(arilo C<sub>6-10</sub>), -O(heteroarilo), -NH(alquilo C<sub>1-9</sub>), -NH(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -NH(alqueno C<sub>2-6</sub>), -NH(alquino C<sub>2-6</sub>), -NH(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -NH(heterociclilo), -NH(arilo C<sub>6-10</sub>), -NH(heteroarilo), -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>, -N(haloalquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, -N(alqueno C<sub>2-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquino C<sub>2-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>)<sub>2</sub>, -N(heterociclilo)<sub>2</sub>, -N(arilo C<sub>6-10</sub>)<sub>2</sub>, -N(heteroarilo)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)(alqueno C<sub>2-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)(alquino C<sub>2-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)(heterociclilo), -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)(arilo C<sub>6-10</sub>), -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)(heteroarilo), -C(O)(alquilo C<sub>1-9</sub>), -C(O)(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -C(O)(alqueno C<sub>2-6</sub>), -C(O)(alquino C<sub>2-6</sub>), -C(O)(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -C(O)(heterociclilo), -C(O)(arilo C<sub>6-10</sub>), -C(O)(heteroarilo), -C(O)O(alquilo C<sub>1-9</sub>), -C(O)O(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -C(O)O(alqueno C<sub>2-6</sub>), -C(O)O(alquino C<sub>2-6</sub>), -C(O)O(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -C(O)O(heterociclilo), -C(O)O(arilo C<sub>6-10</sub>), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1-9</sub>), -C(O)NH(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -C(O)NH(alqueno C<sub>2-6</sub>), -C(O)NH(alquino C<sub>2-6</sub>), -C(O)NH(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -C(O)NH(heterociclilo), -C(O)NH(arilo C<sub>6-10</sub>), -C(O)NH(heteroarilo), -C(O)N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(haloalquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(alqueno C<sub>2-6</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(alquino C<sub>2-6</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(heterociclilo)<sub>2</sub>, -C(O)N(arilo C<sub>6-10</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(heteroarilo)<sub>2</sub>, -NHC(O)(alquilo C<sub>1-9</sub>), -NHC(O)(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -NHC(O)(alqueno C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)(alquino C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -NHC(O)(heterociclilo), -NHC(O)(arilo C<sub>6-10</sub>), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)O(alquilo C<sub>1-9</sub>), -NHC(O)O(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -NHC(O)O(alqueno C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)O(alquino C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)O(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -NHC(O)O(heterociclilo), -NHC(O)O(arilo C<sub>6-10</sub>), -NHC(O)O(heteroarilo), -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1-9</sub>), -NHC(O)NH(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -NHC(O)NH(alqueno C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)NH(alquino C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)NH(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -NHC(O)NH(heterociclilo), -NHC(O)NH(arilo C<sub>6-10</sub>), -NHC(O)NH(heteroarilo), -NHS(O)(alquilo C<sub>1-9</sub>), -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)(S(O)(alquilo C<sub>1-9</sub>)), -S(C<sub>1-9</sub> alquilo), -S(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -S(alqueno C<sub>2-6</sub>), -S(alquino C<sub>2-6</sub>), -S(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -S(heterociclilo), -S(arilo C<sub>6-10</sub>), -S(heteroarilo), -S(O)N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)(alquilo C<sub>1-9</sub>), -S(O)(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -S(O)(alqueno C<sub>2-6</sub>), -S(O)(alquino C<sub>2-6</sub>), -S(O)(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -S(O)(heterociclilo), -S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-9</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(alqueno C<sub>2-6</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(alquino C<sub>2-6</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(heterociclilo), -S(O)<sub>2</sub>(arilo C<sub>6-10</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(heteroarilo), -S(O)(NH)(alquilo C<sub>1-9</sub>), -S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-9</sub>), o -S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>;

donde el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de Z<sup>1b</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres alquilo C<sub>1-9</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O(alquilo C<sub>1-9</sub>), -O(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -O(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -O(heterociclilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), -NH(alquilo C<sub>1-9</sub>), -NH(C<sub>1-8</sub> haloalquilo), -NH(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -NH(heterociclilo), -NH(arilo), -NH(heteroarilo), -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -NHC(O)(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -NHC(O)(heterociclilo), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)O(alquilo C<sub>1-9</sub>), -NHC(O)O(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -NHC(O)O(alqueno C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)O(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -NHC(O)O(heterociclilo), -NHC(O)O(arilo), -NHC(O)O(heteroarilo), -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1-9</sub>), S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-9</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(heterociclilo), -S(O)<sub>2</sub>(arilo C<sub>6-10</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(heteroarilo), -S(O)(NH)(alquilo C<sub>1-9</sub>), -S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-9</sub>), o -S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, y R<sup>3c</sup> es independientemente -H, alquilo C<sub>1-9</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-15</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo, donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de cada R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1b</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

en el que cada arilo del compuesto de Fórmula (I), a menos que se especifique lo contrario, es un arilo C<sub>6-10</sub>;

en el que cada heteroarilo del compuesto de Fórmula (I), a menos que se especifique lo contrario, es un heteroarilo de 5 a 12 miembros con uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos independiente de N, O o S;

en el que cada heterociclilo del compuesto de Fórmula (I), salvo que se especifique lo contrario, es un heterociclilo de 3 a 20 miembros con uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos independiente de N, O o S.

## ES 2 999 273 T3

[0089] En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

R<sup>1</sup> es -H;

5 R<sup>2</sup> es -H, -F, o -Cl;

R<sup>3</sup> es -H, -F o -Cl;

10 R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son cada uno independientemente -H, halógeno, -OH, o alquilo C<sub>1-6</sub>;

El anillo A es un cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o un heterociclilo;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

15 cada R<sup>5</sup> es independientemente halógeno, =O, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, -O-(R<sup>51</sup>), or -N(R<sup>51</sup>)(R<sup>52</sup>);

20 donde cada alquilo, cicloalquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo, arilo o heteroarilo de R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R<sup>5a</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

cada R<sup>5a</sup> es independientemente halógeno, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, u -O(R<sup>51</sup>);

25 donde cada R<sup>51</sup> y R<sup>52</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo;

30 R<sup>6</sup> es -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterociclilo, -C(O)N(R<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -S(O)(NR<sup>1a</sup>)(R<sup>1b</sup>), -C(O)R<sup>1c</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1c</sup>, o -C(O)OR<sup>1d</sup>,

35 donde el alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de R<sup>6</sup> está cada uno opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

R<sup>7</sup> es -H, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -C(O)N(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>), -S(O)(NR<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>), -C(O)R<sup>2c</sup>, S(2c)R<sup>2d</sup>, o -C(O)OR<sup>2d</sup>,

40 donde el alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de R<sup>7</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes; o

45 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>3</sup>, que pueden ser iguales o diferentes; en el que el heterociclilo formado por R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es un heterociclilo de 3 a 20 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos adicionales, cada uno de ellos independientemente N, O o S;

50 cada Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, o Z<sup>3</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-9</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxialquilo C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, halógeno, cicloalquilo C<sub>3-15</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, =O, imino, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, -O-R<sup>3a</sup>, -C(O)-R<sup>3a</sup>, -C(O)O-R<sup>3a</sup>, -C(O)-N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>(R<sup>3b</sup>)<sup>+</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)-R<sup>3b</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)O-R<sup>3b</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)N(R<sup>3b</sup>)(R<sup>3c</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>3b</sup>), -NR<sub>3</sub><sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3b</sup>)(R<sup>3c</sup>), -NR<sup>3a</sup>S(O)<sub>2</sub>O(R<sup>3b</sup>), -OC(O)R<sup>3a</sup>, -OC(O)OR<sup>3a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -S-R<sup>3a</sup>, -S(O)R<sup>3a</sup>, -S(O)(NH)R<sup>3a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -S(O)(NR<sup>3a</sup>)R<sup>3b</sup>, -S(O)(NR<sup>3a</sup>)N(R<sup>3b</sup>)(R<sup>3c</sup>), -SF<sub>5</sub>, o -Si(R<sup>3a</sup>)<sub>3</sub>;

55 donde el alquilo, haloalquilo, alqueno, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de cada Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, o Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1a</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

60 cada Z<sup>1a</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-9</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alcoxialquilo C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, halógeno, cicloalquilo C<sub>3-15</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, =O, -NO<sub>2</sub>, -CN, -N<sub>3</sub>, -O-R<sup>3a</sup>, -C(O)R<sup>3a</sup>, -C(O)O-R<sup>3a</sup>, -C(O)N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)<sub>2</sub>(R<sup>3b</sup>)<sup>+</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)-R<sup>3b</sup>, -N(R<sup>3a</sup>)C(O)O(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)C(O)N(R<sup>3b</sup>)(R<sup>3c</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>3a</sup>)S(O)<sub>2</sub>O(R<sup>3b</sup>), -OC(O)R<sup>3a</sup>, -OC(O)OR<sup>3a</sup>, -OC(O)-N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -S-R<sup>3a</sup>, -S(O)R<sup>3a</sup>, -S(O)(NH)R<sup>3a</sup>, =S(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>3a</sup>)(R<sup>3b</sup>), -S(O)(NR<sup>3a</sup>)R<sup>3b</sup>, o -Si(R<sup>3a</sup>)<sub>3</sub>;

65 donde el alquilo, haloalquilo, alqueno, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de Z<sup>1a</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1b</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

cada Z<sup>1b</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-9</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, halógeno, cicloalquilo C<sub>3-15</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, oxo, -OH, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>3</sub>, -N<sub>1-9</sub>, -SH, -O(alquilo C<sub>1-8</sub>), -O(haloalquilo C<sub>2-6</sub>), -O(alqueno C<sub>2-6</sub>), -O(alqueno C<sub>3-15</sub>), -O(cicloalquilo C<sub>6-10</sub>), -O(heterociclilo),

-O(arilo C<sub>1-9</sub>), -O(heteroarilo), -NH(alquilo C<sub>1-8</sub>), -NH(haloalquilo C<sub>2-6</sub>), -NH(alqueno C<sub>2-6</sub>), -NH(alquino C<sub>3-15</sub>), -NH(cicloalquilo C<sub>6-10</sub>), -NH(heterociclilo), -NH(arilo C<sub>1-9</sub>), -NH(heteroarilo), -N(alquilo C<sub>2</sub>)<sub>1-8</sub>, -N(haloalquilo C<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>, -N(alqueno C<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>, -N(alquino C<sub>2</sub>)<sub>3-15</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -N(heterociclilo)<sub>6-10</sub>, -N(arilo C<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -N(heteroarilo)<sub>1-9</sub>, -N(alquilo C<sub>1-8</sub>)(haloalquilo C<sub>1-9</sub>), -N(alquilo C<sub>2-6</sub>)(alqueno C<sub>1-9</sub>), -N(alquilo C<sub>2-6</sub>)(alquino C<sub>1-9</sub>), -N(alquilo C<sub>3-15</sub>)(cicloalquilo C<sub>1-9</sub>), -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)(heterociclilo), -N(alquilo C<sub>6-10</sub>)(arilo C<sub>1-9</sub>), -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)(heteroarilo), -C(O)(alquilo C<sub>1-8</sub>), -C(O)(haloalquilo C<sub>2-6</sub>), -C(O)(alqueno C<sub>2-6</sub>), -C(O)(alquino C<sub>3-15</sub>), -C(O)(cicloalquilo C<sub>6-10</sub>), -C(O)(heterociclilo), -C(O)(arilo C<sub>1-9</sub>), -C(O)(heteroarilo), -C(O)O(alquilo C<sub>1-8</sub>), -C(O)O(haloalquilo C<sub>2-6</sub>), -C(O)O(alqueno C<sub>2-6</sub>), -C(O)O(alquino C<sub>3-15</sub>), -C(O)O(cicloalquilo C<sub>6-10</sub>), -C(O)O(heterociclilo), -C(O)O(arilo C<sub>2</sub>), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)NH<sub>1-9</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1-8</sub>), -C(O)NH(haloalquilo C<sub>2-6</sub>), -C(O)NH(alqueno C<sub>2-6</sub>), -C(O)NH(alquino C<sub>3-15</sub>), -C(O)NH(cicloalquilo C<sub>6-10</sub>), -C(O)NH(heterociclilo), -C(O)NH(arilo C<sub>1-9</sub>), -C(O)NH(heteroarilo), -C(O)N(alquilo C<sub>2</sub>)<sub>1-8</sub>, -C(O)N(haloalquilo C<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>, -C(O)N(alqueno C<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>, -C(O)N(alquino C<sub>2</sub>)<sub>3-15</sub>, -C(O)N(cicloalquilo C<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(heterociclilo)<sub>6-10</sub>, -C(O)N(arilo C<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)N(heteroarilo)<sub>1-9</sub>, -NHC(O)(alquilo C<sub>1-8</sub>), -NHC(O)(haloalquilo C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)(alqueno C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)(alquino C<sub>3-15</sub>), -NHC(O)(cicloalquilo C<sub>6-10</sub>), -NHC(O)(heterociclilo), -NHC(O)(arilo C<sub>1-9</sub>), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)O(alquilo C<sub>1-8</sub>), -NHC(O)O(haloalquilo C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)O(alqueno C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)O(alquino C<sub>3-15</sub>), -NHC(O)O(cicloalquilo C<sub>6-10</sub>), -NHC(O)O(heterociclilo), -NHC(O)O(arilo C<sub>1-9</sub>), -NHC(O)O(heteroarilo), -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1-8</sub>), -NHC(O)NH(haloalquilo C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)NH(alqueno C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)NH(alquino C<sub>3-15</sub>), -NHC(O)NH(cicloalquilo C<sub>6-10</sub>), -NHC(O)NH(heterociclilo), -NHC(O)NH(arilo C<sub>1-9</sub>), -NHC(O)NH(heteroarilo), -NHS(O)(alquilo C<sub>1-9</sub>), -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)(S(O)(alquilo C<sub>1-9</sub>), -S(C<sub>1-9</sub>)alquilo), -S(haloalquilo C<sub>2-6</sub>), -S(alqueno C<sub>2-6</sub>), -S(alquino C<sub>3-15</sub>), -S(cicloalquilo C<sub>6-10</sub>), -S(heterociclilo), -S(arilo C<sub>1-9</sub>), -S(heteroarilo), -S(O)N(alquilo C<sub>1-8</sub>)<sub>1-9</sub>, -S(O)(alquilo C<sub>2</sub>), -S(O)(haloalquilo C<sub>2-6</sub>), -S(O)(alqueno C<sub>2-6</sub>), -S(O)(alquino C<sub>3-15</sub>), -S(O)(cicloalquilo C<sub>6-10</sub>), -S(O)(heterociclilo), -S(O)(arilo C<sub>2</sub>), -S(O)(heteroarilo), -S(O)<sub>1-9</sub>(alquilo C<sub>1-8</sub>), -S(O)<sub>1-8</sub>(haloalquilo C<sub>2</sub>), -S(O)<sub>2-6</sub>(alqueno C<sub>2</sub>), -S(O)<sub>2-6</sub>(alquino C<sub>2</sub>), -S(O)<sub>3-15</sub>(cicloalquilo C<sub>2</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(heterociclilo), -S(O)<sub>6-10</sub>(arilo C<sub>2</sub>), -S(O)<sub>1-9</sub>(heteroarilo), -S(O)(NH)(alquilo C<sub>2</sub>), -S(O)<sub>1-9</sub>NH(alquilo C<sub>2</sub>), o -S(O)<sub>1-9</sub>N(alquilo C<sub>2</sub>)<sub>2</sub>;

donde el alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de Z<sup>1b</sup> está opcionalmente sustituido con uno a tres alquilo C<sub>1-9</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, halógeno, -OH, -NH<sub>2</sub>, -O(alquilo C<sub>1-9</sub>), -O(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -O(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -O(heterociclilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), -NH(alquilo C<sub>1-9</sub>), -NH(C<sub>1-8</sub> haloalquilo), -NH(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -NH(heterociclilo), -NH(arilo), -NH(heteroarilo), -N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>, -N(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -NHC(O)(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -NHC(O)(heterociclilo), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)O(alquilo C<sub>1-9</sub>), -NHC(O)O(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -NHC(O)O(alquino C<sub>2-6</sub>), -NHC(O)O(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -NHC(O)O(heterociclilo), -NHC(O)O(arilo), -NHC(O)O(heteroarilo), -NHC(O)NH(alquilo C<sub>1-9</sub>), S(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-9</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(haloalquilo C<sub>1-8</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(cicloalquilo C<sub>3-15</sub>), -S(O)<sub>2</sub>(heterociclilo), -S(O)<sub>2</sub>(arilo), -S(O)<sub>2</sub>(heteroarilo), -S(O)(NH)(alquilo C<sub>1-9</sub>), -S(O)<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-9</sub>), o -S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-9</sub>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, y R<sup>3c</sup> es independientemente -H, alquilo C<sub>1-9</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-15</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo, donde el alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de cada R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>1d</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> y R<sup>3c</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1b</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

en el que cada heteroarilo del compuesto de Fórmula (I), a menos que se especifique lo contrario, es un heteroarilo de 5 a 12 miembros con uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos independiente de N, O o S;

en el que cada heterociclilo del compuesto de Fórmula (I), salvo que se especifique lo contrario, es un heterociclilo de 3 a 20 miembros con uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos independiente de N, O o S.

**[0090]** En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

R<sup>1</sup> es -H;

R<sup>2</sup> es -H o -F;

R<sup>21</sup> es -H;

R<sup>3</sup> es -H o -F;

R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son cada uno independientemente -H -F, o -CH<sub>3</sub>;

El anillo A es un anillo de ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexenilo o tetrahidropirano;

n es 0, 1 ó 2;

cada R<sup>5</sup> es independientemente -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, =CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OH, o -O-CH<sub>3</sub>;

R<sup>6</sup> es -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo,

donde cada alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de R<sup>6</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

R<sup>7</sup> es -H, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo,

en el que cada alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de R<sup>7</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes; o bien

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>6</sup>, que pueden ser iguales o diferentes; en el que el heterociclilo formado por R<sup>7</sup> y R<sup>3</sup> es un heterociclilo de 12 a 0 miembros que tiene de 3 a 12 heteroátomos adicionales, cada uno de ellos independientemente N, O o S;

cada Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, o Z<sup>3</sup> es independientemente deuterio, halógeno, =O, -CN, alquilo C<sub>1-9</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alcóxialquilo C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-15</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, o -O-R<sup>3a</sup>;

donde cada alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de cada Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> o Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1a</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

cada Z<sup>1a</sup> es independientemente deuterio, alquilo C<sub>1-9</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, alcóxialquilo C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, halógeno, cicloalquilo C<sub>3-15</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, -CN, -O-R<sup>3a</sup>, o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>,

donde cada alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de Z<sup>1a</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1b</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

cada Z<sup>1b</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-9</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, halógeno, cicloalquilo C<sub>3-15</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo o -CN,

donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de Z<sup>1b</sup> no está sustituido;

cada R<sup>3a</sup> es independientemente -H, alquilo C<sub>1-9</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo, donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de R<sup>3a</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1b</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

en el que cada heteroarilo del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) es un heteroarilo de 5 a 12 miembros que tiene de uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos independiente de N, O o S;

en el que cada heterociclilo del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) es un heterociclilo de 3 a 20 miembros que tiene de uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos independientemente N, O o S.

**[0091]** En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

R<sup>1</sup> es -H;

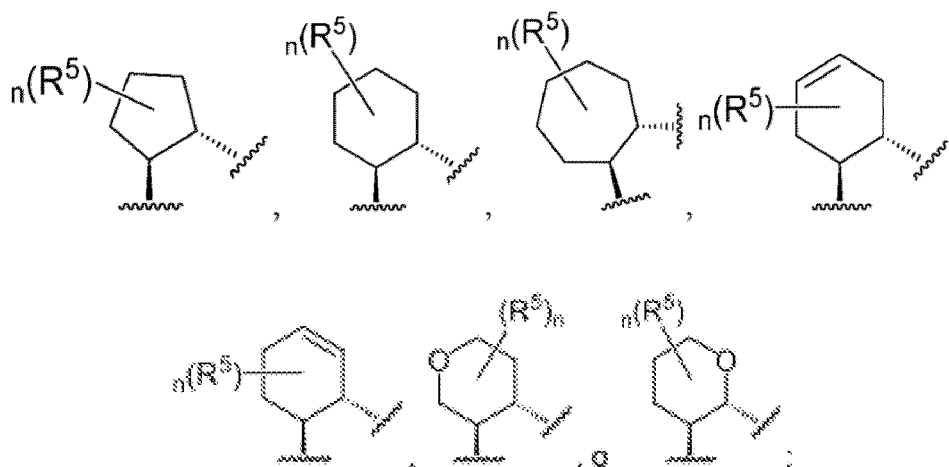
R<sup>2</sup> es -H o -F;

R<sup>21</sup> es -H o -F;

R<sup>3</sup> es -H o -F;

R<sup>4a</sup> es -H, -F, o -CH<sub>3</sub>, y R<sup>4b</sup> es -H;

El anillo A es



$n$  es 0, 1 ó 2;

cada  $R^5$  es independientemente -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, =CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OH, o -O-CH<sub>3</sub>;

$R^6$  es -H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un  $Z^1$ , en el que  $Z^1$  no está sustituido;

$R^7$  es -H, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclilo de 4 a 12 miembros con 1 a 2 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o heteroarilo de 5 a 12 miembros con 1 a 3 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

en el que cada alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo de  $R^7$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^2$ , que pueden ser iguales o diferentes; o

$R^6$  y  $R^7$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^3$ , que pueden ser iguales o diferentes; en el que el heterociclilo formado por  $R^6$  y  $R^7$  es un heterociclilo de 3 a 7 miembros que opcionalmente tiene un N adicional;

cada  $Z^1$ ,  $Z^2$  o  $Z^3$  es independientemente deuterio, halógeno, =O, alquilo C<sub>1-9</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-15</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo o -O- $R^{3a}$ ;

donde cada alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de  $Z^1$ ,  $Z^2$  o  $Z^3$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^{1a}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

cada  $Z^{1a}$  es independientemente deuterio, alquilo C<sub>1-9</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, -CN, o -S(O)<sub>2</sub> $R^{3a}$ ;

donde cada alquilo de  $Z^{1a}$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^{1b}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

cada  $Z^{1b}$  es independientemente halógeno, cicloalquilo C<sub>3-15</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>,

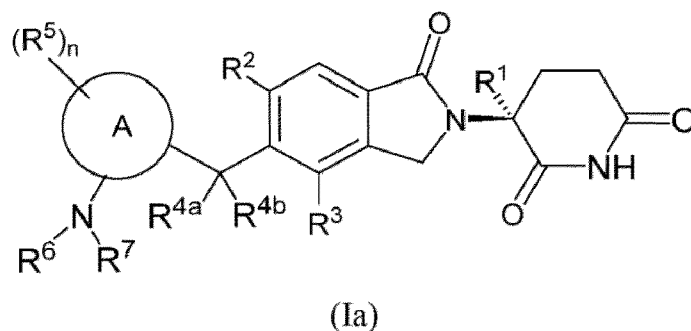
donde cada cicloalquilo o arilo de  $Z^{1b}$  no está sustituido;

cada  $R^{3a}$  es independientemente alquilo C<sub>1-9</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>, donde cada alquilo o arilo de  $R^{3a}$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^{1b}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

en el que cada heteroarilo del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos, cada uno de ellos independientemente N o S;

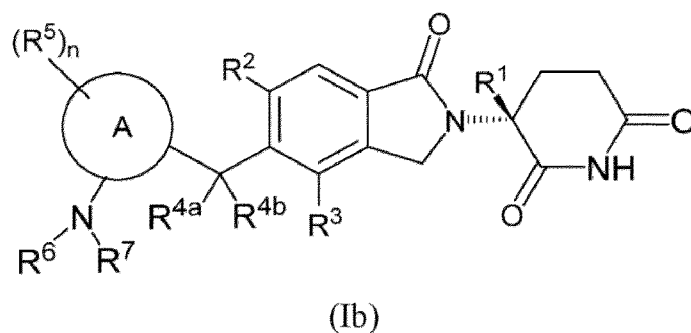
en el que cada heterociclilo del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) es un heterociclilo de 3 a 7 miembros con uno o dos heteroátomos, cada uno de ellos independientemente N u O.

[0092] En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (Ia),



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0093] En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (Ib),



30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0094] En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), o Fórmula (Ib), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

35  $R^1$  es -H;

40  $R^2$  es -H o -F;

$R^3$  es -H o -F;

45  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son cada uno independientemente -H -F, o -CH<sub>3</sub>;

El anillo A es un anillo de ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexenilo o tetrahidropiraniilo;

50 n es 0, 1 ó 2;

cada  $R^5$  es independientemente -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, =CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OH, o -O-CH<sub>3</sub>;

55  $R^6$  es -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo, donde cada alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de  $R^6$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^1$ , que pueden ser iguales o diferentes;

$R^7$  es -H, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo,

60 en el que cada alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de  $R^7$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^2$ , que pueden ser iguales o diferentes; o bien

65  $R^6$  y  $R^7$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^6$ , que pueden ser iguales o diferentes; en el que el heterociclilo formado por  $R^7$  y  $R^3$  es un heterociclilo de 3 a 12 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos adicionales, cada uno de ellos independientemente N, O o S;

## ES 2 999 273 T3

cada  $Z^1$ ,  $Z^2$ , o  $Z^3$  es independientemente deuterio, halógeno, =O, -CN, alquilo  $C_{1-9}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxialquilo  $C_{2-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-15}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo, o  $-O-R^{3a}$ ;

5 donde cada alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de cada  $Z^1$ ,  $Z^2$  o  $Z^3$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^{1a}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

10 cada  $Z^{1a}$  es independientemente deuterio, alquilo  $C_{1-9}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxialquilo  $C_{2-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , halógeno, cicloalquilo  $C_{3-15}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo, -CN,  $-O-R^{3a}$ , o  $-S(O)_2R^{3a}$ ,

donde cada alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de  $Z^{1a}$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^{1b}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

15 cada  $Z^{1b}$  es independientemente alquilo  $C_{1-9}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , halógeno, cicloalquilo  $C_{3-15}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo o -CN,

20 donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de  $Z^{1b}$  no está sustituido;

cada  $R^{3a}$  es independientemente -H, alquilo  $C_{1-9}$ , arilo  $C_{6-10}$  o heteroarilo, donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de  $R^{3a}$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^{1b}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

25 en el que cada heteroarilo del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) es un heteroarilo de 5 a 12 miembros que tiene de uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos independiente de N, O o S;

30 en el que cada heterociclilo del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) es un heterociclilo de 3 a 20 miembros que tiene de uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos independientemente N, O o S.

**[0095]** En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), o Fórmula (Ib), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

35  $R^1$  es -H;

$R^2$  es -H o -F;

$R^3$  es -H o -F;

40  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son cada uno independientemente -H -F, o -CH<sub>3</sub>;

El anillo A es un anillo de ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo o tetrahidropiranilo;

45 n es 0, 1 ó 2;

cada  $R^5$  es independientemente -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, o -O-CH<sub>3</sub>;

$R^6$  es -H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$  o heteroarilo,

50 donde cada alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de  $R^6$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^1$ , que pueden ser iguales o diferentes;

$R^7$  es -H, alquilo  $C_{1-8}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-12}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$  o heteroarilo,

55 en el que cada alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de  $R^7$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^2$ , que pueden ser iguales o diferentes; o bien

60  $R^6$  y  $R^7$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^3$ , que pueden ser iguales o diferentes; en el que el heterociclilo formado por  $R^6$  y  $R^7$  es un heterociclilo de 3 a 12 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos adicionales, cada uno de ellos independientemente N, O o S;

65 cada  $Z^1$ ,  $Z^2$ , o  $Z^3$  es independientemente deuterio, halógeno, =O, -CN, alquilo  $C_{1-9}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxialquilo  $C_{2-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-15}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo, o  $-O-R^{3a}$ ;

donde cada alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de cada  $Z^1$ ,  $Z^2$  o  $Z^3$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^{1a}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

5 cada  $Z^{1a}$  es independientemente deuterio, alquilo  $C_{1-9}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxialquilo  $C_{2-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , halógeno, cicloalquilo  $C_{3-15}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo, -CN, -O- $R^{3a}$ , o -S(O) $_2R^{3a}$ ,

10 donde cada alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de  $Z^{1a}$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^{1b}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

15 cada  $Z^{1b}$  es independientemente alquilo  $C_{1-9}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , halógeno, cicloalquilo  $C_{3-15}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo o -CN,

20 donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de  $Z^{1b}$  no está sustituido;

25 cada  $R^{3a}$  es independientemente -H, alquilo  $C_{1-9}$ , arilo  $C_{6-10}$  o heteroarilo, donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de  $R^{3a}$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^{1b}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

en el que cada heteroarilo del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) es un heteroarilo de 5 a 12 miembros que tiene de uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos independiente de N, O o S;

25 en el que cada heterociclilo del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) es un heterociclilo de 3 a 20 miembros que tiene de uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos independientemente N, O o S.

**[0096]** En algunas realizaciones, en el compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

30  $R^1$  es -H;

$R^2$  es -H o -F;

35  $R^3$  es -H o -F;

$R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son cada uno independientemente -H o -F;

El anillo A es un anillo de ciclohexilo, ciclohexenilo o tetrahidropirano;

40 n es 0;

$R^6$  es -H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$  o heteroarilo,

45 donde cada alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de  $R^6$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^1$ , que pueden ser iguales o diferentes;

$R^7$  es -H, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$  o heteroarilo,

50 en el que cada alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de  $R^7$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^2$ , que pueden ser iguales o diferentes; o bien

55  $R^6$  y  $R^7$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^6$ , que pueden ser iguales o diferentes; en el que el heterociclilo formado por  $R^7$  y  $R^3$  es un heterociclilo de 3 a 12 miembros que tiene de 0 a 3 heteroátomos adicionales, cada uno de ellos independientemente N, O o S;

60 cada  $Z^1$ ,  $Z^2$ , o  $Z^3$  es independientemente, halógeno, =O, -CN, alquilo  $C_{1-9}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxialquilo  $C_{2-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-15}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo, o -O- $R^{3a}$ ;

donde cada alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de cada  $Z^1$ ,  $Z^2$  o  $Z^3$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^{1a}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

65 cada  $Z^{1a}$  es independientemente -D, alquilo  $C_{1-9}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , alcoxialquilo  $C_{2-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , halógeno, cicloalquilo  $C_{3-15}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo, -CN, -O- $R^{3a}$ , o -S(O) $_2R^{3a}$ ,

donde cada alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de  $Z^{1a}$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^{1b}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

5 cada  $Z^{1b}$  es independientemente alquilo  $C_{1-9}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , halógeno, cicloalquilo  $C_{3-15}$ , heterociclilo, arilo  $C_{6-10}$ , heteroarilo o -CN,

donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de  $Z^{1b}$  no está sustituido;

10

cada  $R^{3a}$  es independientemente -H, alquilo  $C_{1-9}$ , arilo  $C_{6-10}$  o heteroarilo, donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de  $R^{3a}$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^{1b}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

15

en el que cada heteroarilo del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) es un heteroarilo de 5 a 12 miembros que tiene de uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos independiente de N, O o S; e

en el que cada heterociclilo del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) es un heterociclilo de 3 a 20 miembros que tiene de uno a cuatro heteroátomos, cada uno de ellos independientemente N, O o S.

20

**[0097]** En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), o Fórmula (1b), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

$R^1$  es -H;

25

$R^2$  es -H o -F;

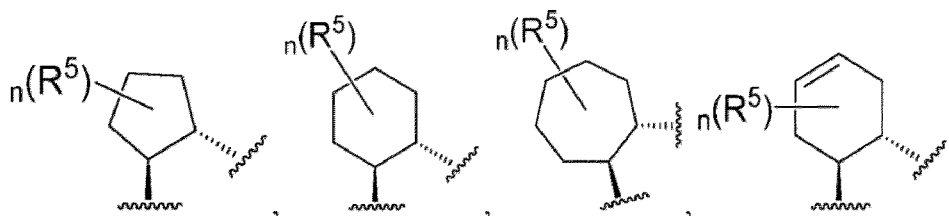
$R^3$  es -H o -F;

30

$R^{4a}$  es -H, -F, o -CH<sub>3</sub>, y  $R^{4b}$  es -H;

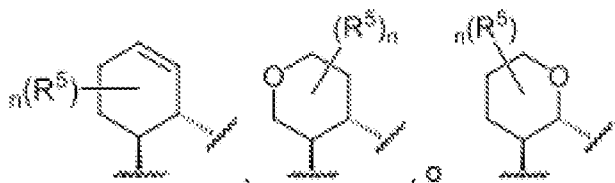
El anillo A es

35



40

45



50

$n$  es 0, 1 ó 2;

cada  $R^5$  es independientemente -F, -OH, -CH<sub>3</sub>, =CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OH, o -O-CH<sub>3</sub>;

55

$R^6$  es -H o alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con un  $Z^1$ , en el que  $Z^1$  no está sustituido;

$R^7$  es -H, alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-12}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heterociclilo de 4 a 12 miembros con 1 a 2 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o heteroarilo de 5 a 12 miembros con 1 a 3 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

60

en el que cada alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo de  $R^7$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^2$ , que pueden ser iguales o diferentes; o

65

$R^6$  y  $R^7$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, que está opcionalmente

sustituido con uno a cuatro  $Z^3$ , que pueden ser iguales o diferentes; en el que el heterociclilo formado por  $R^6$  y  $R^7$  es un heterociclilo de 3 a 7 miembros que opcionalmente tiene un N adicional;

5

cada  $Z^1$ ,  $Z^2$  o  $Z^3$  es independientemente deuterio, halógeno, =O, alquilo  $C_{1-9}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-15}$ , arilo  $C_{6-10}$ , heterociclilo, heteroarilo o  $-OR^{3a}$ ;

donde cada alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de  $Z^1$ ,  $Z^2$  o  $Z^3$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^{1a}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

10

cada  $Z^{1a}$  es independientemente deuterio, alquilo  $C_{1-9}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halógeno,  $-CN$ , o  $-S(O)_2R^{3a}$ ;

donde cada alquilo de  $Z^{1a}$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^{1b}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

15

cada  $Z^{1b}$  es independientemente halógeno, cicloalquilo  $C_{3-15}$  o arilo  $C_{6-10}$ ,

donde cada cicloalquilo o arilo de  $Z^{1b}$  no está sustituido;

20

cada  $R^{3a}$  es independientemente alquilo  $C_{1-9}$  o arilo  $C_{6-10}$ , donde cada alquilo o arilo de  $R^{3a}$  está opcionalmente sustituido con uno a cuatro  $Z^{1b}$ , que pueden ser iguales o diferentes;

en el que cada heteroarilo del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos, cada uno de ellos independientemente N o S;

25

en el que cada heterociclilo del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) es un heterociclilo de 3 a 7 miembros con uno o dos heteroátomos, cada uno de ellos independientemente N u O.

30

**[0098]** En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), o Fórmula (Ib), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

$R^1$  es -H;

$R^2$  es -H o -F;

35

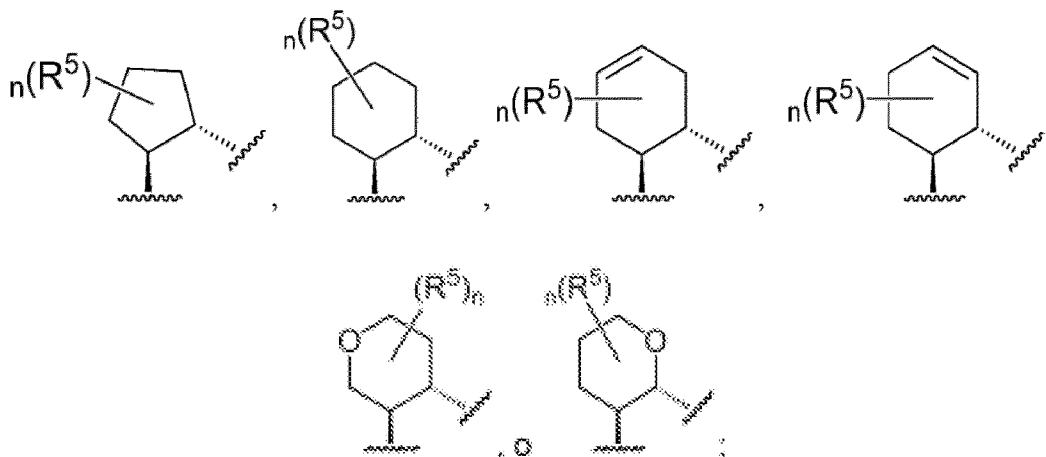
$R^3$  es -H o -F;

$R^{4a}$  es -H, -F, o  $-CH_3$ , y  $R^{4b}$  es -H;

40

El anillo A es

45



55

n es 0, 1 ó 2;

cada  $R^5$  es independientemente -F, -OH,  $-CH_3$ , o  $-O-CH_3$ ;

65

R<sup>6</sup> es -H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un Z<sup>1</sup>, en el que Z<sup>1</sup> no está sustituido;

R<sup>7</sup> es -H, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclilo de 4 a 12 miembros con 1 a 2 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o heteroarilo de 5 a 12 miembros con 1 a 3 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

en el que cada alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo de R<sup>7</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes; o

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>3</sup>, que pueden ser iguales o diferentes; en el que el heterociclilo formado por R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es un heterociclilo de 3 a 7 miembros que opcionalmente tiene un N adicional;

cada Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> o Z<sup>3</sup> es independientemente deuterio, halógeno, =O, alquilo C<sub>1-9</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-15</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclilo, heteroarilo o -O-R<sup>3a</sup>;

donde cada alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> o Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1a</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

cada Z<sup>1a</sup> es independientemente deuterio, alquilo C<sub>1-9</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, -CN, o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>;

donde cada alquilo de Z<sup>1a</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1b</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

cada Z<sup>1b</sup> es independientemente halógeno, cicloalquilo C<sub>3-15</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>,

donde cada cicloalquilo o arilo de Z<sup>1b</sup> no está sustituido;

cada R<sup>3a</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-9</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>, donde cada alquilo o arilo de R<sup>3a</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1b</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

en el que cada heteroarilo del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos, cada uno de ellos independientemente N o S;

en el que cada heterociclilo del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) es un heterociclilo de 3 a 7 miembros con uno o dos heteroátomos, cada uno de ellos independientemente N u O.

**[0099]** En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia), o Fórmula (Ib), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

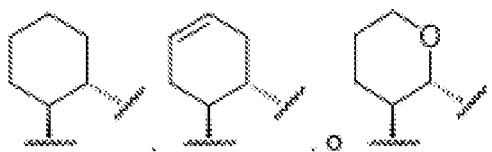
R<sup>1</sup> es -H;

R<sup>2</sup> es -H o -F;

R<sup>3</sup> es -H o -F;

R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son cada uno -H;

El anillo A es



n es 0;

R<sup>6</sup> es -H o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un Z<sup>1</sup>, en el que Z<sup>1</sup> no está sustituido;

R<sup>7</sup> es -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o heterociclilo,

en el que cada alquilo, cicloalquilo o heterociclilo de R<sup>7</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes; o

R<sup>6</sup> y R<sup>1</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>3</sup>, que pueden ser iguales o diferentes; en el que el heterociclilo formado por R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es un heterociclilo de 3 a 7 miembros que opcionalmente tiene un N adicional;

cada Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, o Z<sup>3</sup> es independientemente halógeno, =O, alquilo C<sub>1-9</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-15</sub>, heterociclilo, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo, o -O-R<sup>3a</sup>;

donde cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo de Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> o Z<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1a</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

cada Z<sup>1a</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-9</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, -CN, o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>;

donde cada alquilo de Z<sup>1a</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1b</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

cada Z<sup>1b</sup> es independientemente halógeno, cicloalquilo C<sub>3-15</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>,

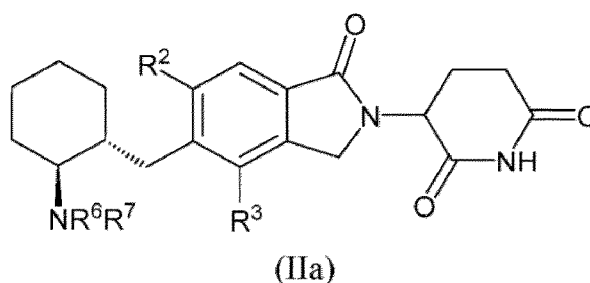
donde cada cicloalquilo o arilo de Z<sup>1b</sup> no está sustituido;

cada R<sup>3a</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-9</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>, donde cada alquilo o arilo de R<sup>3a</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1b</sup>, que pueden ser iguales o diferentes;

en el que cada heteroarilo del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos, cada uno de ellos independientemente N o S;

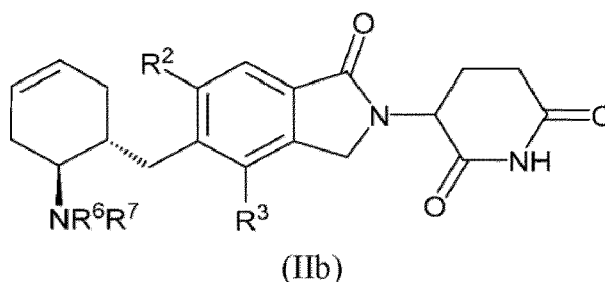
en el que cada heterociclilo del compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia) es un heterociclilo de 3 a 7 miembros con uno o dos heteroátomos, cada uno de ellos independientemente N u O.

[0100] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IIa)



o su sal farmacéuticamente aceptable.

[0101] En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IIb)

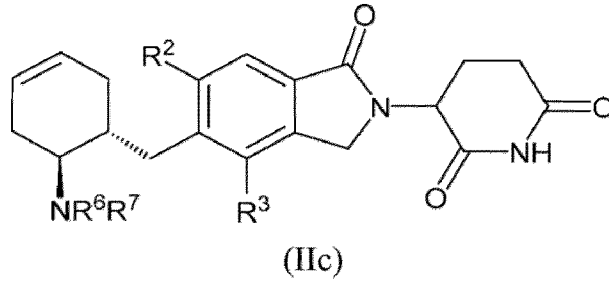


o su sal farmacéuticamente aceptable.

[0102] En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IIc)

5

10



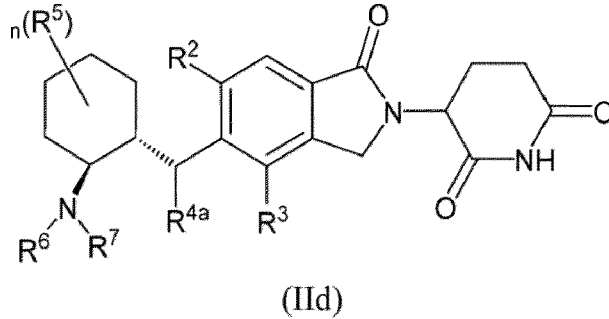
15 o su sal farmacéuticamente aceptable.

[0103] En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IIc)

20

25

30

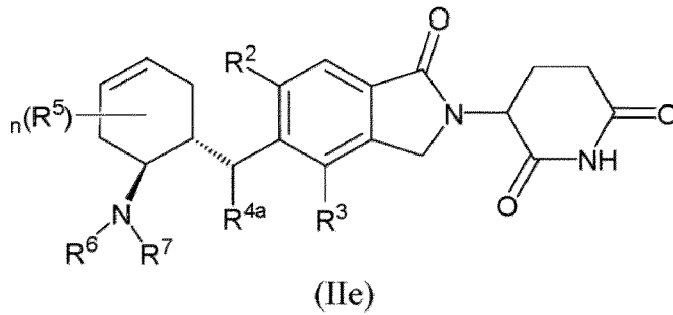


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0104] En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IIe)

40

45



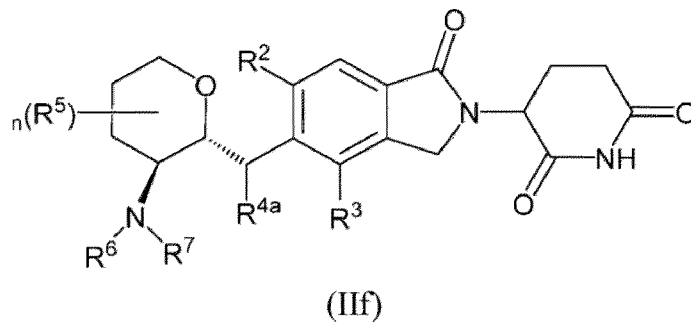
50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0105] En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IIf)

55

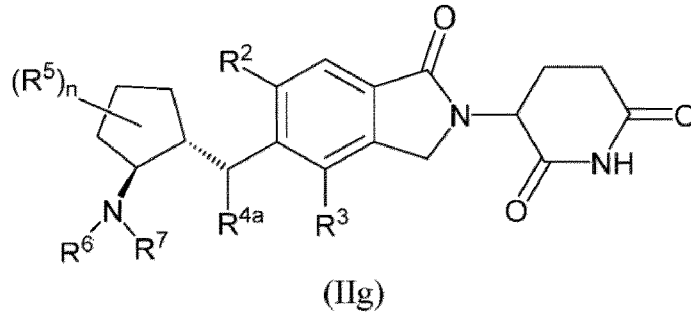
60

65



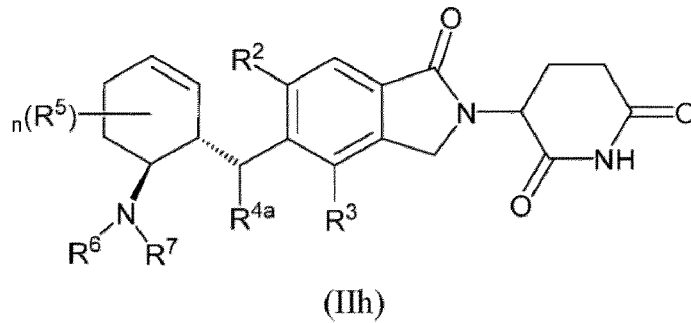
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0106] En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IIg)



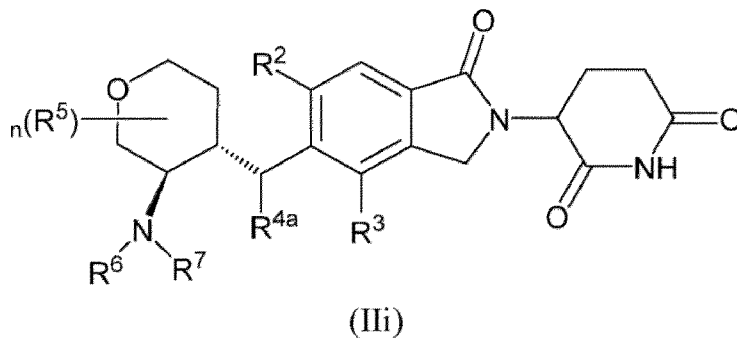
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0107] En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IIh)



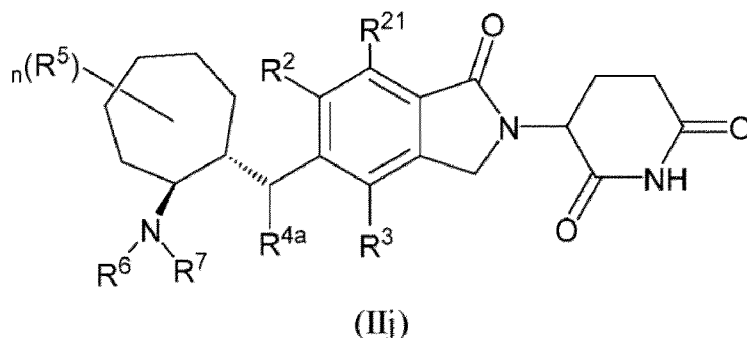
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0108] En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IIi)



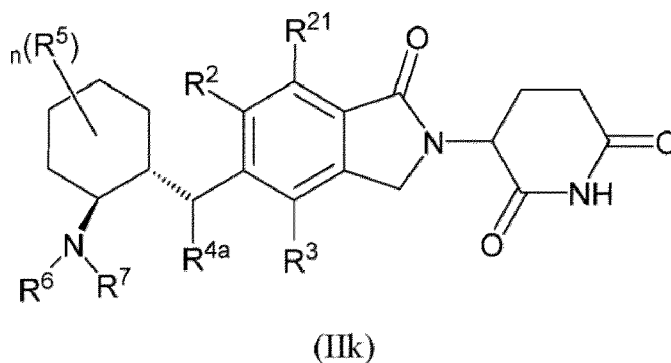
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0109] En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IIj)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

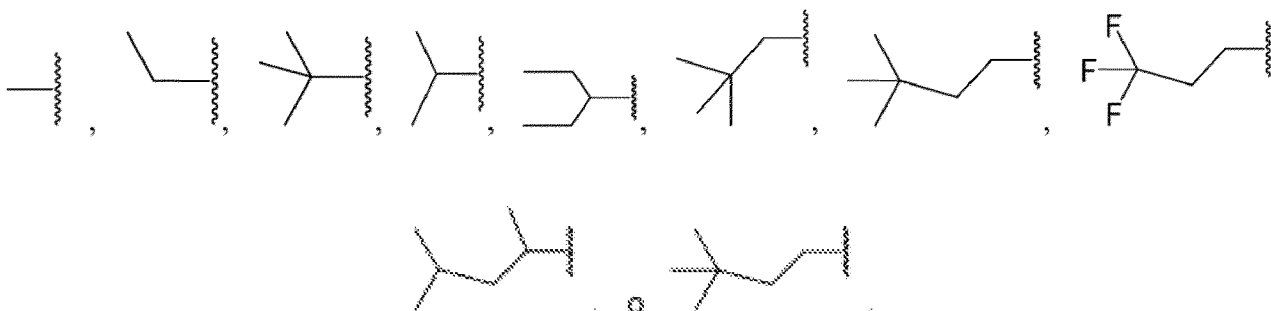
[0110] En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IIk)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

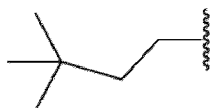
[0111] En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIc), (IIe), (IIg), (IIh), (Ili), (IIj), o (IIk), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,  $R^{4b}$  es -F o  $-CH_3$ . En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIc), (IIe), (IIg), (IIh), (Ili), (IIj), o (IIk), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, cada  $R^5$  es independientemente -F, -OH,  $-CH_3$ , u  $-O-CH_3$ . En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIc), (IIe), (IIg), (IIh), (Ili), (IIj), o (IIk), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,  $R^6$  es -H.

[0112] En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IIc), (IIe), (IIg), (IIh), (Ili), (IIj), o (IIk), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  $R^6$  es alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ . En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IIc), (IIe), (IIg), (IIh), (Ili), (IIj), o (IIk), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  $R^6$  es alquilo  $C_{1-6}$  no sustituido. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IIc), (IIe), (IIg), (IIh), (Ili), (IIj), o (IIk), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  $R^6$  es



En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IIc), (IIe), (IIg), (IIh), (Ili), (IIj), o (IIk), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  $R^6$  es  $-CH_3$  o

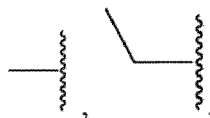
5



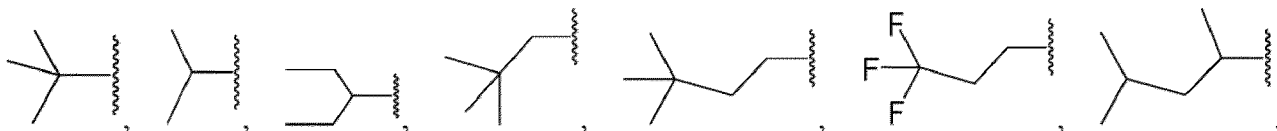
10

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), o (IIk), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos o arilo C<sub>6-10</sub> de Z<sup>2</sup>. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), o (IIi), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos -F o fenilo de Z<sup>2</sup>. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), o (IIk), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es

15

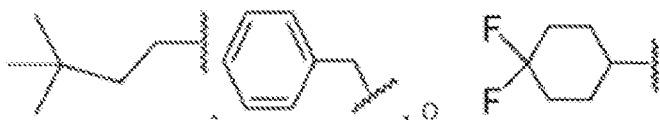


20



25

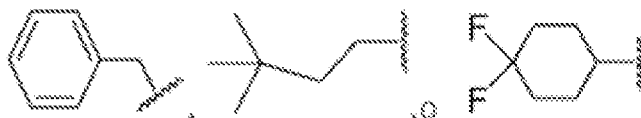
30



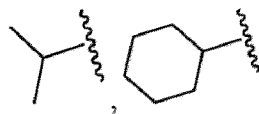
35

En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), o (IIk), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es

40



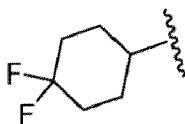
45



50

, o

55



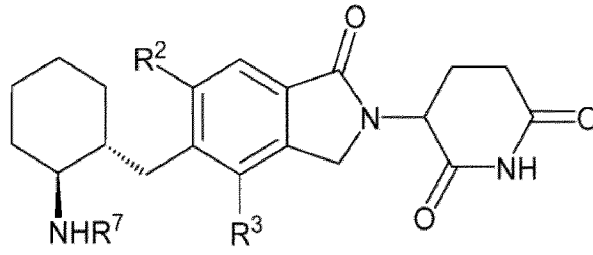
60

[0113] En algunas realizaciones el compuesto de Fórmula (I) o (IIa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IIIa)

65

5

10



(IIIa)

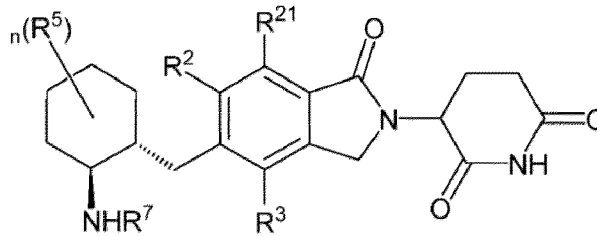
15

o su sal farmacéuticamente aceptable.

[0114] En algunas divulgaciones el compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IIIa-1)

20

25



(IIIa-1)

30

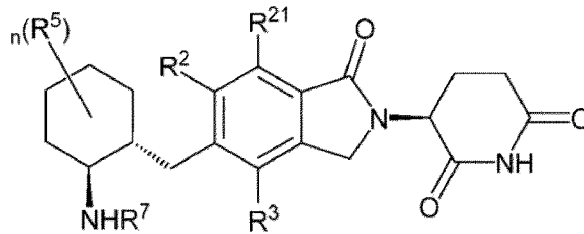
o su sal farmacéuticamente aceptable.

[0115] En algunas divulgaciones el compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IIIa-2)

35

40

45



(IIIa-2)

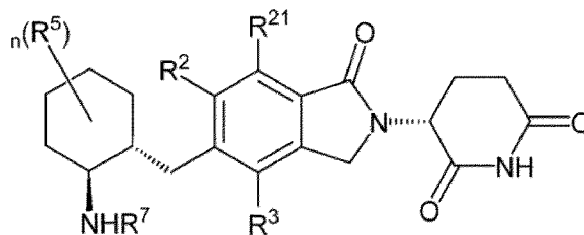
o su sal farmacéuticamente aceptable.

[0116] En algunas divulgaciones el compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IIIa-3)

50

55

60



(IIIa-3)

65

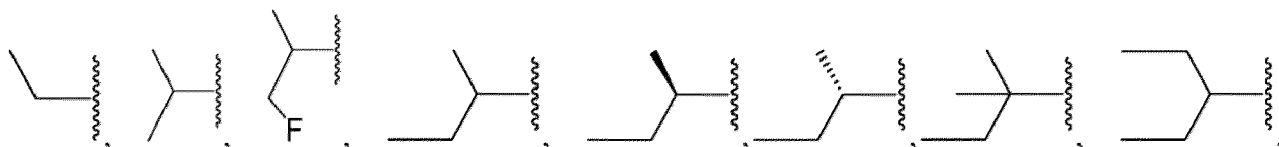
En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk),

(IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), o (IIIa-3), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es -H, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclilo de 4 a 12 miembros con 1 a 2 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o heteroarilo de 5 a 12 miembros con 1 a 3 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde cada alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo de R<sup>7</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 Z<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, donde cada Z<sup>2</sup> es independientemente, deuterio, halógeno, =O, -CN, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 12 miembros con 1 a 3 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o-C(O)-R<sup>3a</sup>, en el que R<sup>3a</sup> es -H o alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, en el que cada alquilo C<sub>1-6</sub> de Z<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 Z<sup>1a</sup>, en el que cada Z<sup>1a</sup> es independientemente ciano o alcoxi C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), o (IIIa-3), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es -H, alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclilo de 4 a 12 miembros con 1 a 2 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o heteroarilo de 5 a 12 miembros con 1 a 3 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde cada alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo de R<sup>7</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 Z<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, donde cada Z<sup>2</sup> es independientemente, deuterio, halógeno, =O, -CN, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, o-C(O)-R<sup>3a</sup>, donde R<sup>3a</sup> es -H o alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido, donde cada alquilo C<sub>1-6</sub> de Z<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 Z<sup>1a</sup>, donde cada Z<sup>1a</sup> es independientemente ciano o alcoxi C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), o (IIIa-3), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, o heterociclilo de 4 a 12 miembros con un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno y oxígeno, donde cada alquilo, cicloalquilo o heterociclilo de R<sup>7</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 Z<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, donde cada Z<sup>2</sup> es independientemente halógeno, =O, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, o-C(O)-R<sup>3a</sup>, donde R<sup>3a</sup> es -H o alquilo C<sub>1-6</sub> no sustituido. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), o (IIIa-3), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R<sup>7</sup> es -H, alquilo C<sub>1-8</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, espiro[2.3]hexilo, biciclo[3.1.1]heptilo, espiro[3.3]heptilo, espiro[2.5]octilo, oxetanilo, oxepanilo, dioxanilo, oxaspiro[3.3]heptilo, oxaspiro[3.5]nonilo, oxabicyclo[3.2.1]octilo, (3aR,6aS)-hexahidro-1H-ciclopenta[c]furanilo, biciclo[3.2.1]octilo, (1R,5S)bicyclo[3.1.0]hexilo, (1R,5S)bicyclo[3.2.0]heptilo, (3aR,6aS)-2-metiloctahidropentaleno, (1R,5S)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.0]hexilo, espiro[2.4]heptilo, 7,7-difluoro-espiro[3.5]nonanilo, (4s,7s)-1-oxaspiro[3.5]nonanilo, (4r,7r)-oxaspiro[3.5]nonanilo, oxabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxabicyclo[3.2.1]octanilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahidropiranilo, piperidilo, tetrahidrotiopiranilo, 2,3-dihidro-1H-indilo, cromano o 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 Z<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, donde cada Z<sup>2</sup> es independientemente deuterio, =O, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CN, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(O)-CH<sub>3</sub>, -F, ciclopropilo, fenilo, triazolilo o piridilo. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), o (IIIa-3), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R<sup>7</sup> es -H, alquilo C<sub>1-8</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, espiro[2.3]hexilo, biciclo[3.1.1]heptilo, espiro[3.3]heptilo, espiro[2.5]octilo, oxetanilo, oxepanilo, dioxanilo, oxaspiro[3.3]heptilo, oxaspiro[3.5]nonilo, oxabicyclo[3.2.1]octilo, (3aR,6aS)-hexahidro-1H-ciclopenta[c]furanilo, biciclo[3.2.1]octilo, (1R,5S)bicyclo[3.1.0]hexilo, (1R,5S)bicyclo[3.2.0]heptilo, (3aR,6aS)-2-metiloctahidropentaleno, (1R,5S)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.0]hexilo, espiro[2.4]heptilo, 7,7-difluoro-espiro[3.5]nonanilo, (4s,7s)-1-oxaspiro[3.5]nonanilo, (4r,7r)-oxaspiro[3.5]nonanilo, oxabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3-oxabicyclo[3.2.1]octanilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahidropiranilo, piperidilo, tetrahidrotiopiranilo, 2,3-dihidro-1H-indilo, cromano o 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 Z<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, donde cada Z<sup>2</sup> es independientemente deuterio, =O, -CN, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CN, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(O)-CH<sub>3</sub>, -F, ciclopropilo o fenilo. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), o (IIIa-3), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R<sup>7</sup> es -H, C<sub>1-6</sub> alquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, espiro[2.3]hexilo, biciclo[3.1.1]heptilo, espiro[3.3]heptilo, espiro[2.5]octilo, oxetanilo, oxaspiro[3.3]heptilo, oxaspiro[3.5]nonilo, oxabicyclo[3.2.1]octilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahidropiranilo, piperidilo o tetrahidrotiopiranilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 Z<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, donde cada Z<sup>2</sup> es independientemente =O, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)-CH<sub>3</sub>, o -F. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), o (IIIa-3), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es -H,

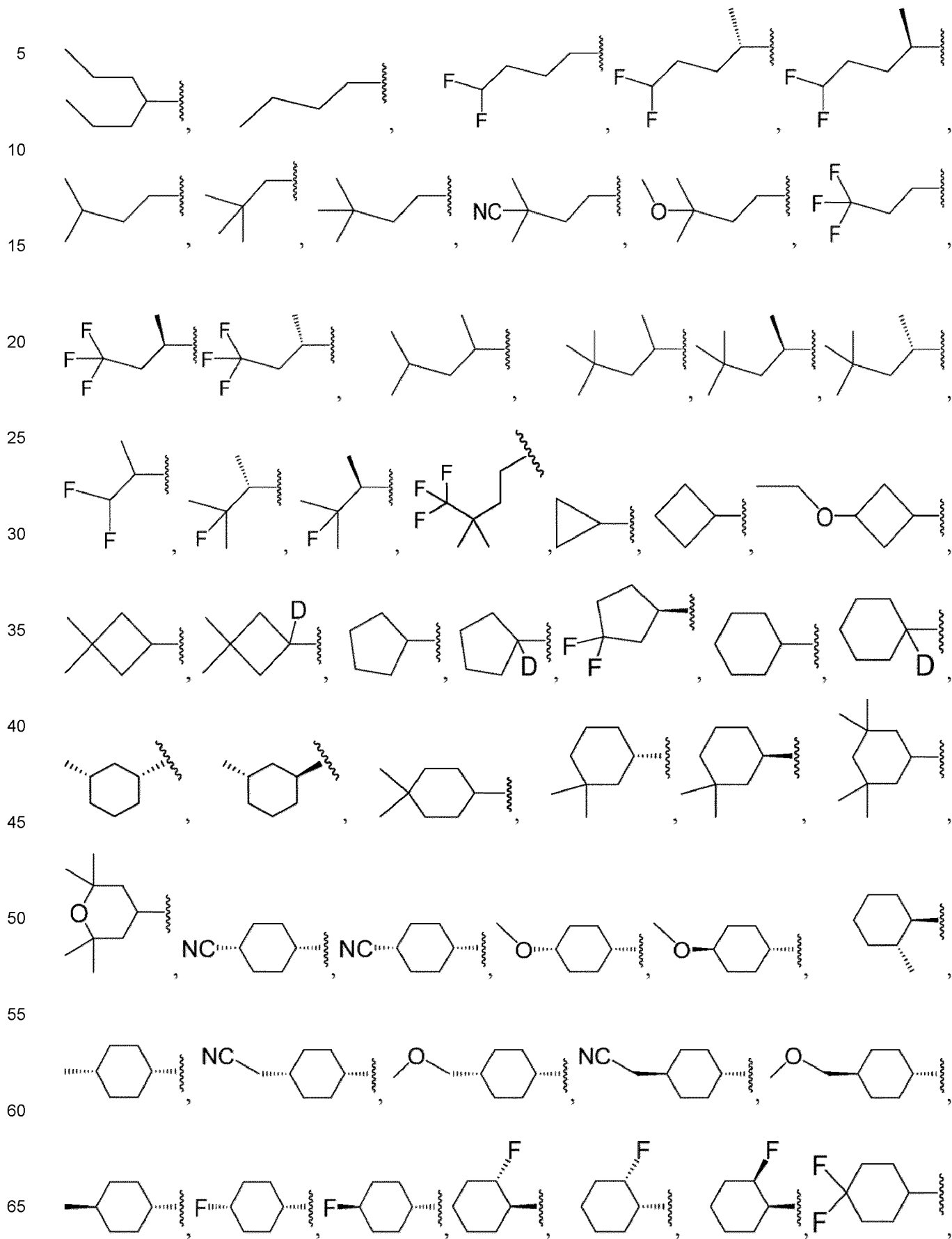
55

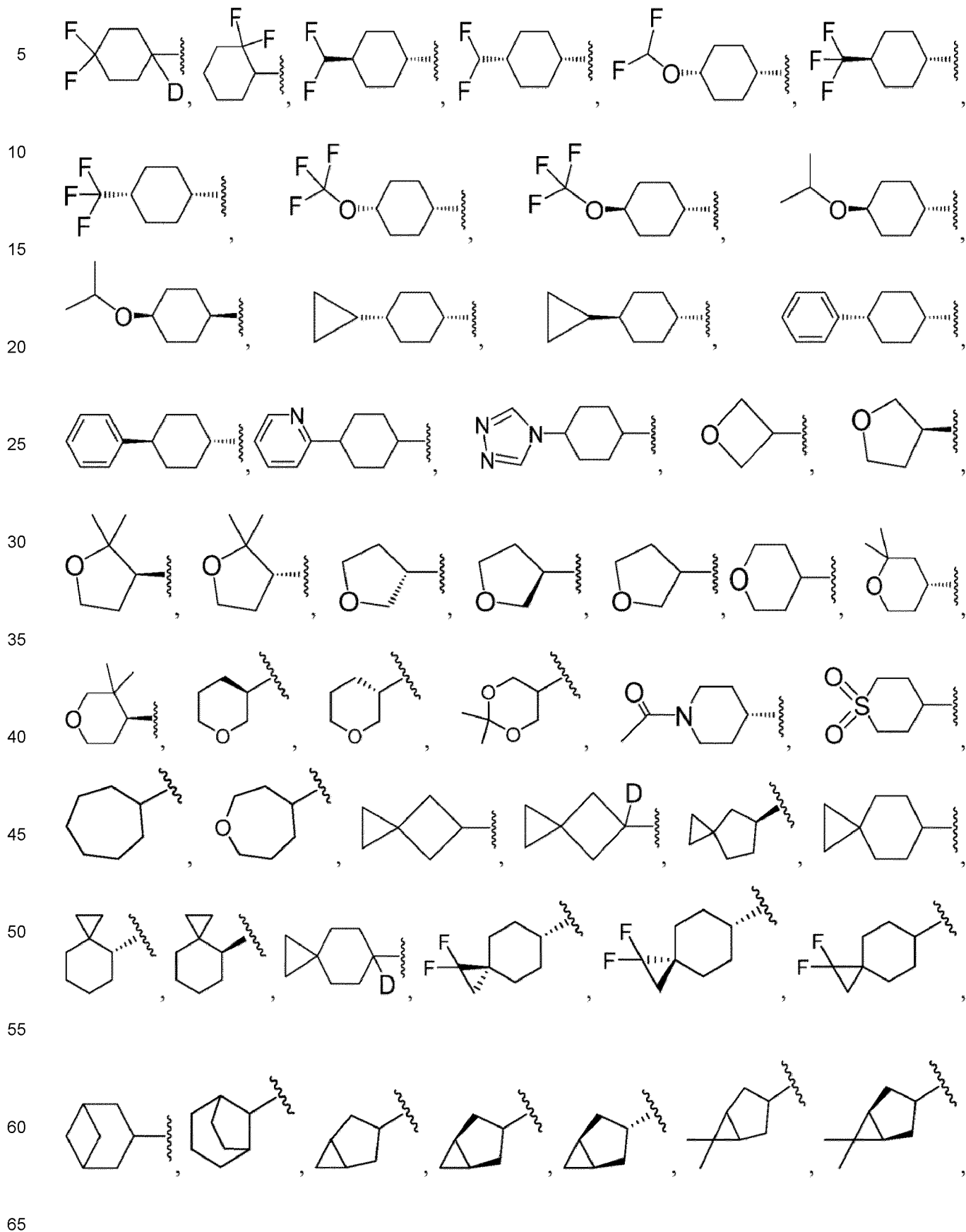


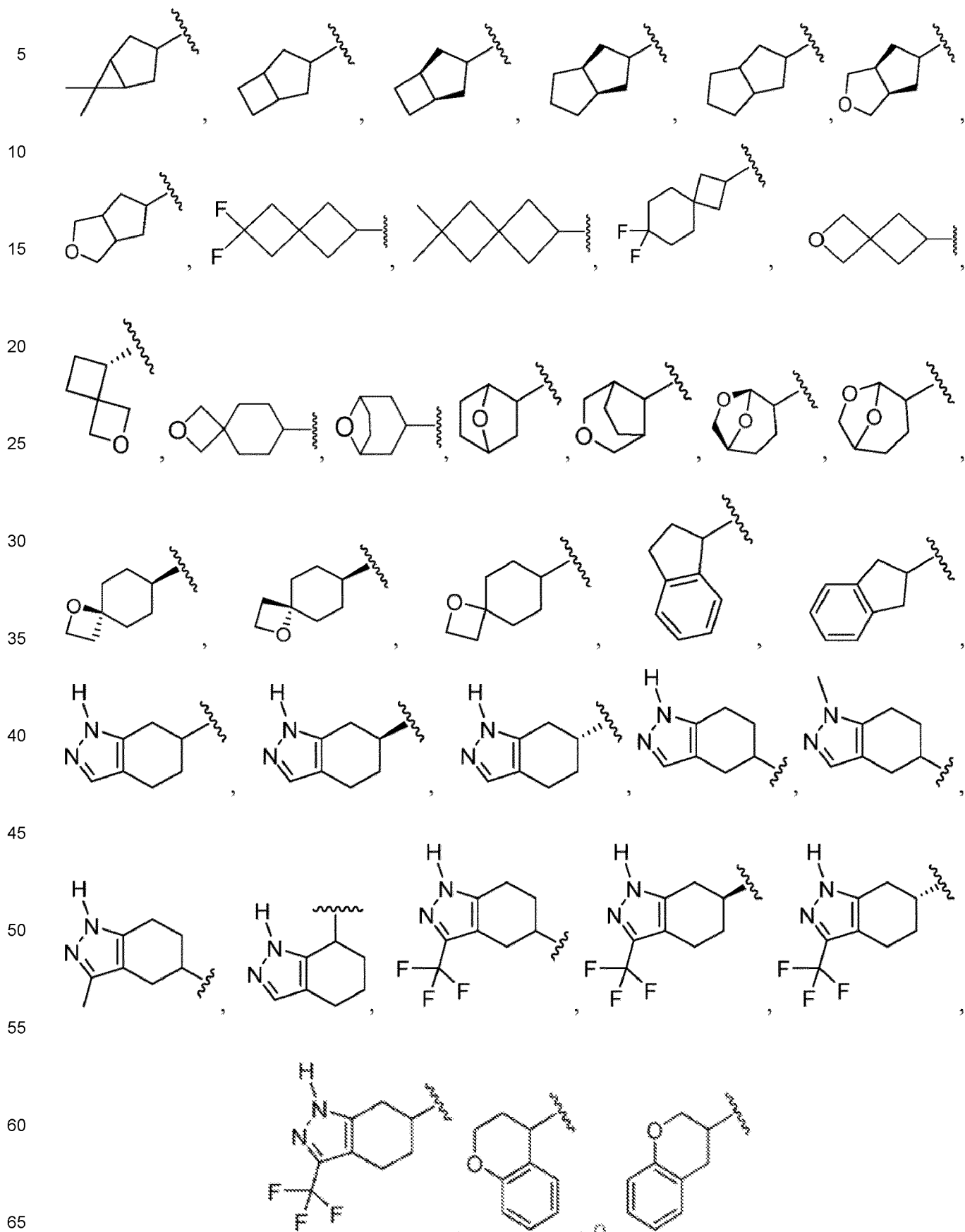
60



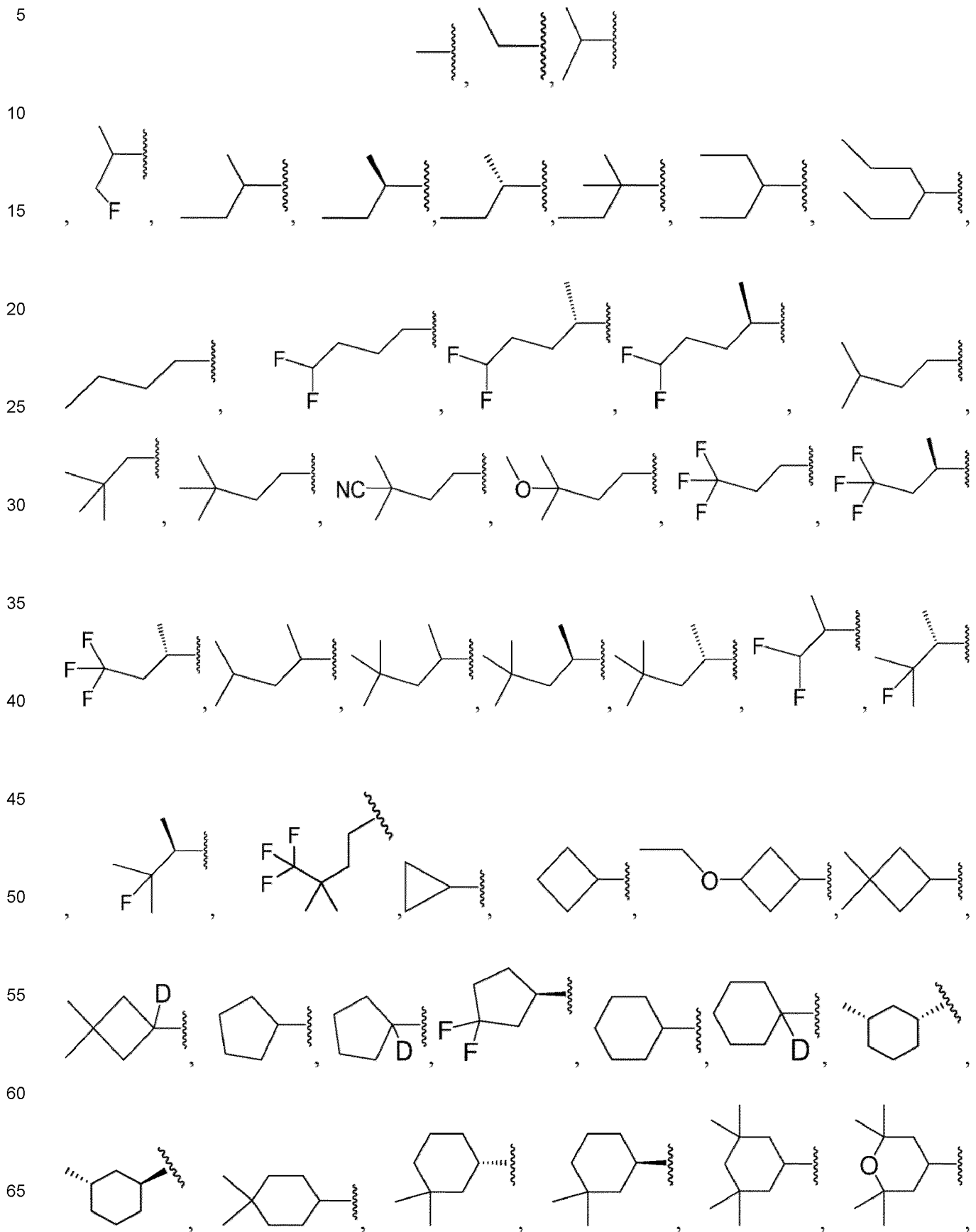
65

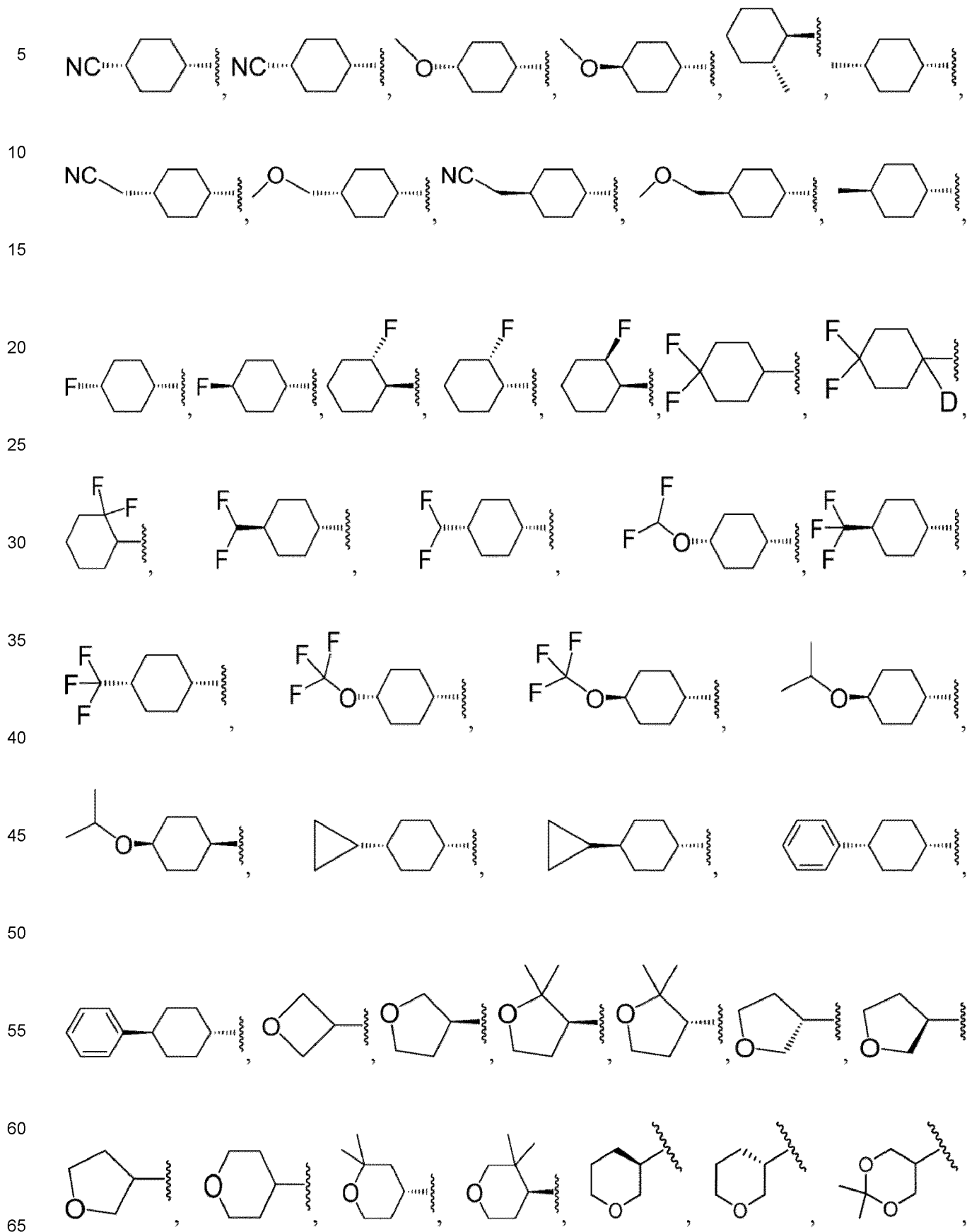


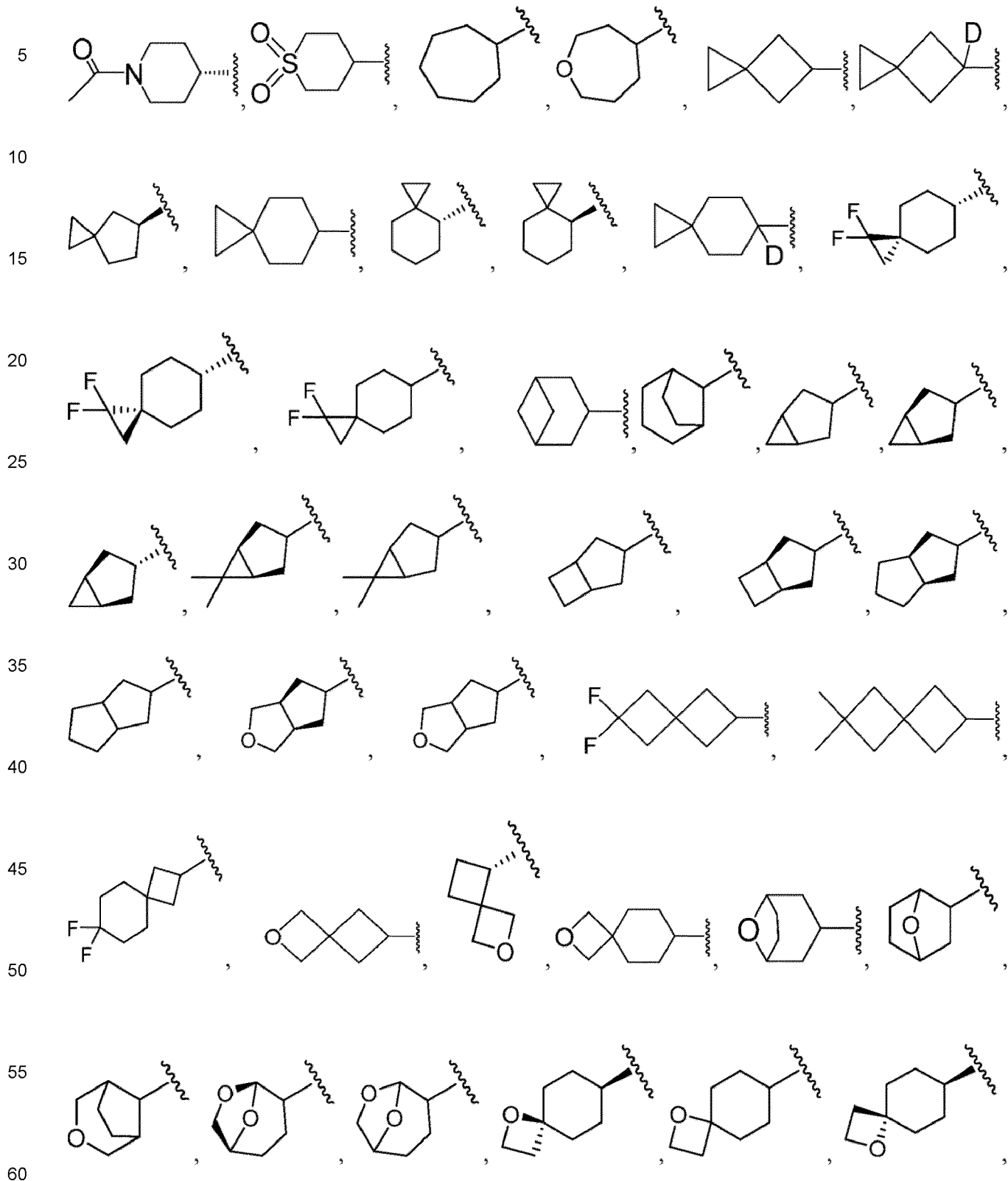


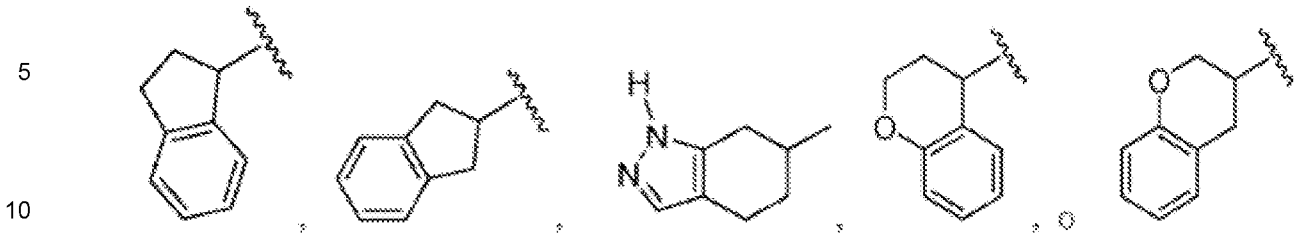


En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IIe), (IIe), (IIe), (IIe), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), o (IIIa-3), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es -H,

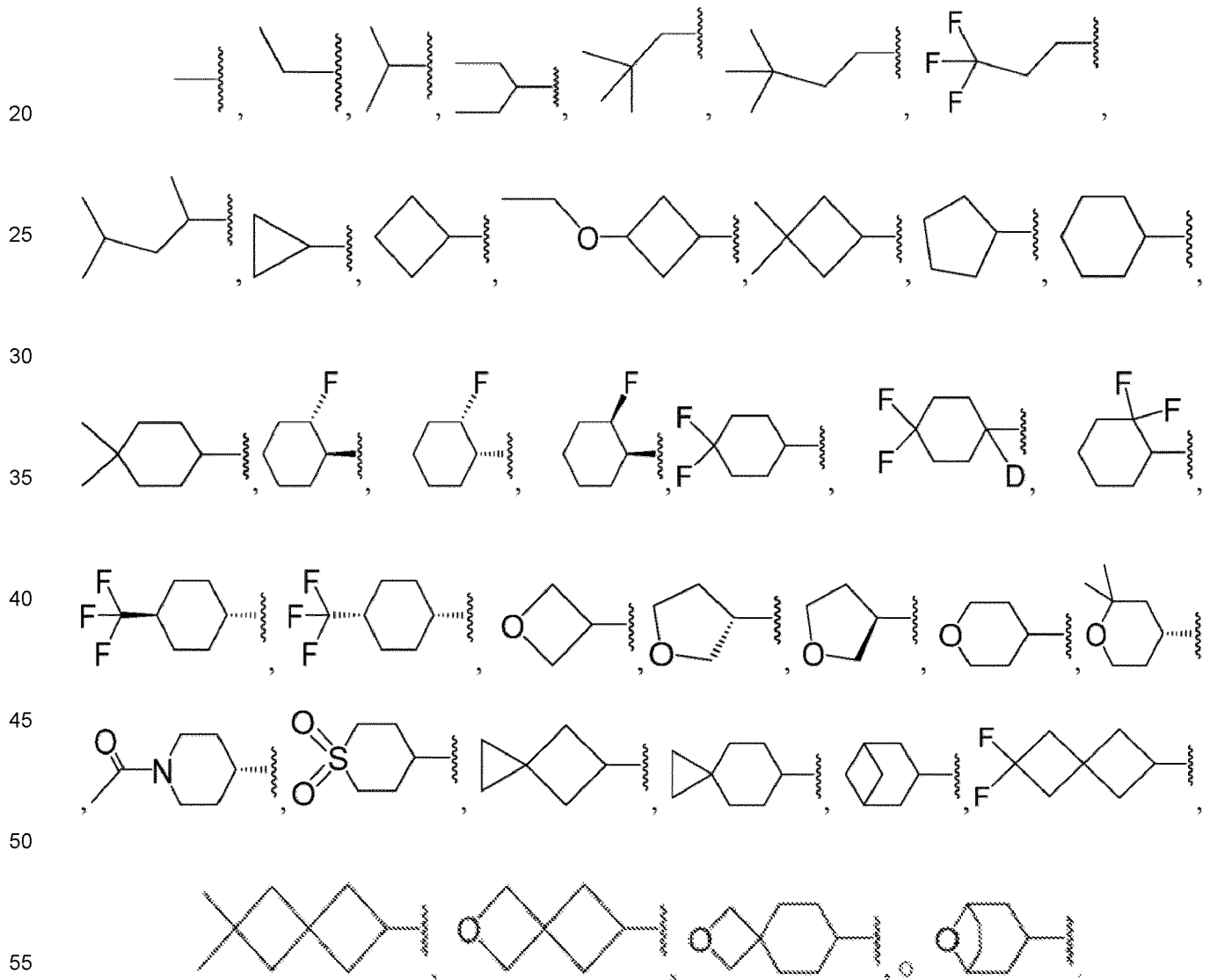




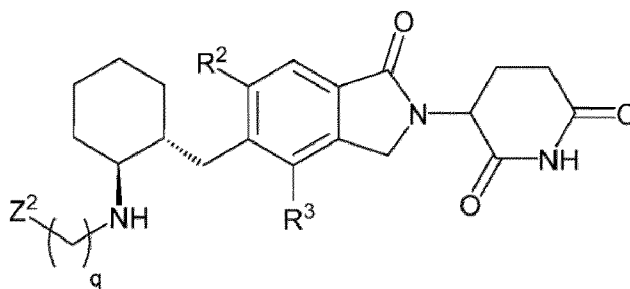




En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (Ili), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), o (IIla-3), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es -H,



[0117] En algunas realizaciones el compuesto de Fórmula (I), (IIa), (IId), o (IIla), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IVa)



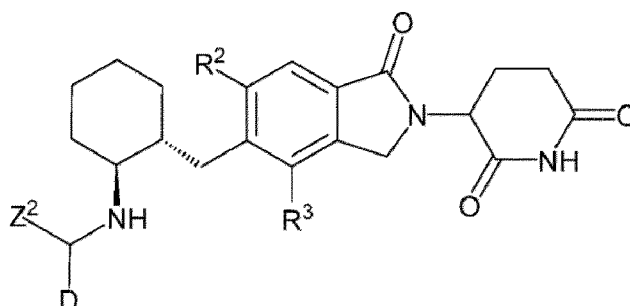
(IVa)

donde q es 1, 2 o 3,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0118] En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (IVa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, q es 1 o 2. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (IVa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, q es 1.

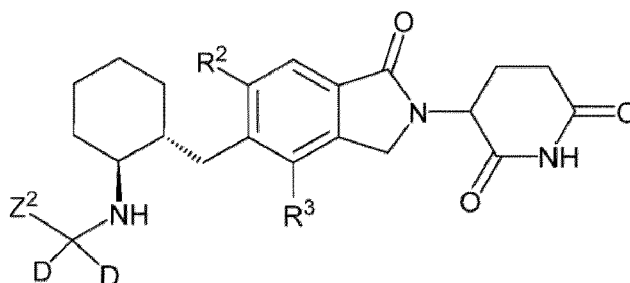
[0119] En algunas realizaciones el compuesto de Fórmula (I), (IIa), (IIc), (IIIa), o (IVa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IVa-1)



(IVa-1)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0120] En algunas divulgaciones el compuesto de Fórmula (I), (IIa), (IIc), (IIIa), o (IVa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IVa-2)

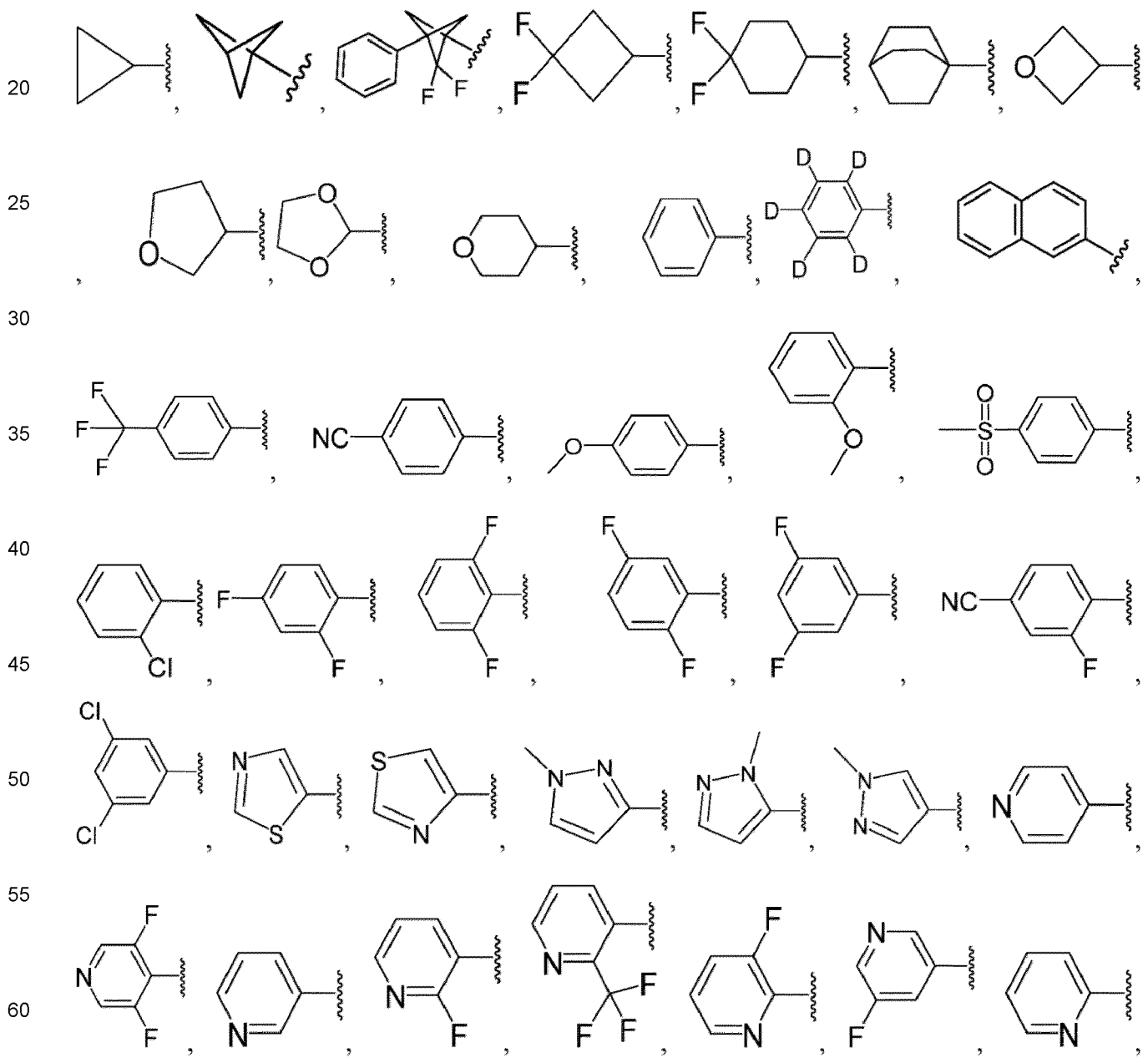


(IVa-2)

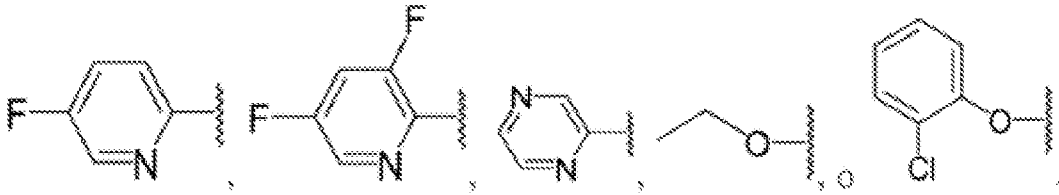
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0121] En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIg), (IIh), (IIi), o (IIIa), (IVa), (IVa-1), o (IVa-2), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Z<sup>2</sup> es -O-R<sup>3a</sup>, cicloalquilo C<sub>3-15</sub>, heterociclilo de 4 a 14 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5 a 14 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde cada Z<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>1a</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, donde cada Z<sup>1a</sup> es independientemente deuterio,

5 ciano, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub> o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>3a</sup>, y donde cada R<sup>3a</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-9</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>, donde cada alquilo o arilo de R<sup>3a</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro halógenos. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), o (IIIa), (IVa), (IVa-1), o (IVa-2), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Z<sup>2</sup> es -O-R<sup>3a</sup>, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.2.2]octilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,3-dioxolanilo, fenilo, naftilo, tiazolilo, pirazolilo, piridilo o pirazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 3 Z<sup>1a</sup>, donde cada Z<sup>1a</sup> es independientemente ciano, -F, -Cl, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, o fenilo, y donde cada R<sup>3a</sup> es independientemente metilo, etilo, o fenilo, donde cada fenilo de R<sup>3a</sup> está opcionalmente sustituido con -Cl. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), o (IIIa), (IVa), (IVa-1), o (IVa-2), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Z<sup>2</sup> es -O-R<sup>3a</sup>, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.2.2]octilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 1,3-dioxolanilo, fenilo, naftilo, tiazolilo, pirazolilo, piridilo o pirazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 Z<sup>1a</sup>, donde cada Z<sup>1a</sup> es independientemente ciano, -F, -Cl, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, y donde cada R<sup>3a</sup> es independientemente metilo, etilo o fenilo, donde cada fenilo de R<sup>3a</sup> está opcionalmente sustituido con -Cl. En algunas divulgaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), o (IIIa), (IVa), (IVa-1), o (IVa-2), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Z<sup>2</sup> es



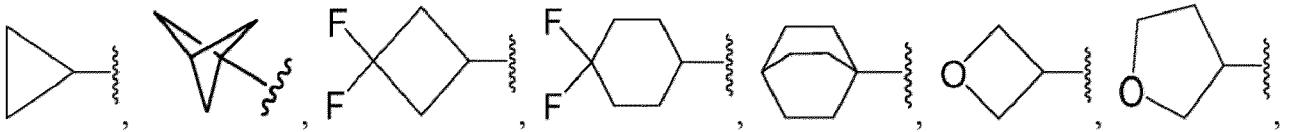
5



10

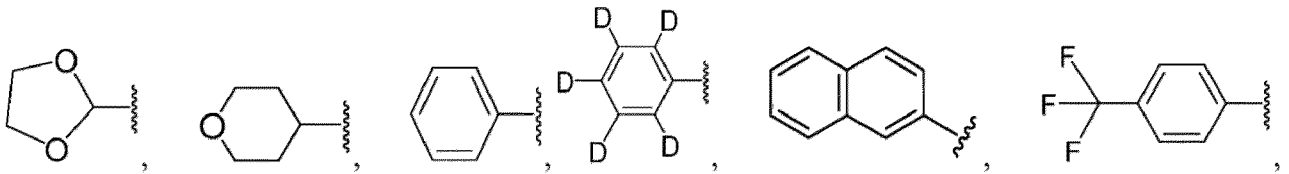
En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (III), o (IIIa), (IVa), (IVa-1), o (IVa-2), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Z<sup>2</sup> es

15



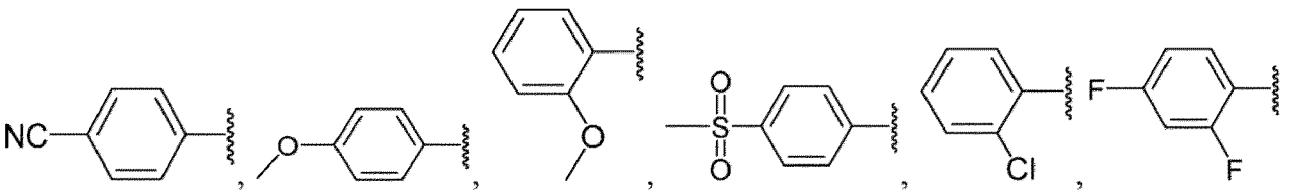
20

25



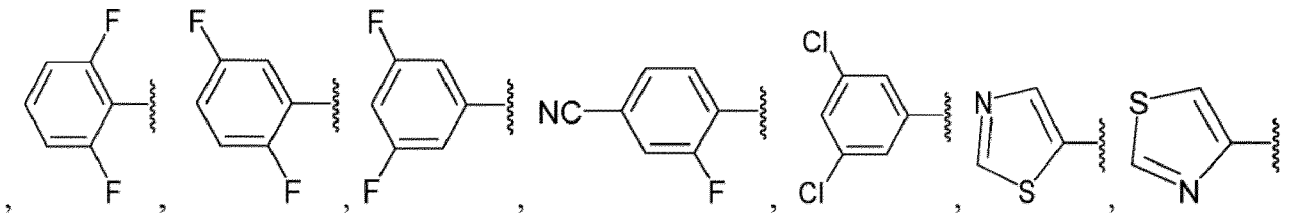
30

35

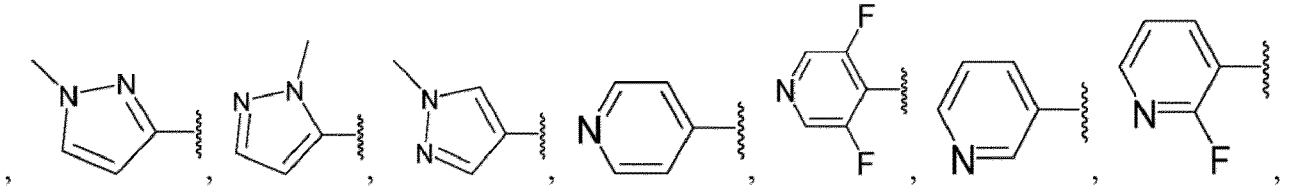


40

45

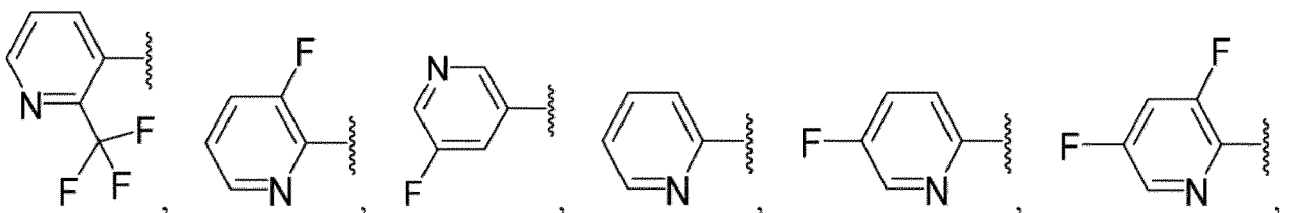


50

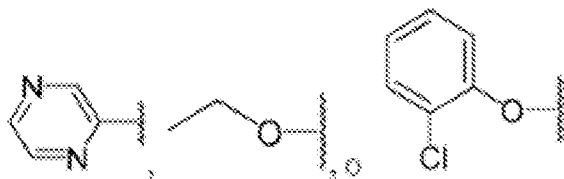


55

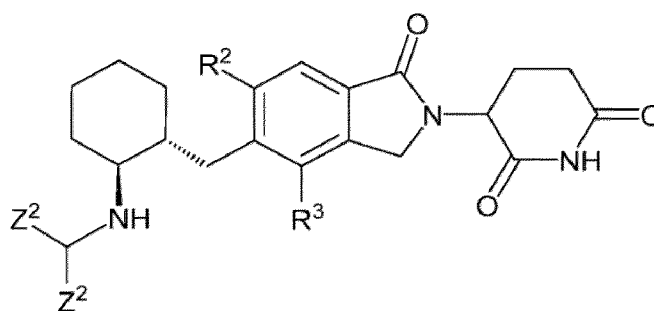
60



65



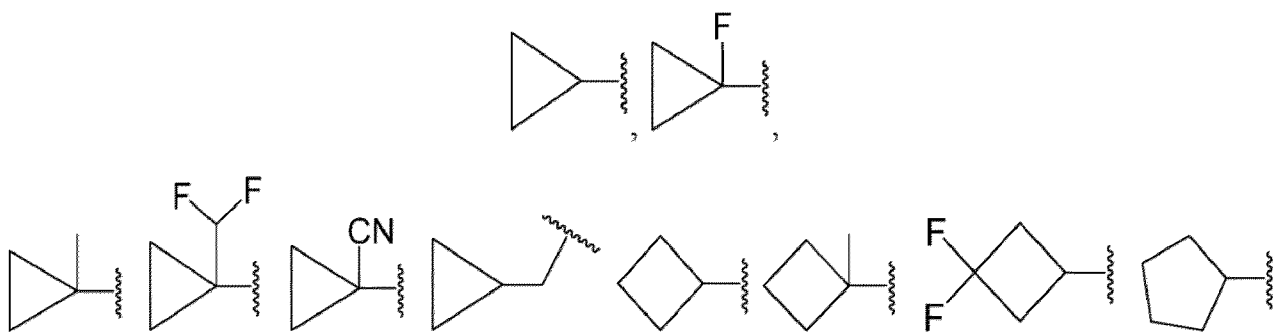
[0122] En algunas realizaciones el compuesto de Fórmula (I), (IIa), (IIb), o (IIIa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IVb)



(IVb)

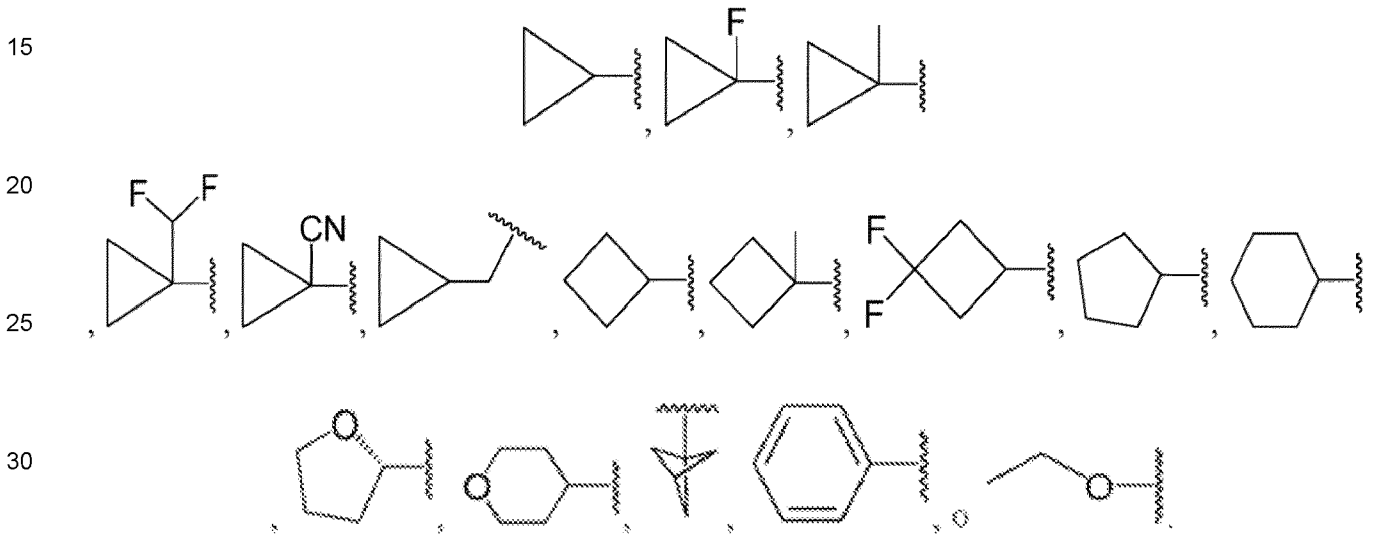
donde cada  $Z^2$  puede ser igual o diferente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0123] En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (III), o (IIIa), o (IVb), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada  $Z^2$ , que puede ser igual o diferente, es independientemente alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-15}$ , heterociclilo de 4 a 14 miembros con 1-2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo  $C_{6-14}$ , o alcoxi  $C_{1-6}$ , cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 3  $Z^{1a}$ , donde cada  $Z^{1a}$  es independientemente halógeno, ciano, =O, haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , o arilo  $C_{6-14}$ . En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (III), o (IIIa), o (IVb), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada  $Z^2$ , que puede ser igual o diferente, es independientemente alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-15}$ , heterociclilo de 4 a 14 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo  $C_{6-14}$ , o alcoxi  $C_{1-6}$ , cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 3  $Z^{1a}$ , donde cada  $Z^{1a}$  es independientemente halógeno, ciano, haloalquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , arilo  $C_{6-14}$ . En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (III), o (IIIa), o (IVb), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada  $Z^2$ , que puede ser igual o diferente, es independientemente metilo, etilo, etoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranoilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, fenilo, o tiopiranilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 3  $Z^{1a}$ , donde cada  $Z^{1a}$  es independientemente -F, -CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CN, =O, o ciclopropilo. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (III), o (IIIa), o (IVb), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada  $Z^2$ , que puede ser igual o diferente, es independientemente metilo, etilo, etoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidropiranoilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 3  $Z^{1a}$ , donde cada  $Z^{1a}$  es independientemente -F, -CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CN, o ciclopropilo. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (III), o (IIIa), o (IVb), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada  $Z^2$ , que puede ser igual o diferente, es independientemente -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

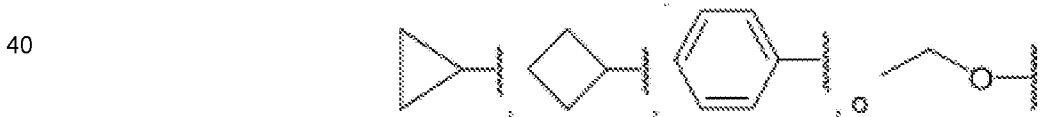




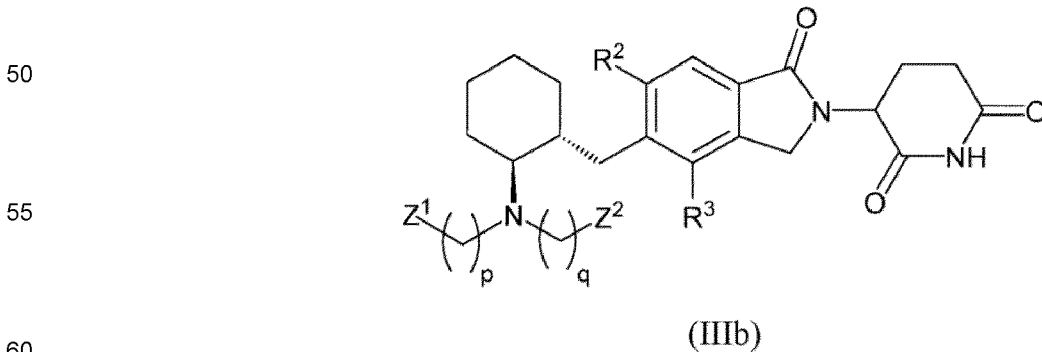
10 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (Ili), o (IIIa), o (IVb), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada Z<sup>2</sup>, que puede ser igual o diferente, es independientemente -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,



35 En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (Ili), o (IIIa), o (IVb), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada Z<sup>2</sup>, que puede ser igual o diferente, es independientemente -CH<sub>3</sub>,



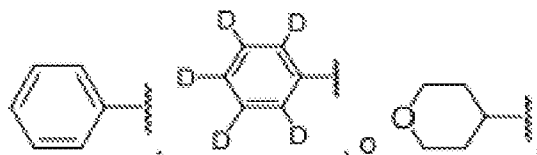
45 **[0124]** En algunas realizaciones el compuesto de Fórmula (I), (IIa), o (IId), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IIIb)



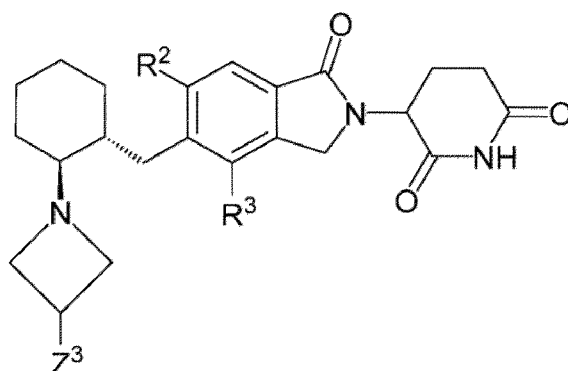
donde cada p o q, que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente 1, 2 o 3,  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 **[0125]** En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (IIIb), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, p y q

son 1 cada uno. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (IIIb), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada  $Z^1$  o  $Z^2$ , que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente -H, arilo  $C_{6-10}$ , o heterociclo de 4 a 10 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde cada arilo o heterociclo de  $Z^1$  o  $Z^2$  no está sustituido. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (IIIb), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada  $Z^1$  o  $Z^2$ , que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente hidrógeno, fenilo no sustituido, o tetrahidropiraniilo no sustituido. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (IIIb), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada  $Z^1$  o  $Z^2$ , que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente



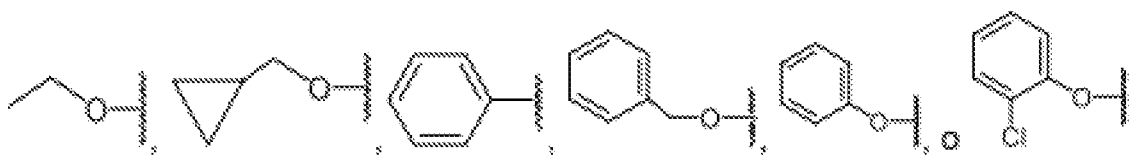
[0126] En algunas realizaciones el compuesto de Fórmula (I), (IIa), o (IIb), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IIIc)



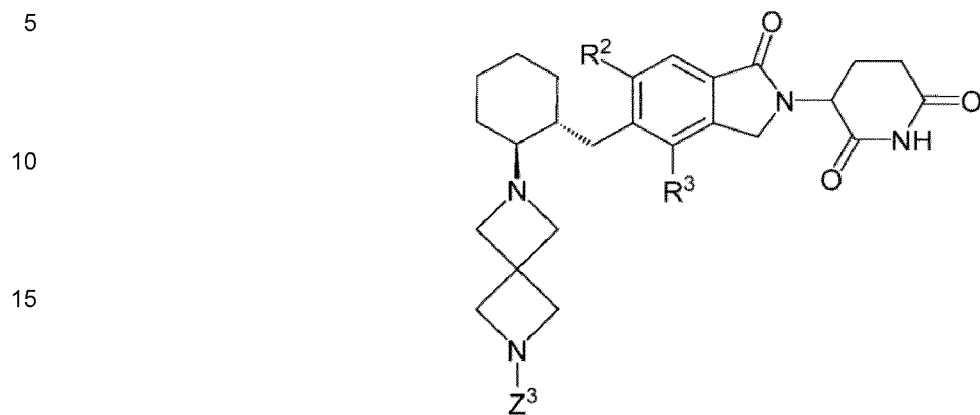
(IIIc)

o su sal farmacéuticamente aceptable.

[0127] En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (IIIc), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  $Z^3$  es -H, arilo  $C_{6-10}$ , o  $-O-R^{3a}$ , donde  $R^{3a}$  es -H,  $C_{1-6}$  alquilo o arilo  $C_{6-10}$ , donde el  $R^{3a}$  alquilo o arilo está cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, cicloalquilo  $C_{3-10}$ , o arilo  $C_{6-10}$ . En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (IIIc), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  $Z^3$  es metilo, fenilo, o  $-O-R^{3a}$ , donde  $R^{3a}$  es metilo, etilo, o fenilo, donde el metilo o fenilo  $R^{3a}$  está cada uno opcionalmente sustituido con -Cl, ciclopropilo, o fenilo. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (IIIc), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  $Z^3$  es



[0128] En algunas realizaciones el compuesto de Fórmula (I), (IIa), o (IIb), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IIIc)



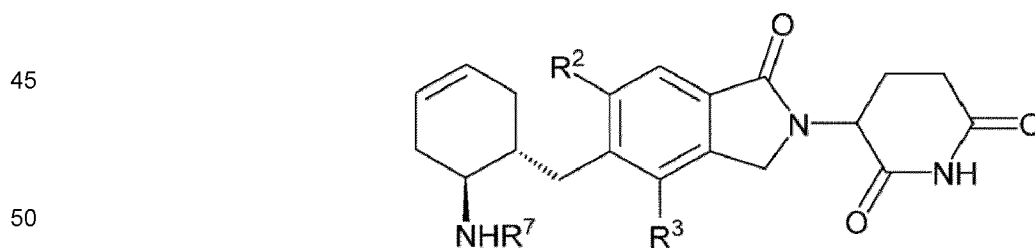
(III d)

o su sal farmacéuticamente aceptable.

25 **[0129]** En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (II d), (IIe), (II f), (II g), (II h), (II i), o (III d), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Z<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con un arilo C<sub>6-10</sub> de Z<sup>1a</sup>, donde el arilo C<sub>6-10</sub> de Z<sup>1a</sup> está opcionalmente sustituido con un halógeno de Z<sup>1b</sup>. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (II d), (IIe), (II f), (II g), (II h), (II i), o (III d), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Z<sup>3</sup> es metilo, opcionalmente sustituido con un fenilo de Z<sup>1a</sup>, donde el fenilo de Z<sup>1a</sup> está opcionalmente sustituido con un -Cl de Z<sup>1b</sup>. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (II d), (IIe), (II f), (II g), (II h), (II i), o (III d), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, Z<sup>3</sup> es



40 **[0130]** En algunas realizaciones el compuesto de Fórmula (I) o (IIa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (IIIe)



(III e)

55 o su sal farmacéuticamente aceptable.

60 **[0131]** En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (II d), (IIe), (II f), (II g), (II h), (II i), o (III e), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (II d), (IIe), (II f), (II g), (II h), (II i), o (III e), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es



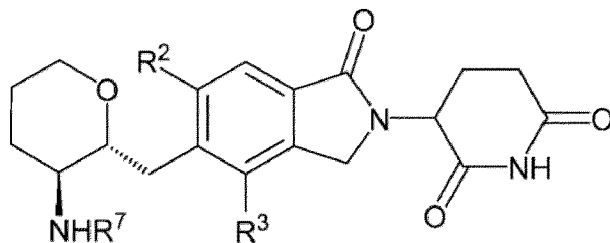
**[0132]** En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (IIc), o (II f), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

es un compuesto de Fórmula (III f).

5

10

15



(III f)

o su sal farmacéuticamente aceptable.

20

25

30

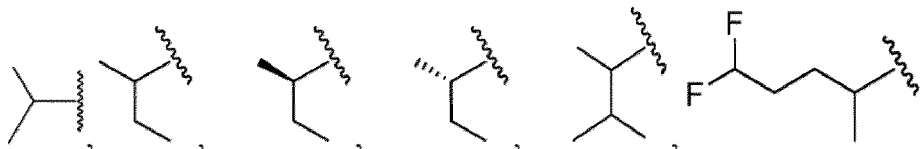
35

40

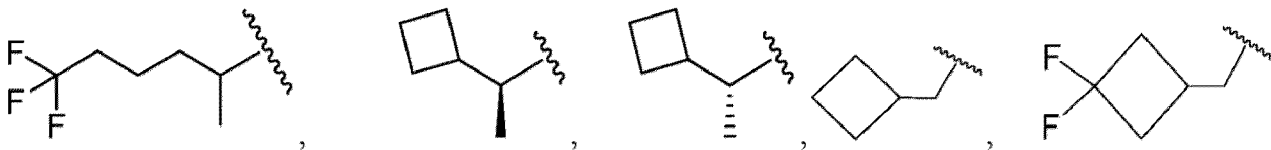
45

[0133] En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (II f), (IIg), (IIh), (III), o (III f), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, o heterociclilo de 4 a 12 miembros con 1 a 2 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que cada alquilo, cicloalquilo o heterociclilo de R<sup>7</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 Z<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, donde cada Z<sup>2</sup> es independientemente, deuterio, halógeno, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, o heterociclociclo de 4 a 12 miembros con 1 a 2 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde cada alquilo C<sub>1-6</sub> de Z<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 Z<sup>1a</sup>, donde cada Z<sup>1a</sup> es independientemente halógeno o alcoxi C<sub>1-6</sub>. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (II f), (IIg), (IIh), (III), o (III f), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, espiro[3.3]heptanilo, espiro[2.5]octanilo, espiro[3.5]nonanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxepanilo, piperidilo, o tetrahidroindazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 Z<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, donde cada Z<sup>2</sup> es independientemente, deuterio, -F, -CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, ciclobutilo, oxetanilo o tetrahidropiranilo, donde cada ciclobutilo, oxetanilo o tetrahidropiranilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 -F. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (II f), (IIg), (IIh), (III), o (III f), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, espiro[3.3]heptanilo, espiro[3.5]nonanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxepanilo o piperidilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 Z<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, donde cada Z<sup>2</sup> es independientemente, deuterio, -F, -CH<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -O-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, ciclobutilo, oxetanilo o tetrahidropiranilo, donde cada ciclobutilo, oxetanilo o tetrahidropiranilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 -F. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (II f), (IIg), (IIh), (III), o (III f), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es cicloalquilo C<sub>3-12</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (II f), (IIg), (IIh), (III), o (III f), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 -F. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (II f), (IIg), (IIh), (III), o (III f), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es

50



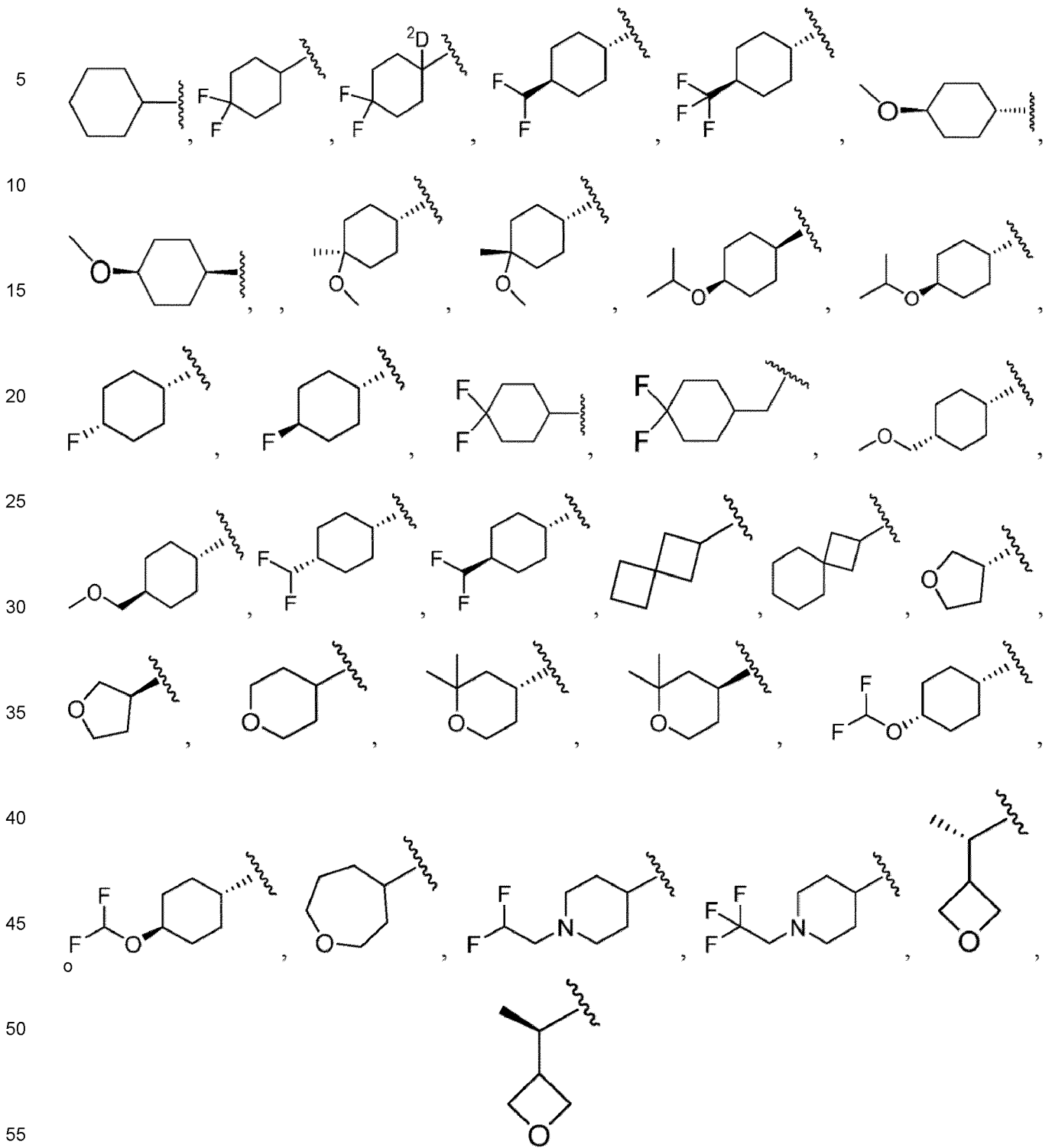
55



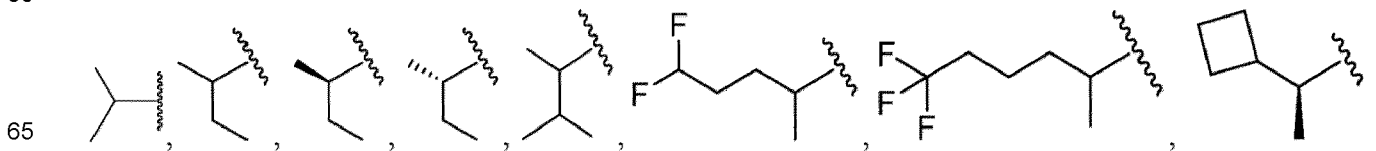
60

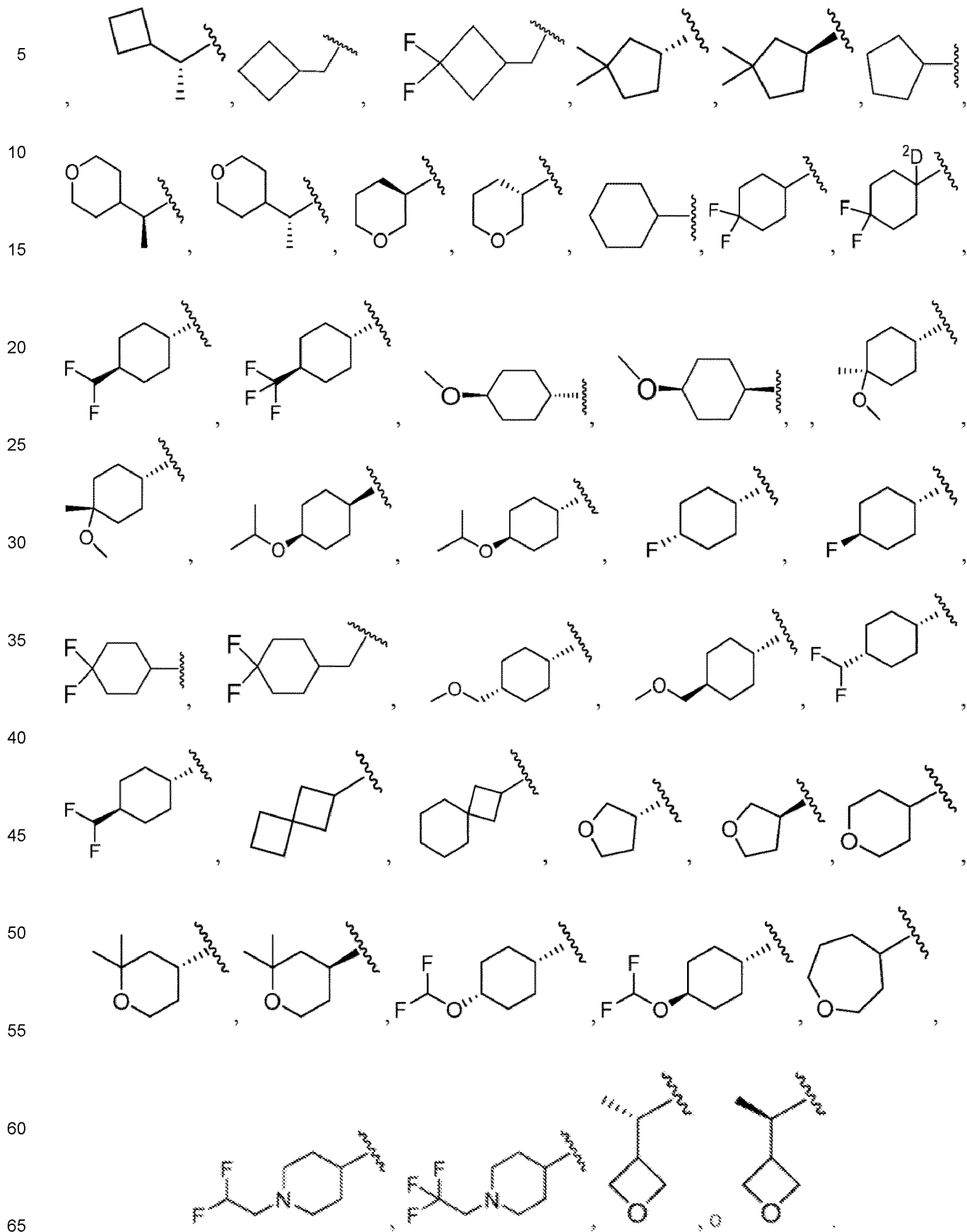
65





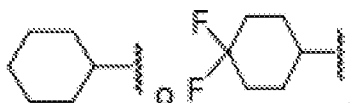
En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IIe), (IIg), (IIh), (III), o (IIIc), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es





En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), o (IIIf), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es

5

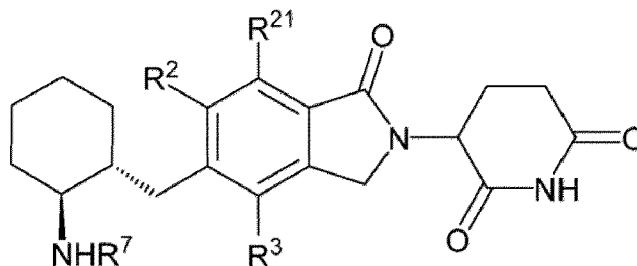


[0134] En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), o (IIa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>1</sup> es -D. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), (Ia), (IIb), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIE), (IIIf), (IVa), (IVa-1), o (IVa-2), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R<sup>2</sup> es -H o -F. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), (Ia), (IIb), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIE), (IIIf), (IVa), (IVa-1), o (IVa-2), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R<sup>2</sup> es -H. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), (Ia), (IIb), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIE), (IIIf), (IVa), (IVa-1), o (IVa-2), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R<sup>2</sup> es -F. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), (Ia), (IIb), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIE), (IIIf), (IVa), (IVa-1), o (IVa-2), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R<sup>3</sup> es -H o -F. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), (Ia), (IIb), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIE), (IIIf), (IVa), (IVa-1), o (IVa-2), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R<sup>3</sup> es -H. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), (Ia), (IIb), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIE), (IIIf), (IVa), (IVa-1), o (IVa-2), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R<sup>3</sup> es -H. En algunas realizaciones del compuesto de fórmula (I), (Ia), (IIb), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIE), (IIIf), (IVa), (IVa-1), o (IVa-2), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R<sup>3</sup> es -F. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), o (IIi), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son cada uno -H.

25

[0135] En algunas realizaciones el compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (V)

30



35

40

(V)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

45

R<sup>2</sup> es -H o -F;

R<sup>21</sup> es -H o -F;

50

R<sup>3</sup> es -H o -F;

R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub> o cicloalquilo C<sub>3-12</sub>,

en el que cada alquilo o cicloalquilo de R<sup>7</sup> está opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes; y

55

cada Z<sup>2</sup> es independientemente deuterio, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub> o arilo C<sub>6-10</sub>.

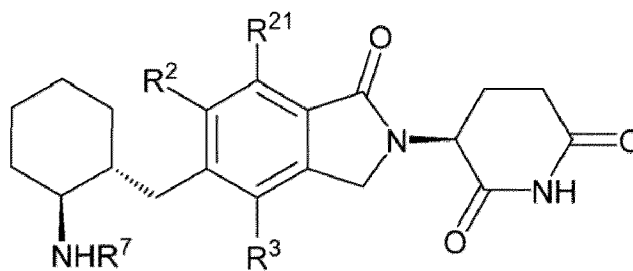
[0136] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (V), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (Va):

60

65

5

10



(Va)

15

o su sal farmacéuticamente aceptable.

20

25

**[0137]** En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (V) o (Va), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>2</sup> es -H; R<sup>2a</sup> es -H; y R<sup>3</sup> es -H o -F. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (V) o (Va), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, espiro[2.3]hexilo, biciclo[3.1.1]heptilo, espiro[3.3]heptilo, espiro[2.5]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, (1R,5S)biciclo[3.1.0]hexilo, (1R,5S)biciclo[3.2.0]heptilo, espiro[2.4]heptilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 Z<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, donde cada Z<sup>2</sup> es independientemente deuterio, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -F, o fenilo. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (V) o (Va), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub> o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 2 Z<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, donde cada Z<sup>2</sup> es independientemente -F o fenilo. En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (V) o (Va), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es

30

35

40

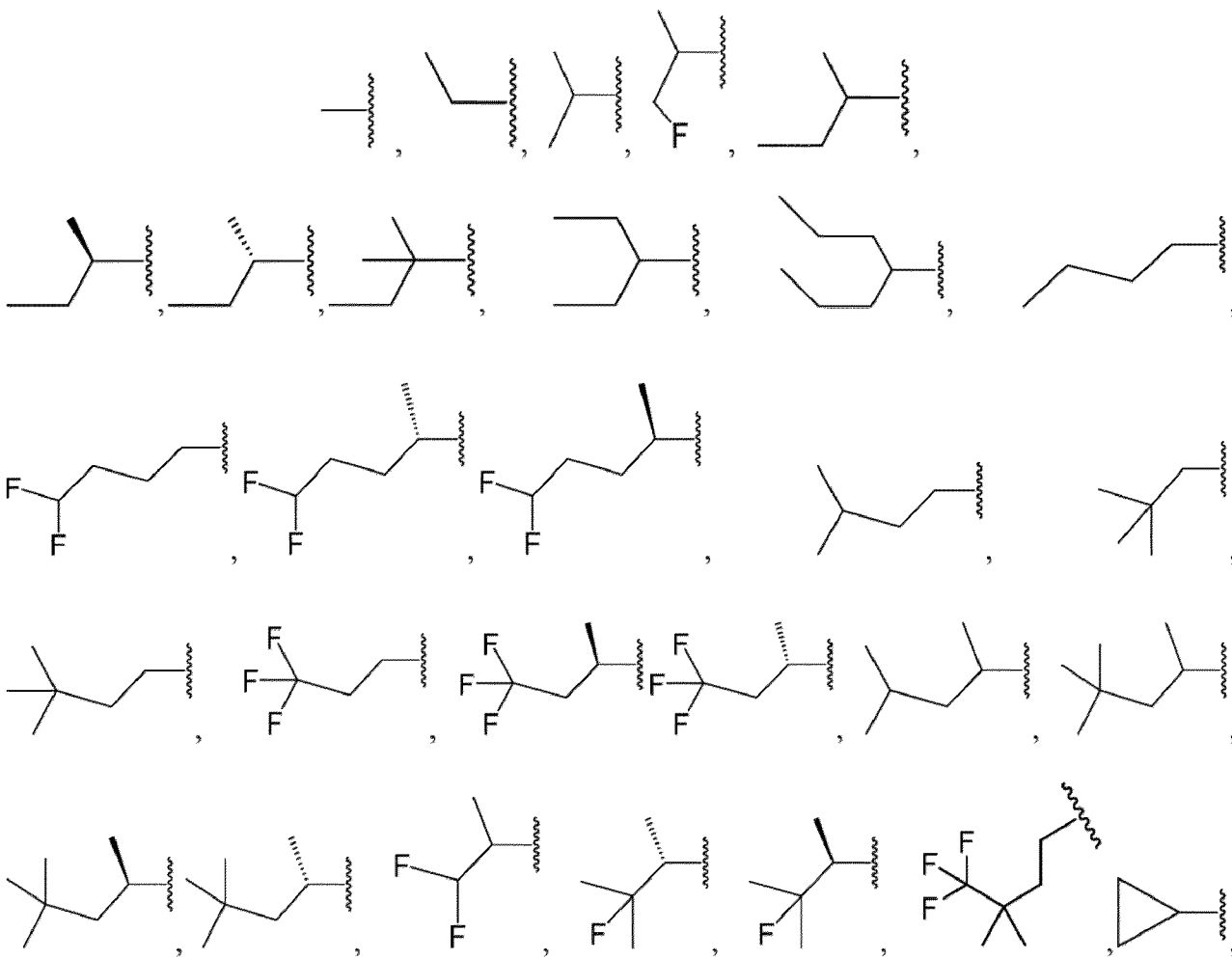
45

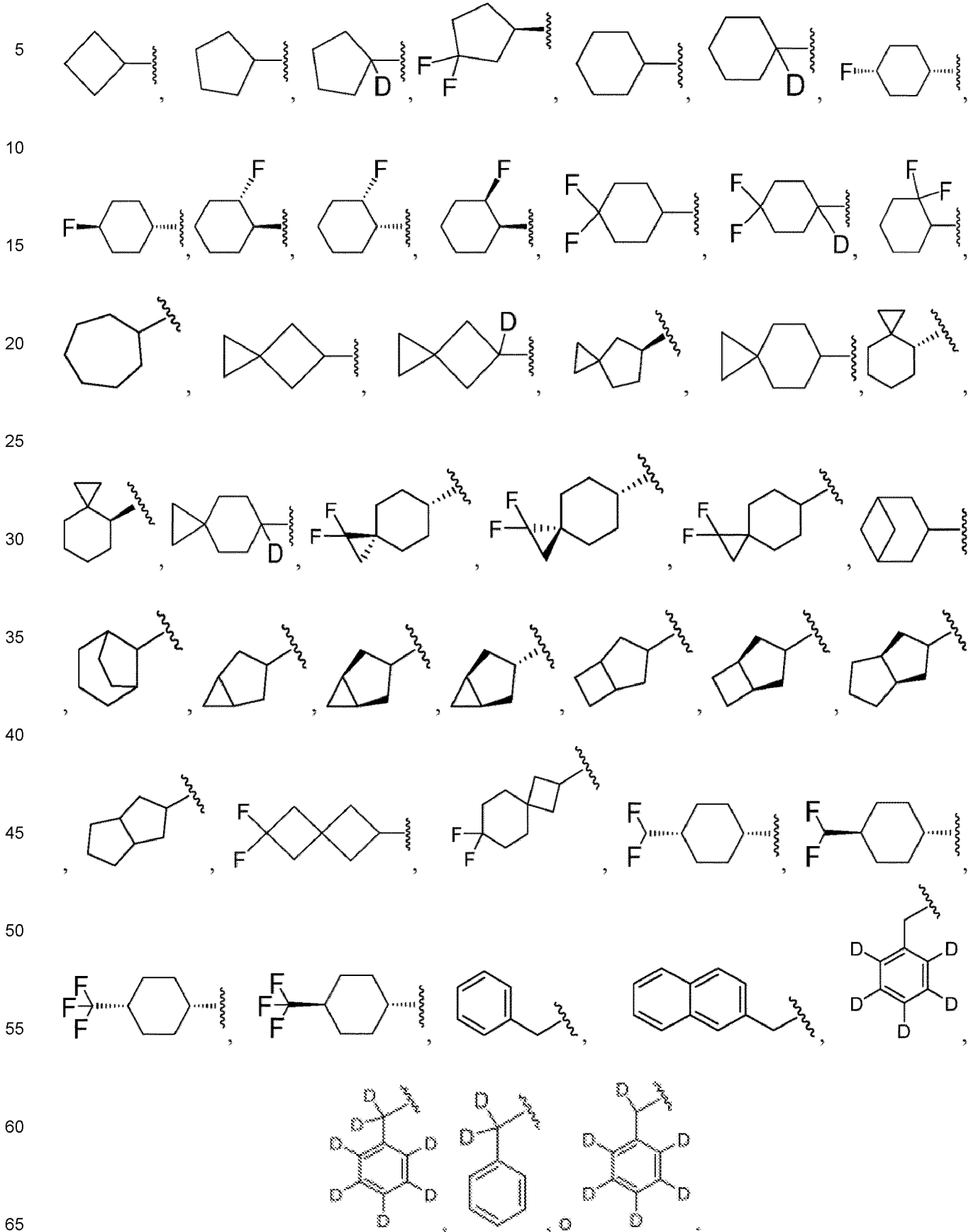
50

55

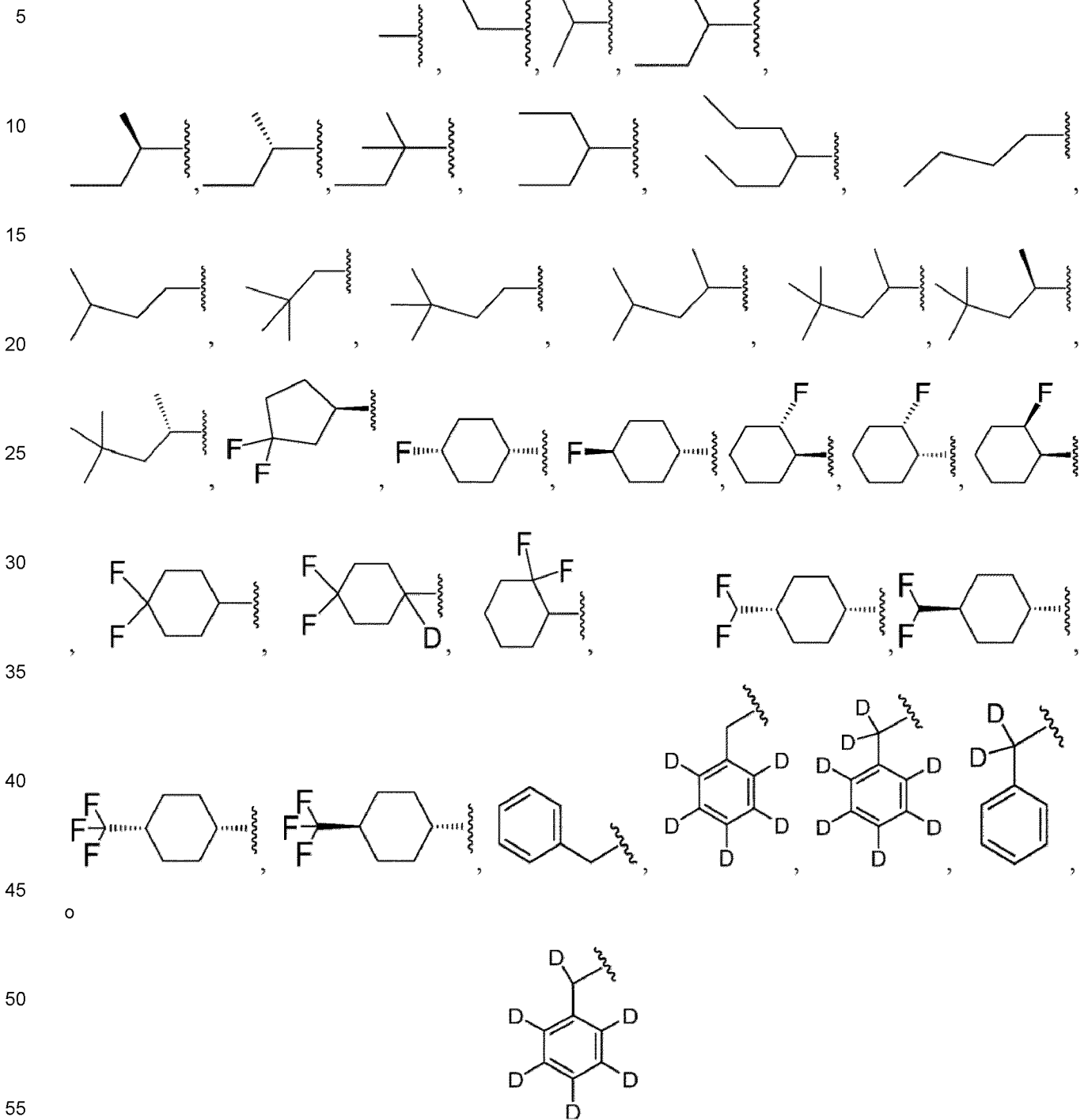
60

65

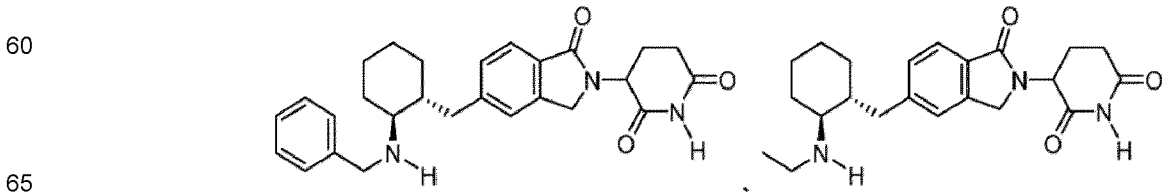




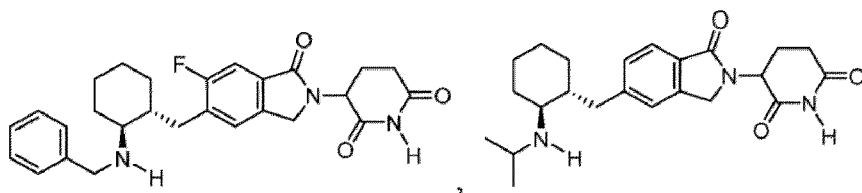
En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (V) o (Va), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es



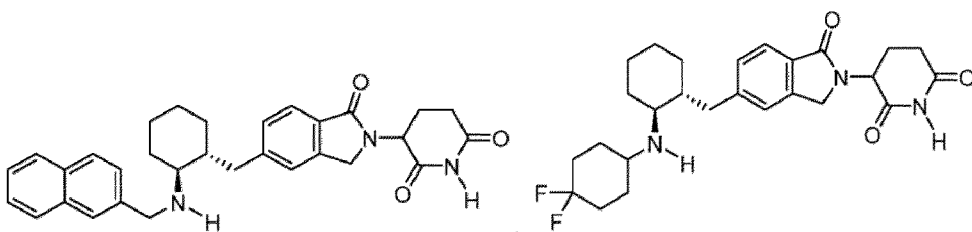
[0138] En algunas divulgaciones el compuesto de Fórmula (V), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es



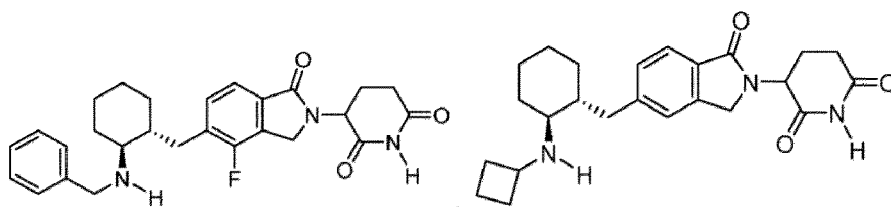
5



10

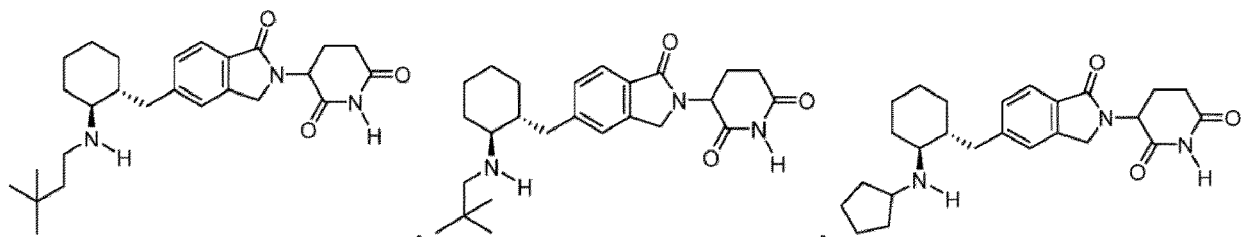


15



20

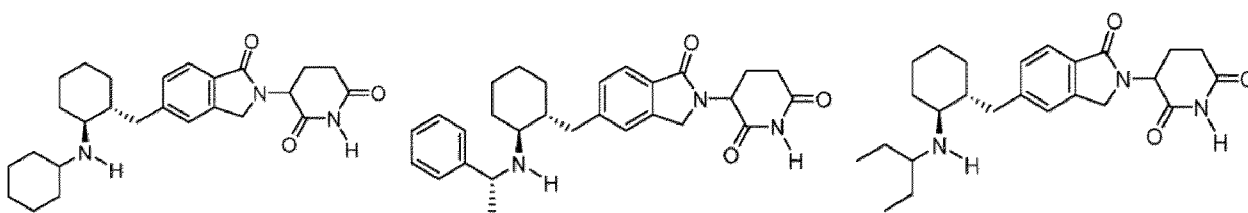
25



30

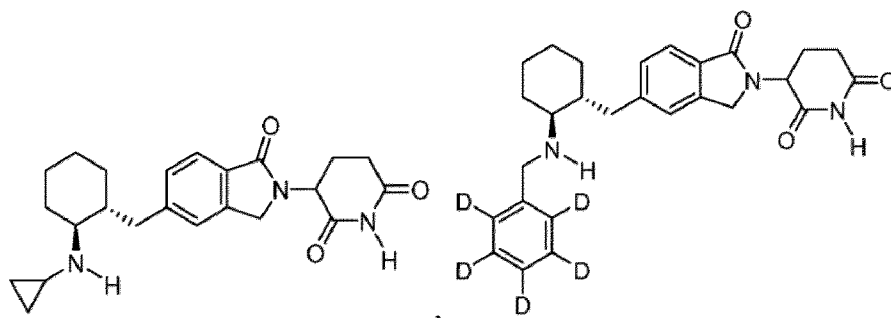
35

40



45

50

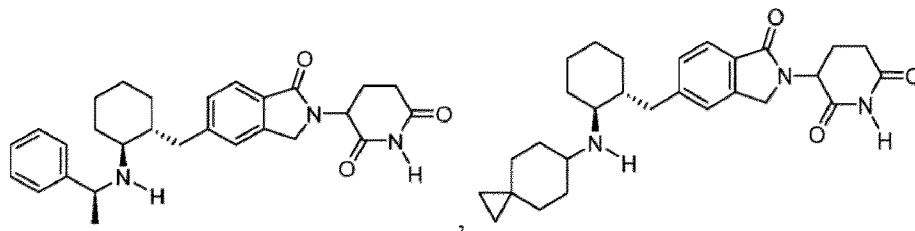


55

60

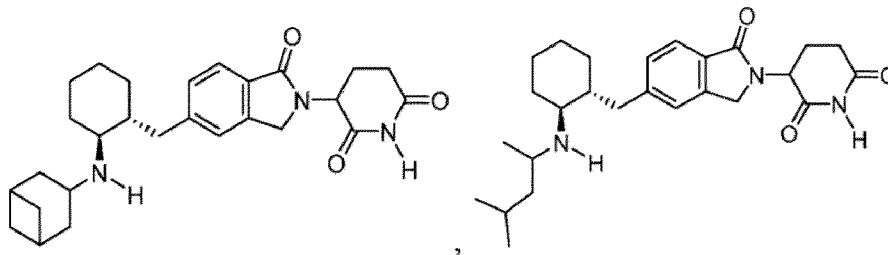
65

5



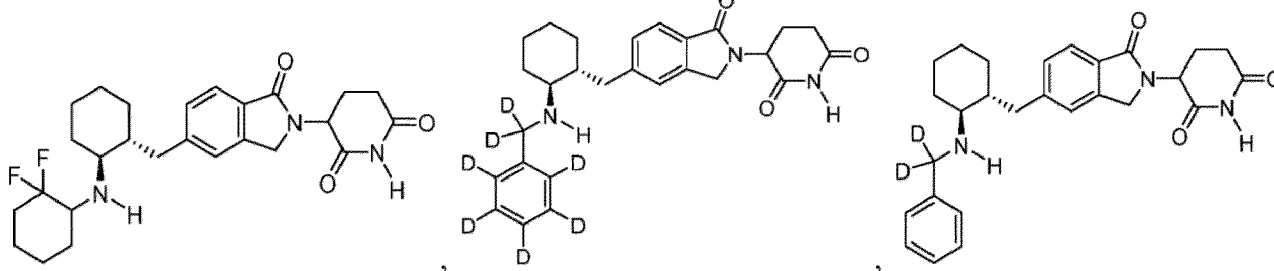
10

15



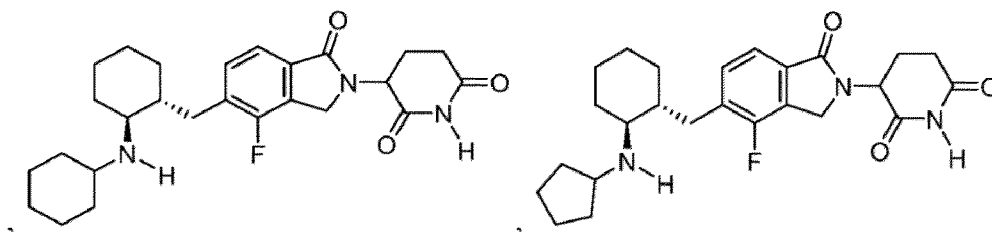
20

25



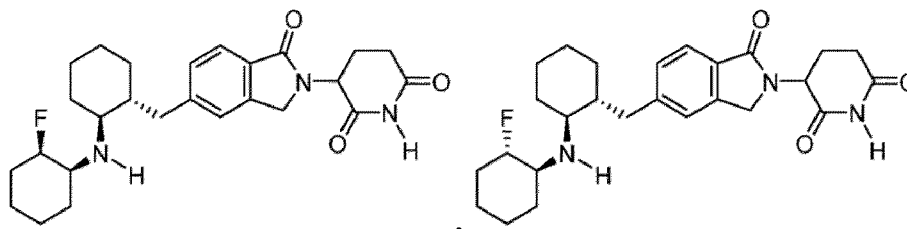
30

35



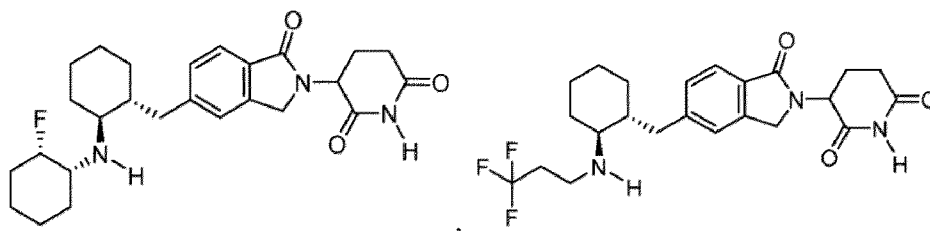
40

45



50

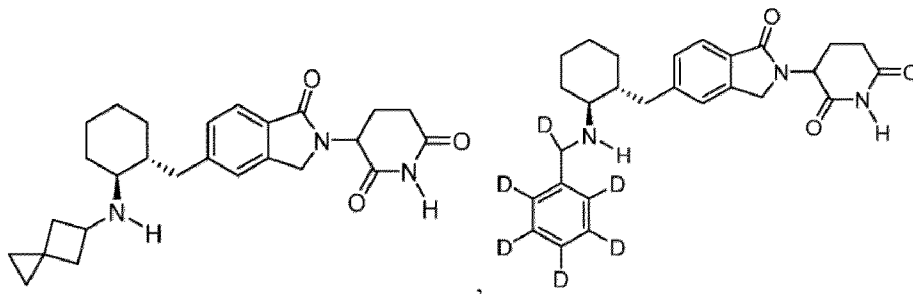
55



60

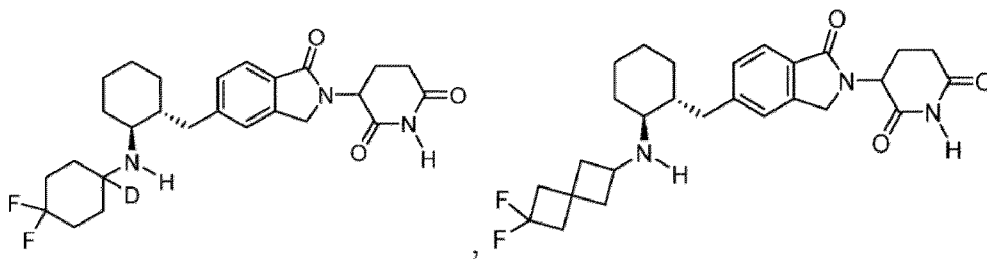
65

5



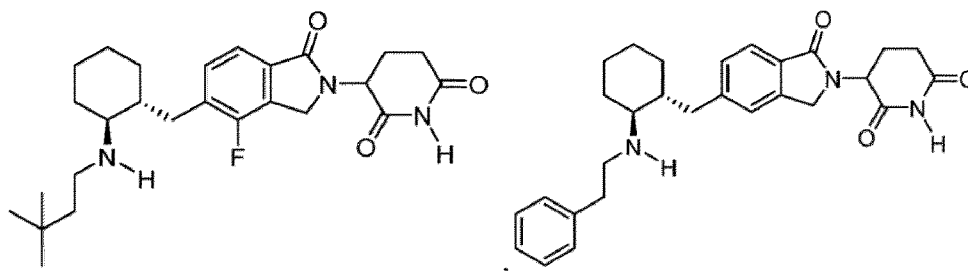
10

15



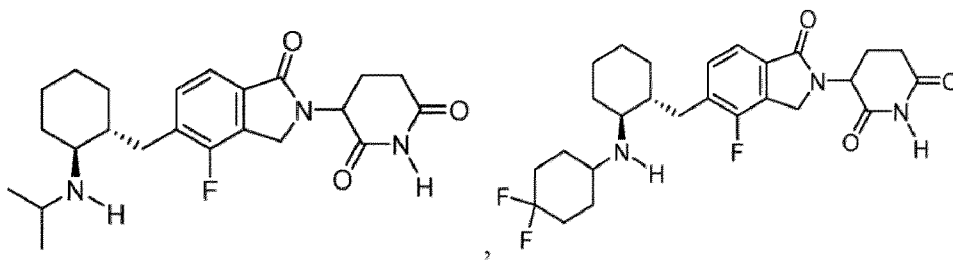
20

25



30

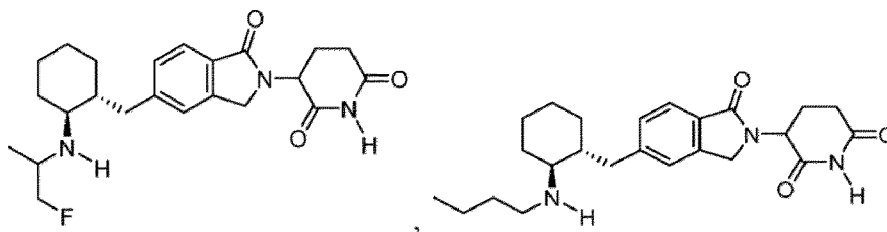
35



40

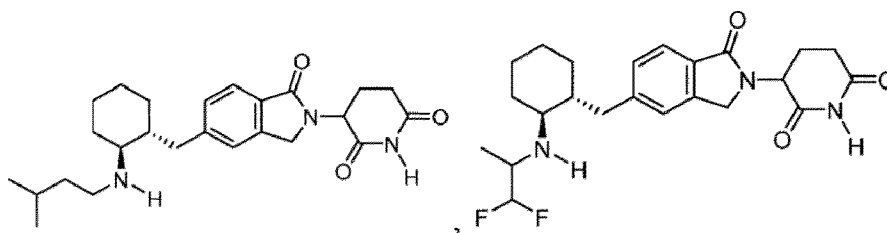
45

50



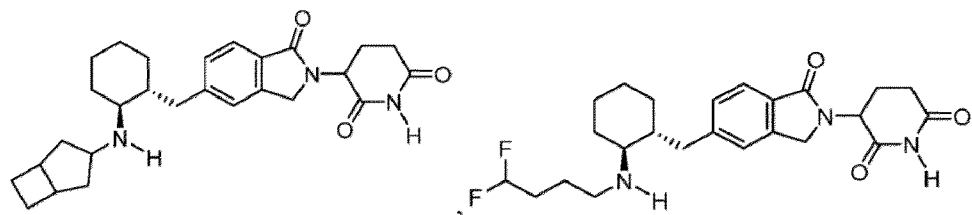
55

60



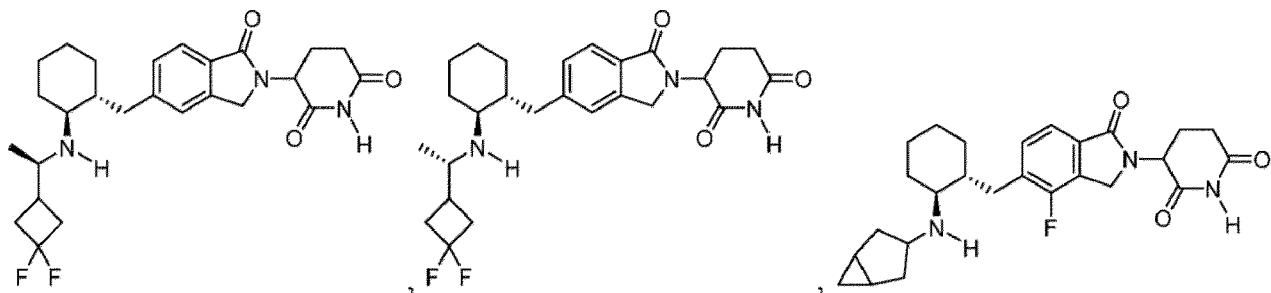
65

5



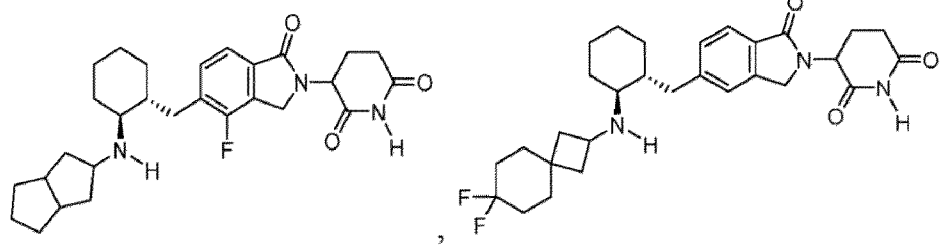
10

15



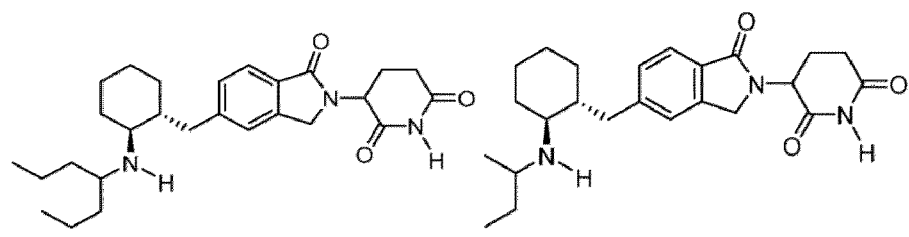
20

25



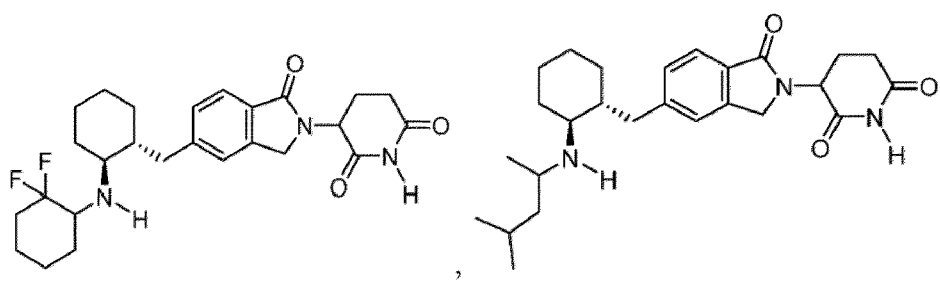
30

35



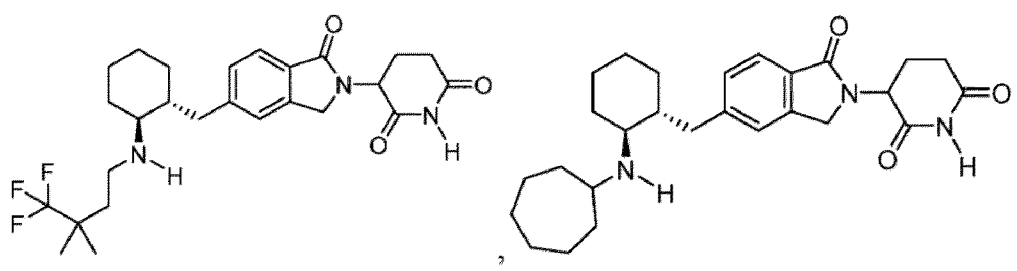
40

45



50

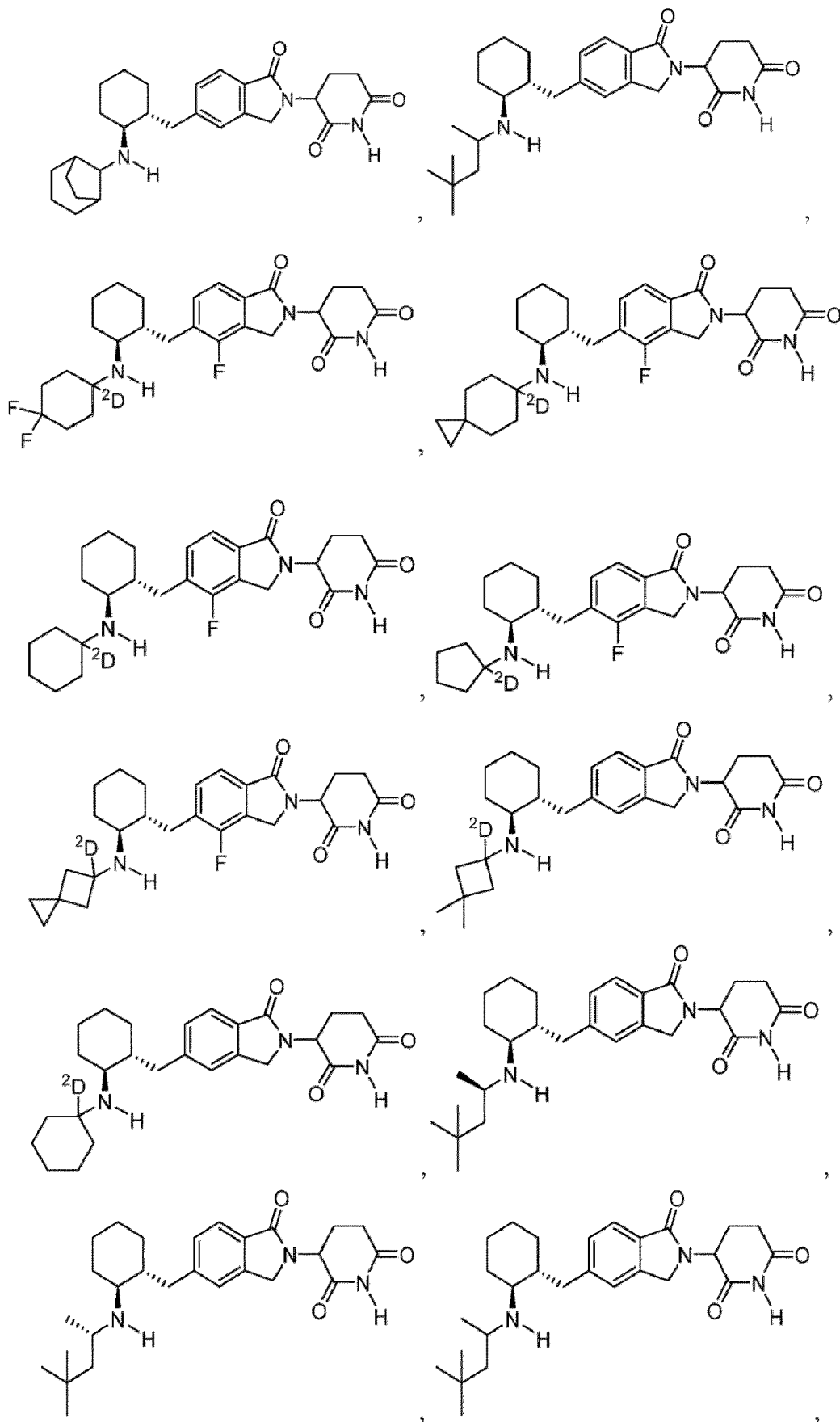
55



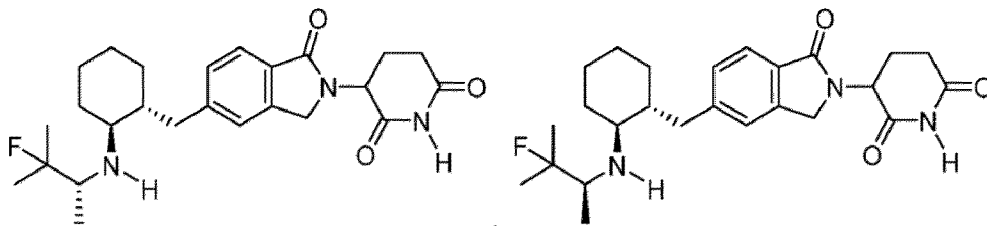
60

65

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

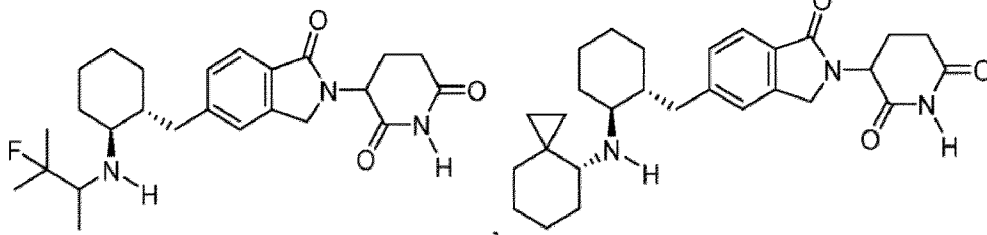


5



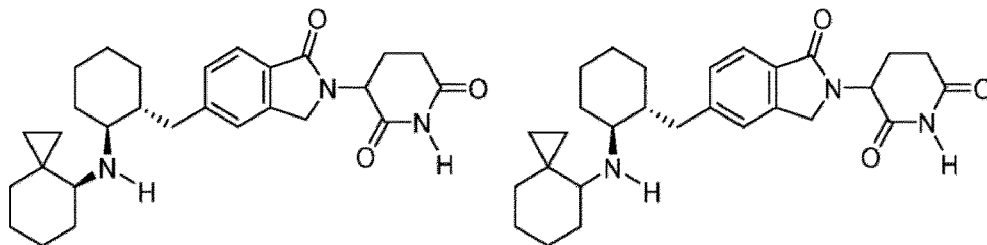
10

15



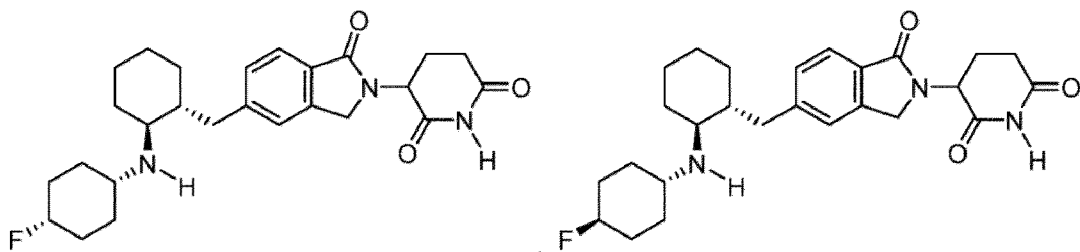
20

25



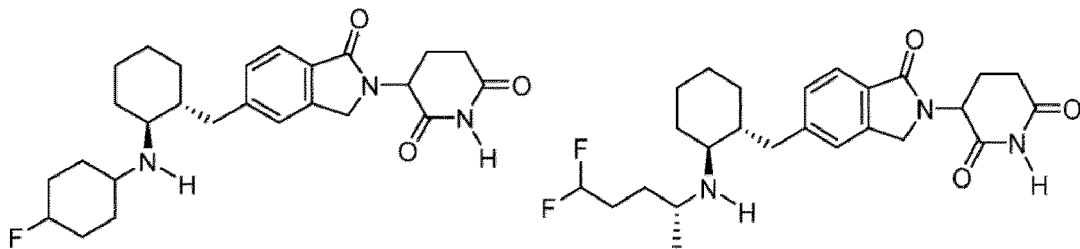
30

35



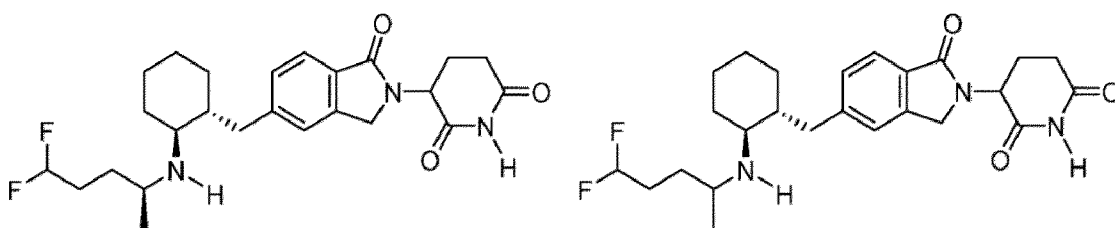
40

45



50

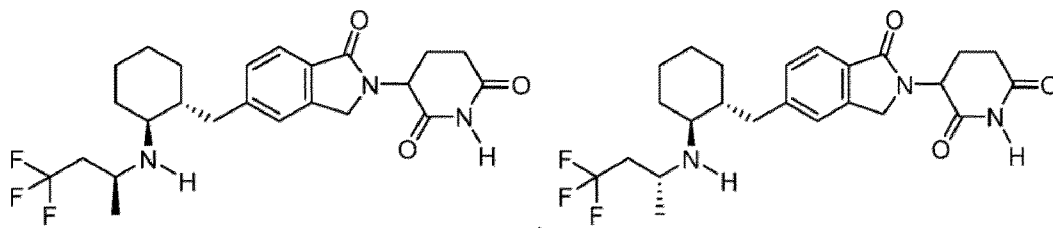
55



60

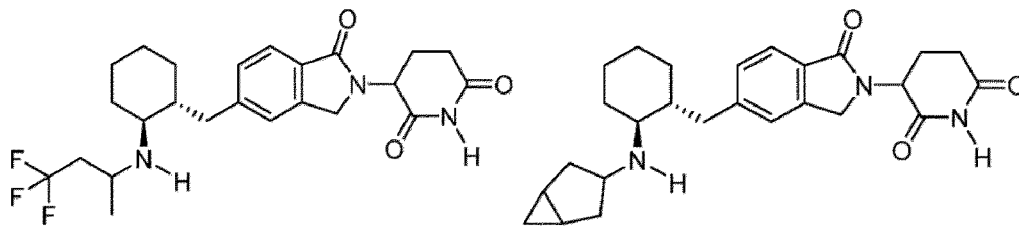
65

5



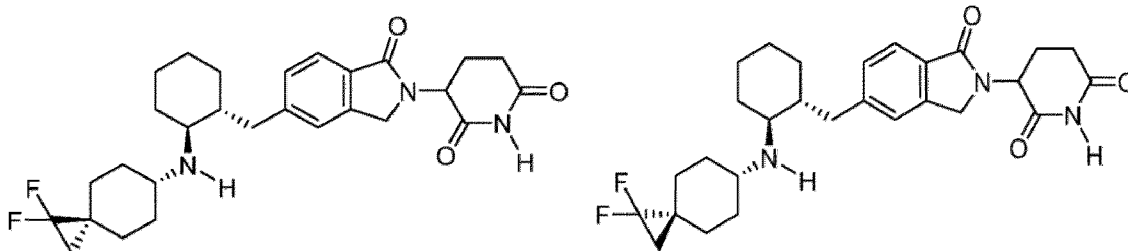
10

15



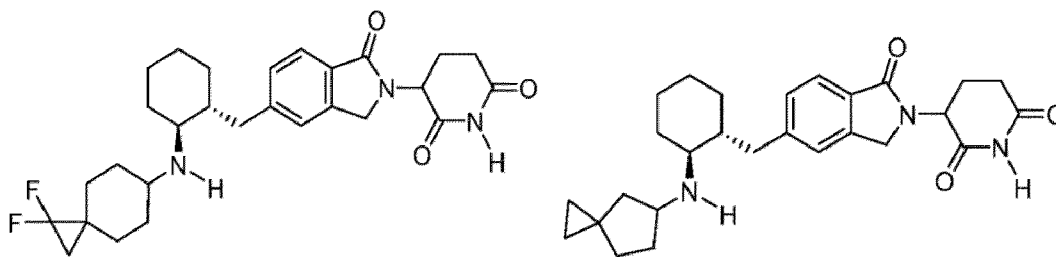
20

25



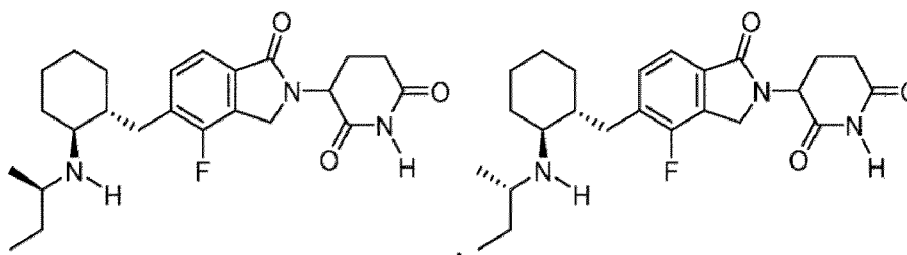
30

35



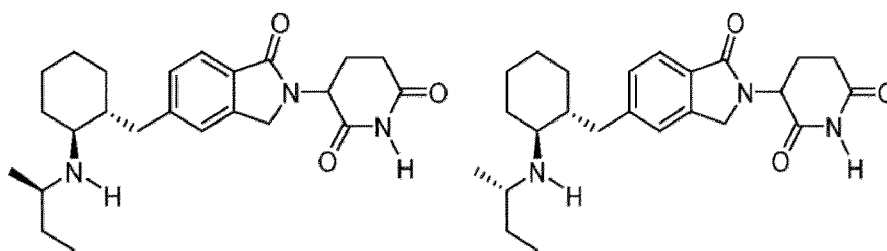
40

45



50

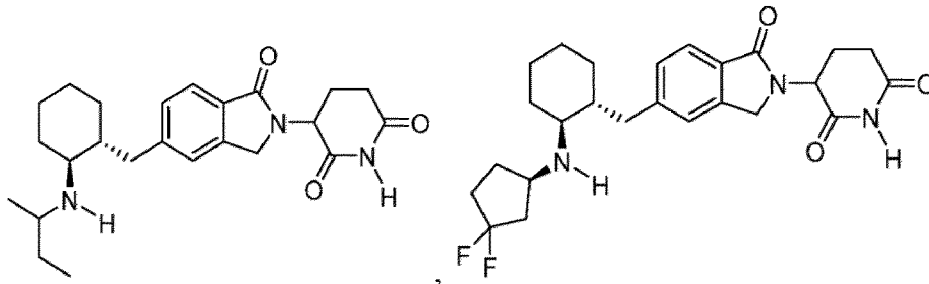
55



60

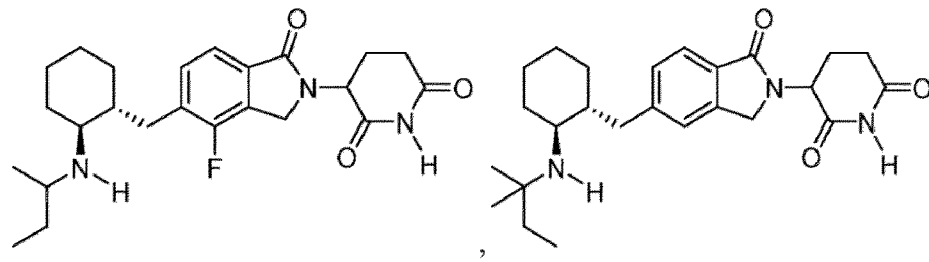
65

5



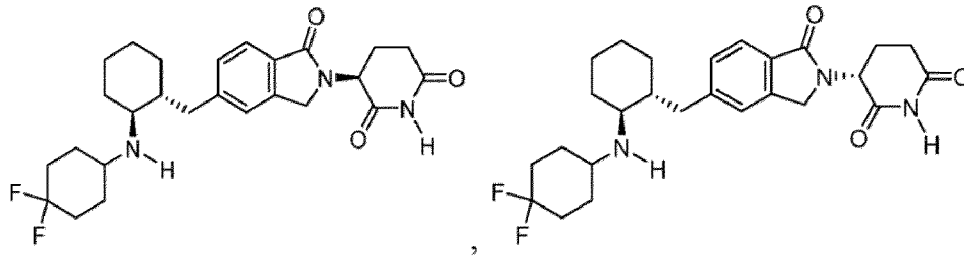
10

15



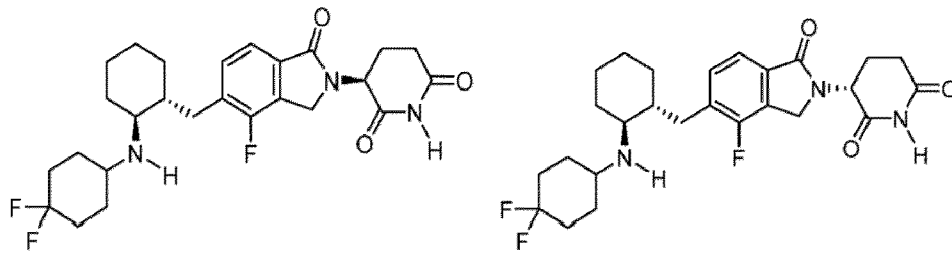
20

25



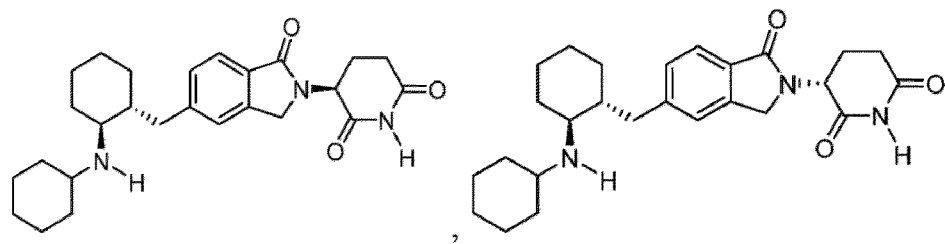
30

35



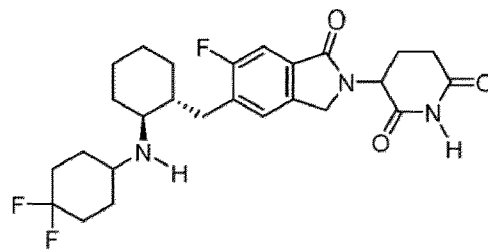
40

45



50

55



60

65 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0139] En algunas divulgaciones el compuesto de Fórmula (V), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es

5

10

15

20

25

30

35

40

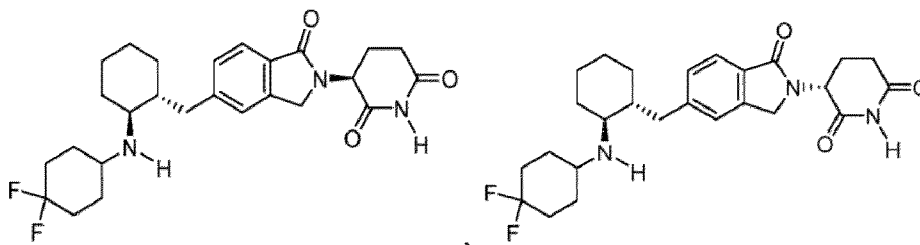
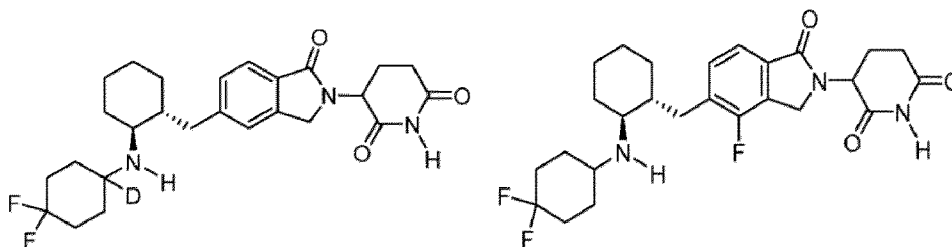
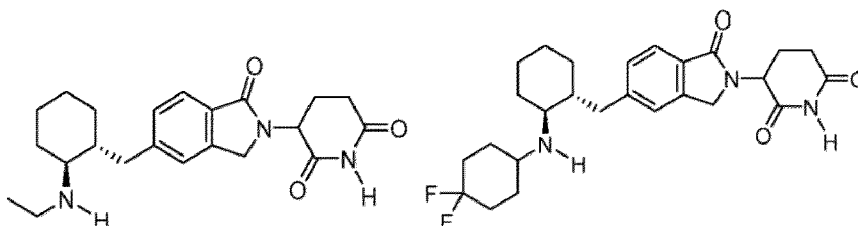
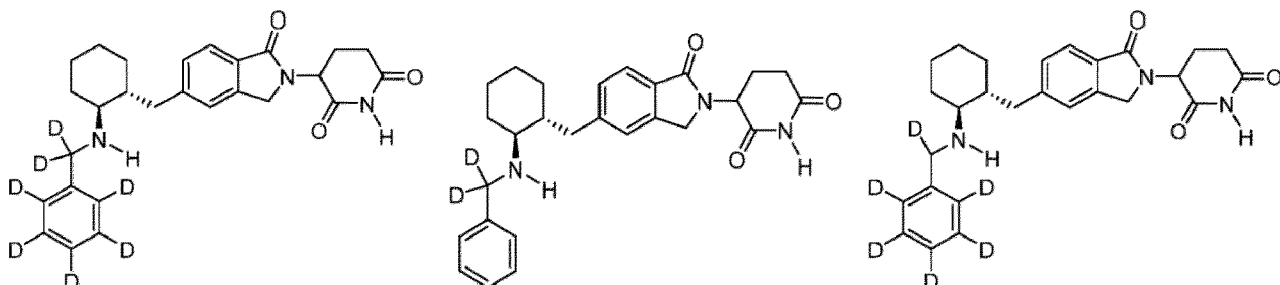
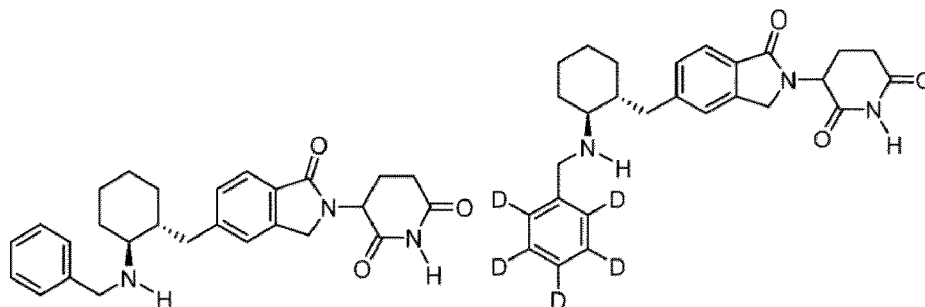
45

50

55

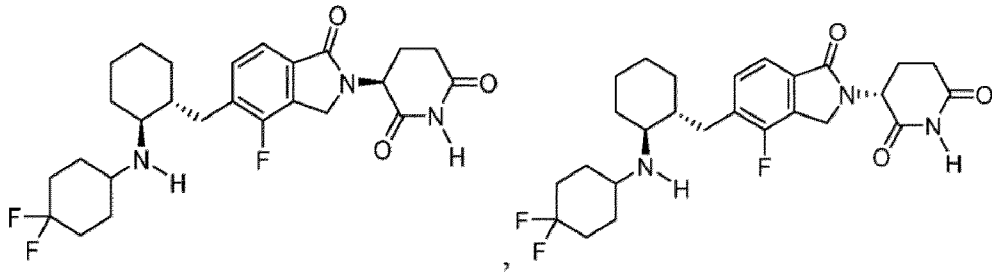
60

65



5

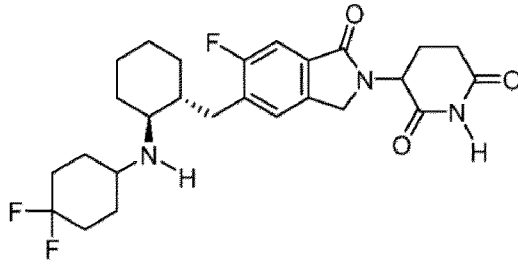
10



15

20

25



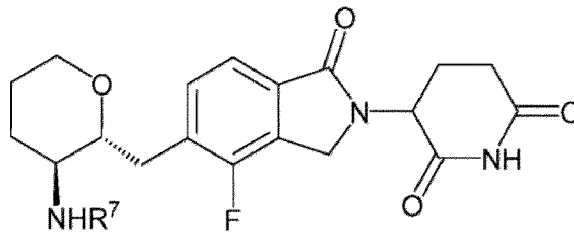
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

[0140] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (VI).

35

40



(VI)

45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

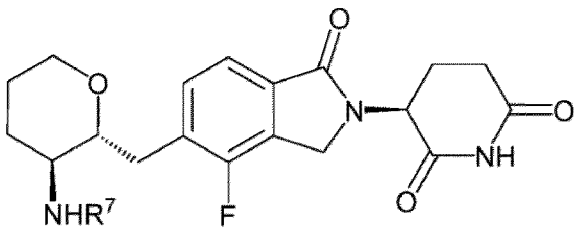
R<sup>7</sup> es cicloalquilo C<sub>3-12</sub>, opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes; y  
 cada Z<sup>2</sup> es independientemente deuterio, halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>.

50

[0141] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (VI), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto de Fórmula (VIa):

55

60



(VIa)

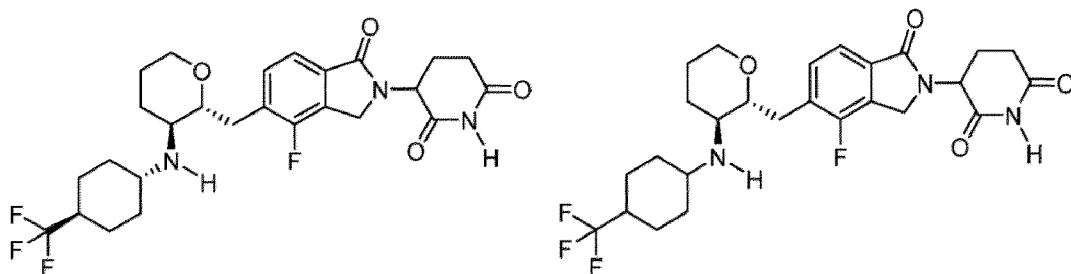
65

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0142] En algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (VI) o (VIa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, R<sup>7</sup> es ciclohexilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 Z<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, en donde cada Z<sup>2</sup> es independientemente deuterio, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, o -F. En algunas realizaciones de

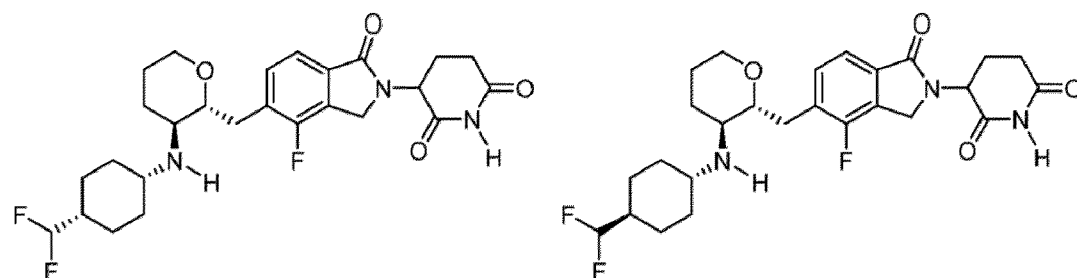
5 [0143] En algunas divulgaciones el compuesto de Fórmula (VI), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

10



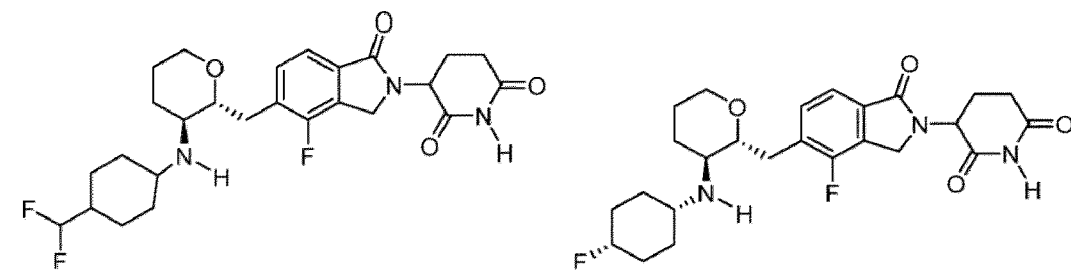
15

20



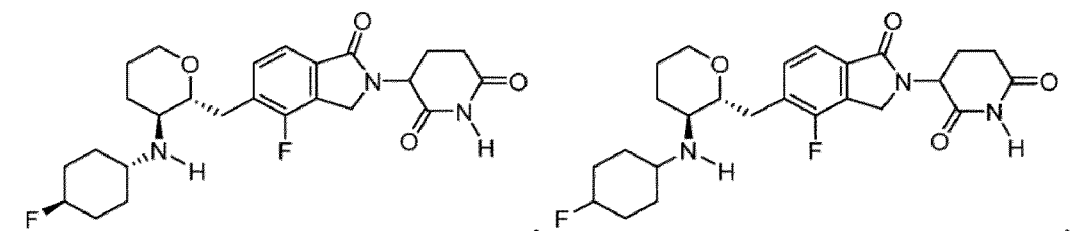
25

30



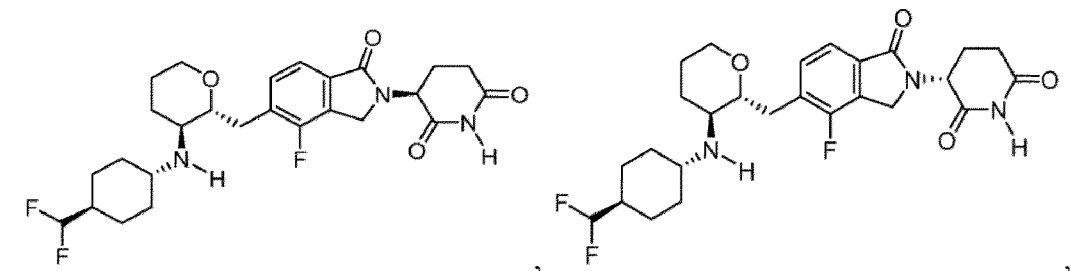
35

40



45

50

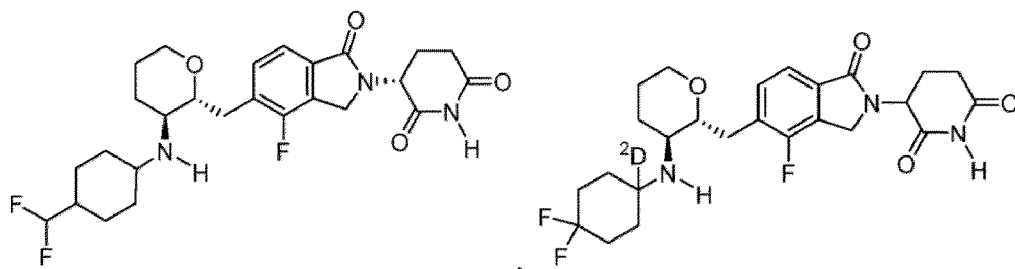


55

60

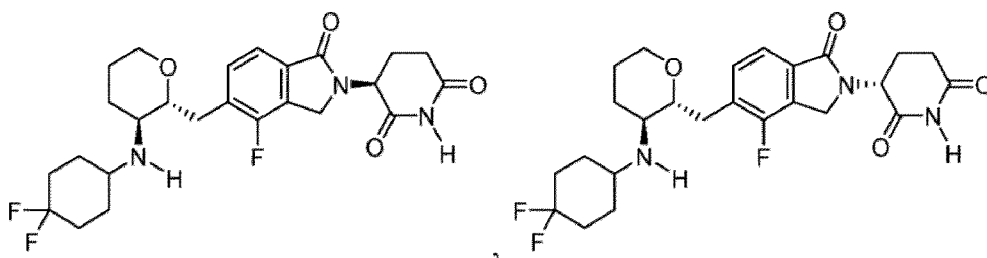
65

5



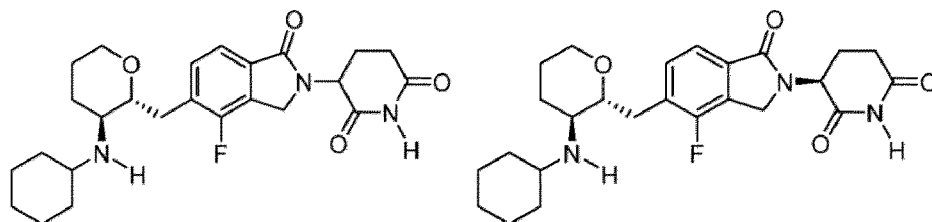
10

15



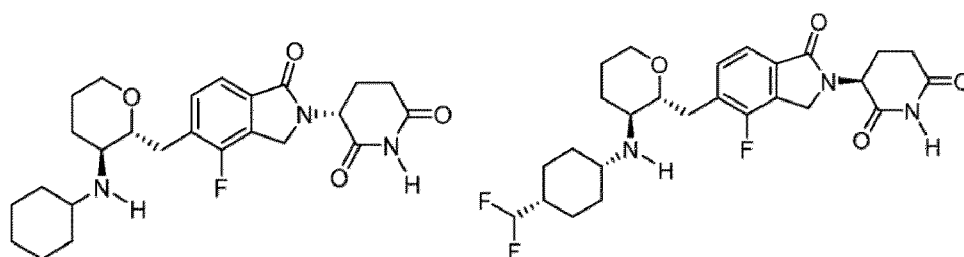
20

25



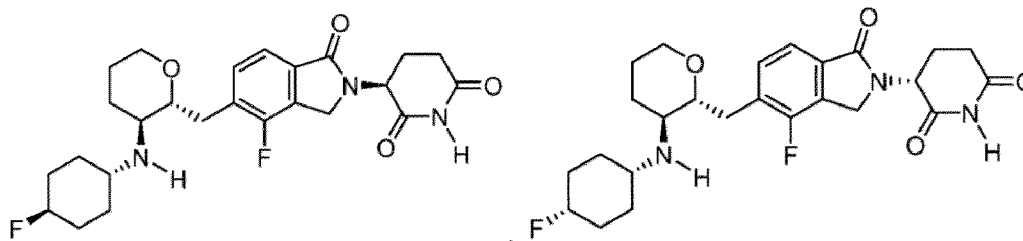
30

35



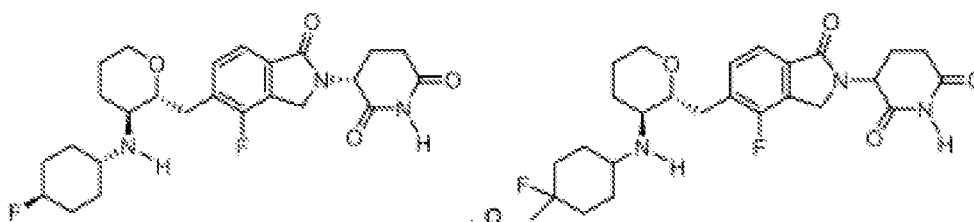
40

45



50

55

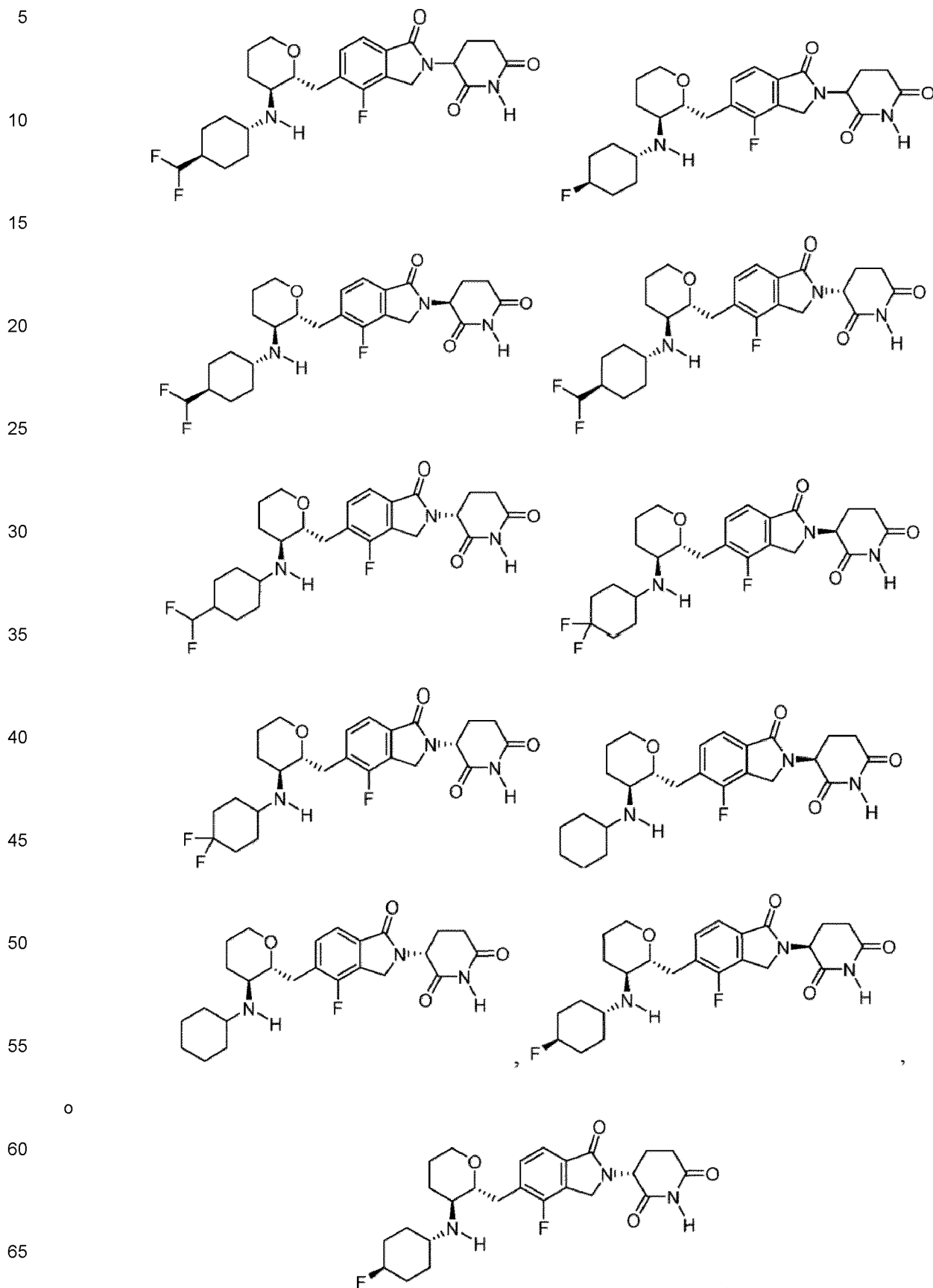


60

65

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

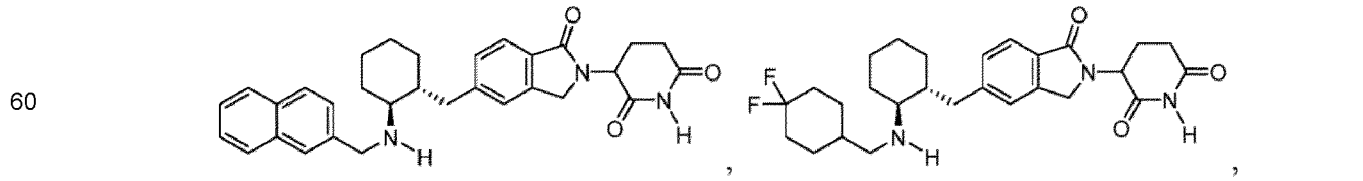
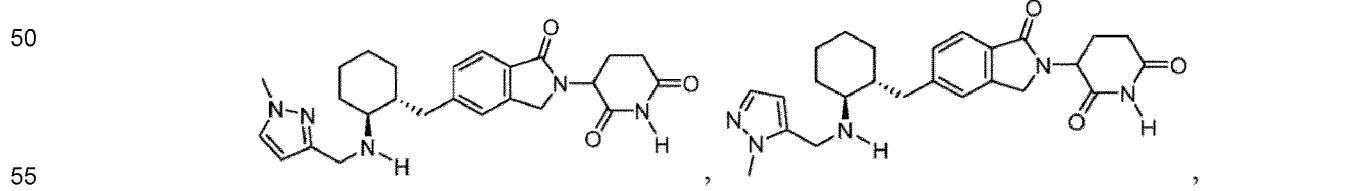
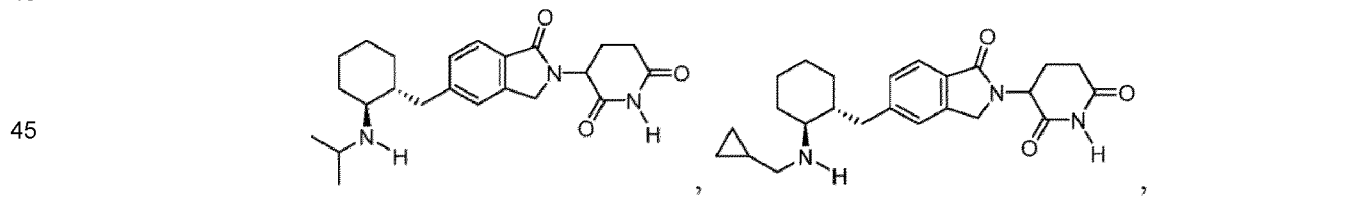
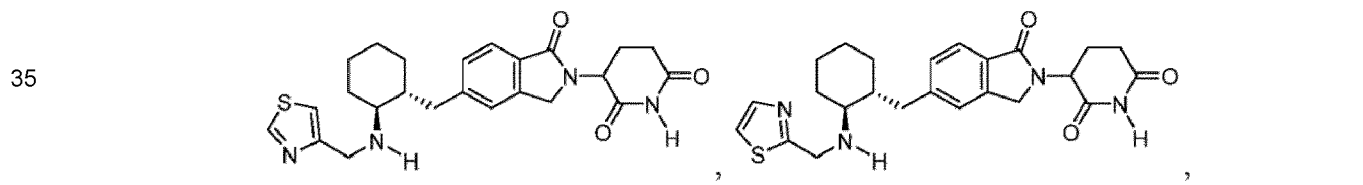
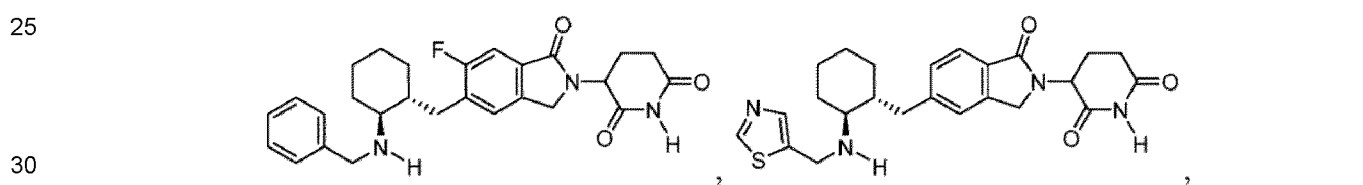
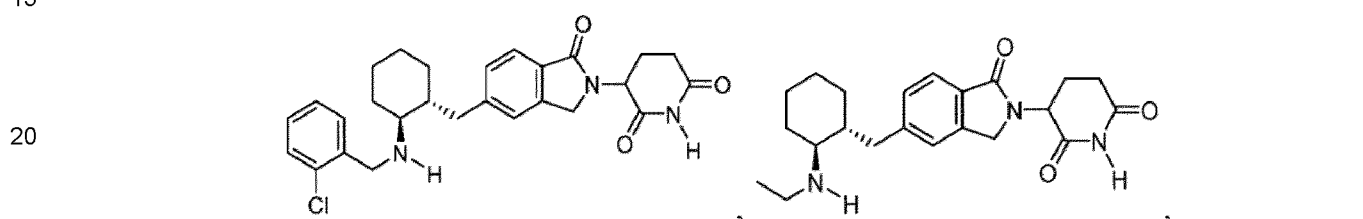
[0144] En algunas divulgaciones el compuesto de Fórmula (VI), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es



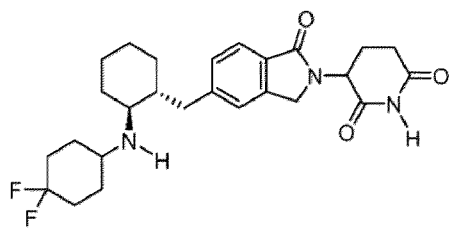
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

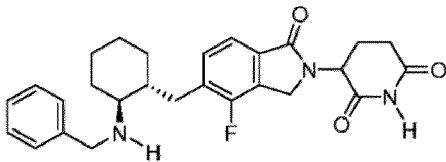
[0145] En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (IIa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es



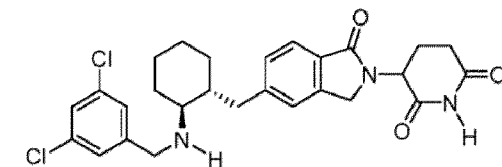
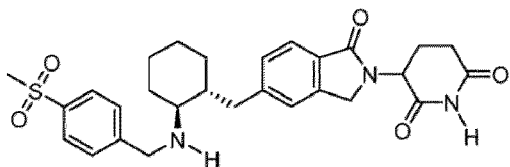
5



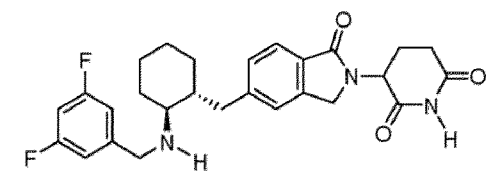
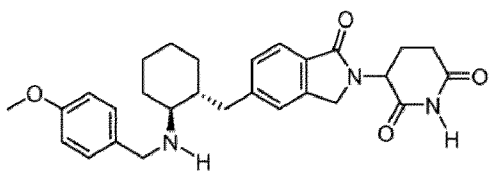
10



15

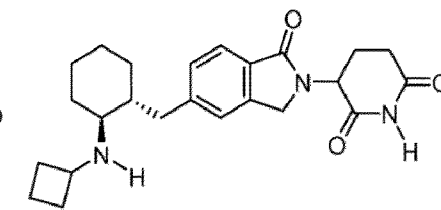
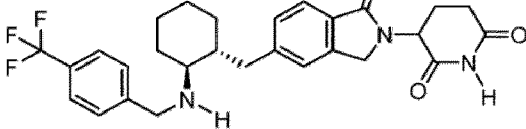


20



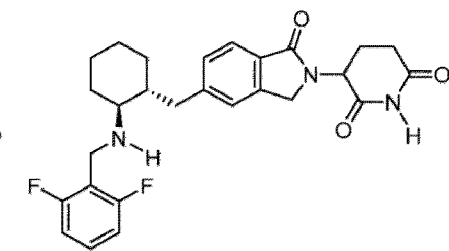
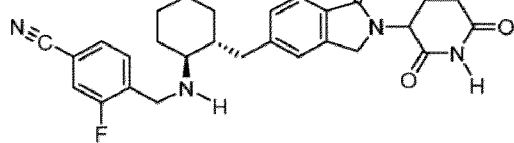
25

30



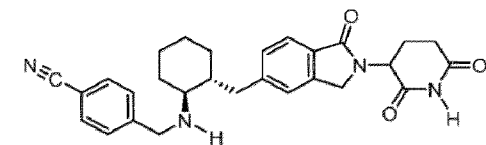
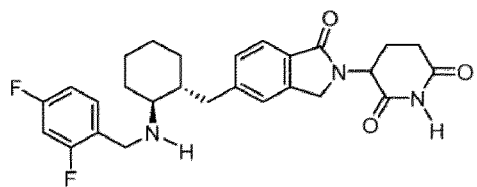
35

40



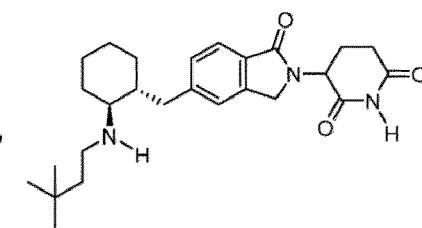
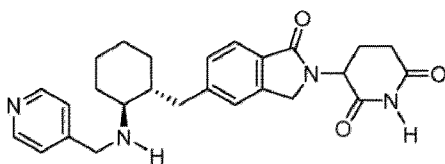
45

50



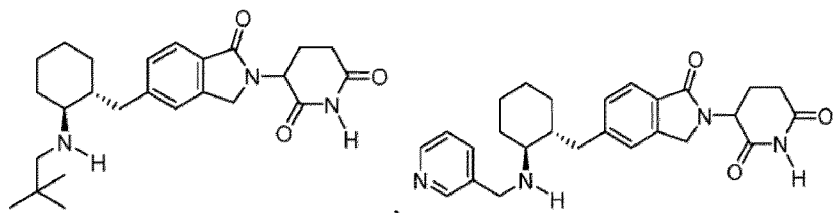
55

60



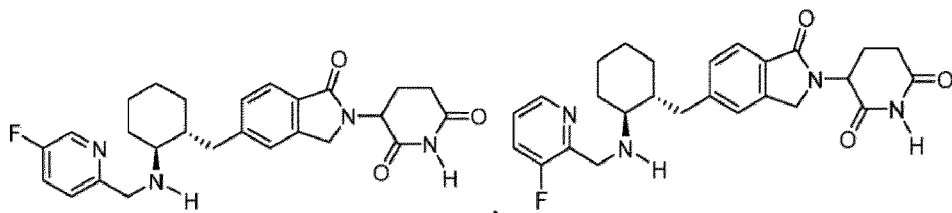
65

5



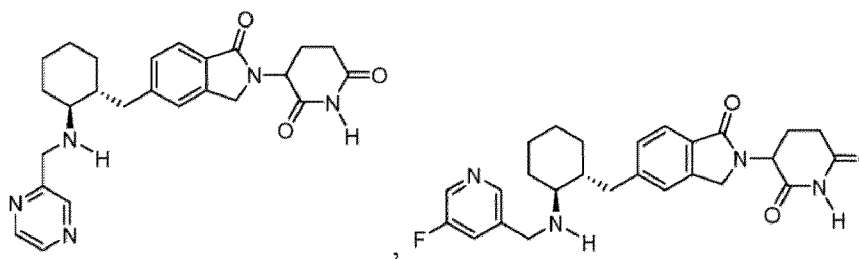
10

15



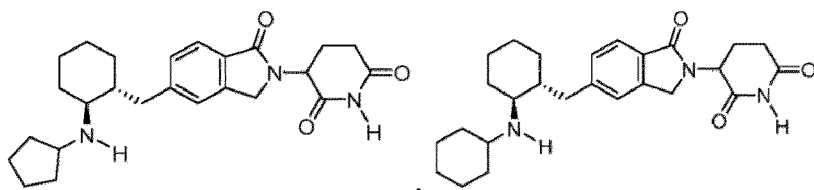
20

25



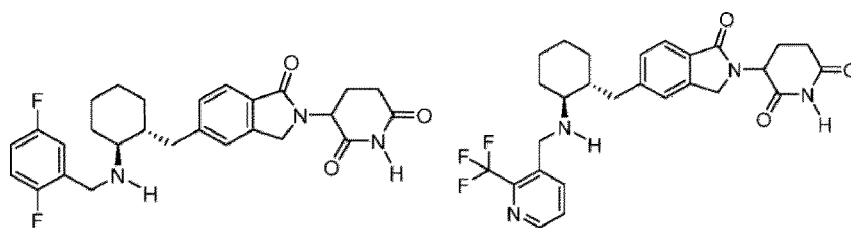
30

35



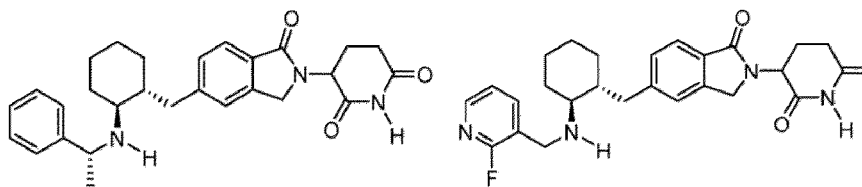
40

45



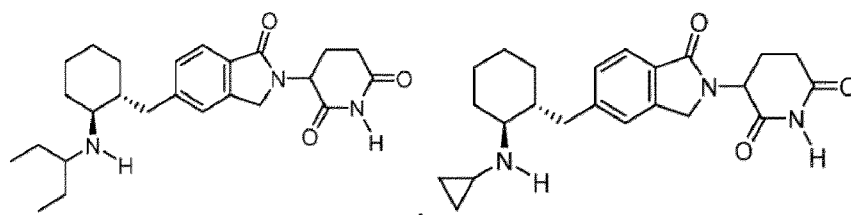
50

55

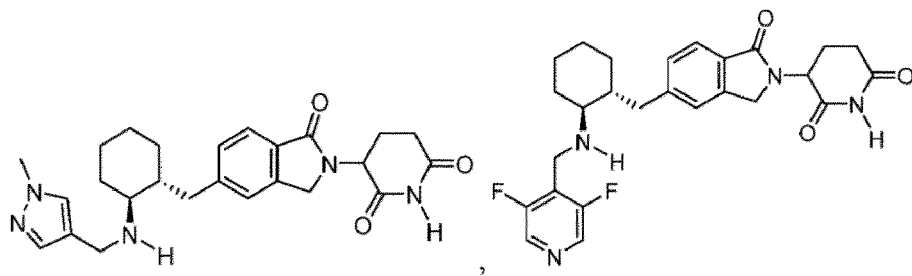


60

65

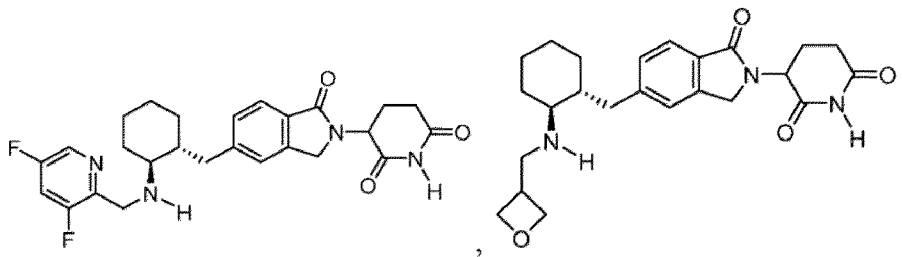


5



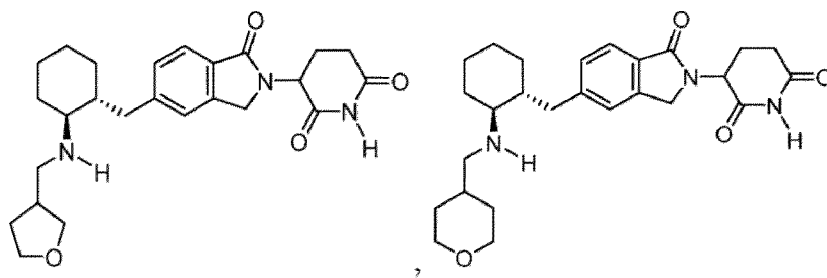
10

15



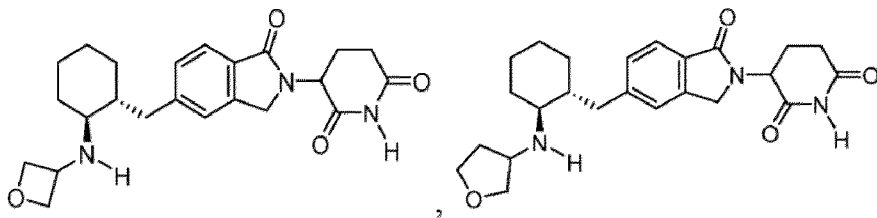
20

25



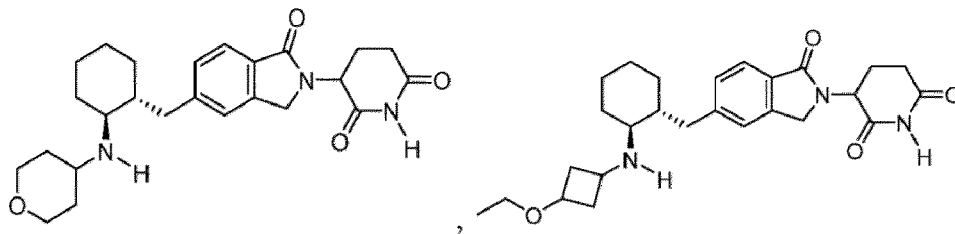
30

35



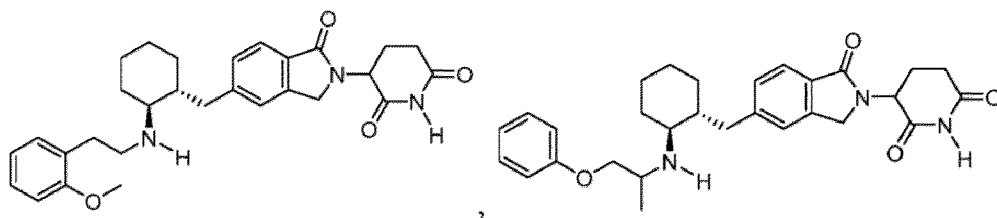
40

45



50

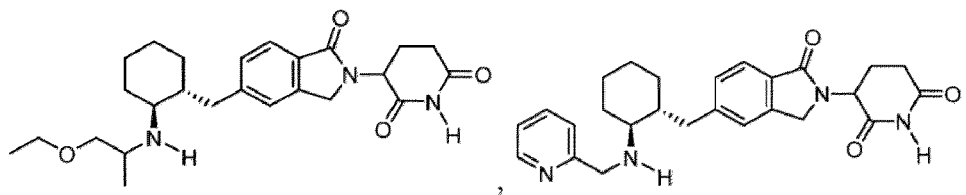
55



60

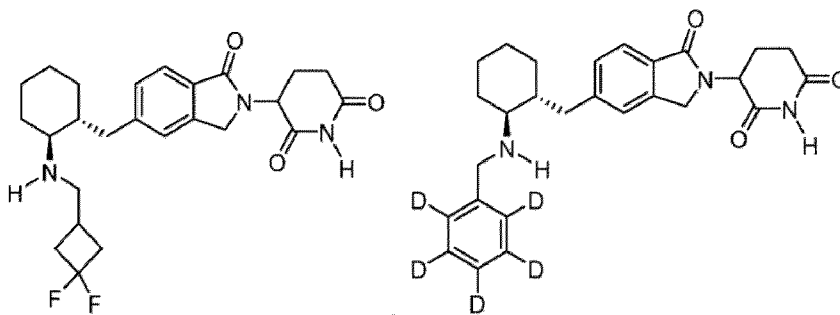
65

5



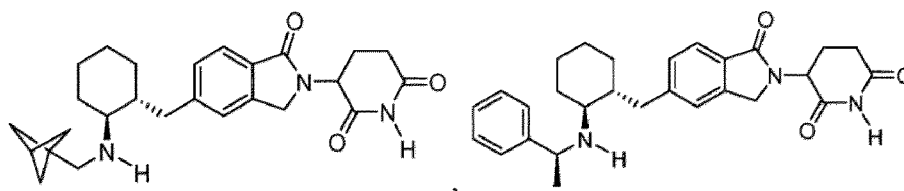
10

15



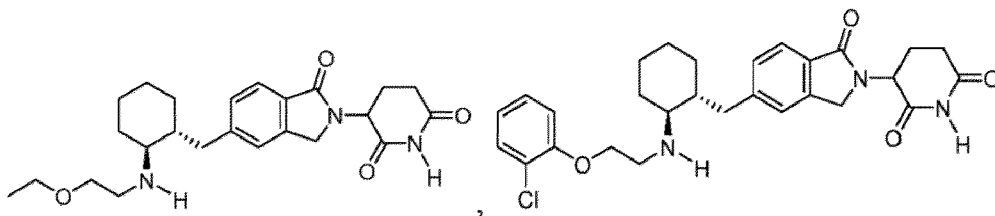
20

25



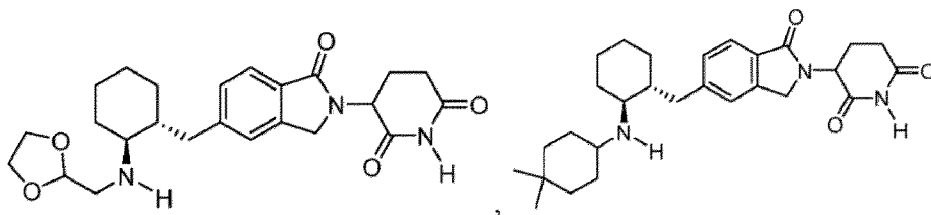
30

35



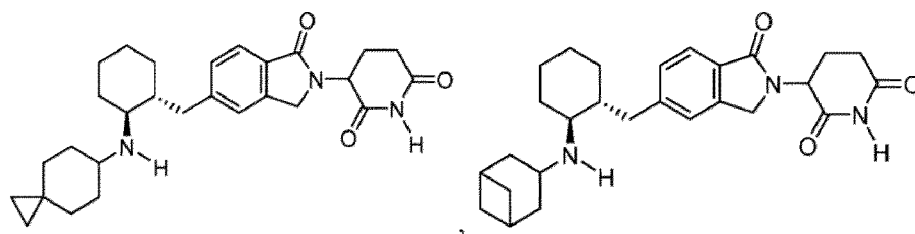
40

45



50

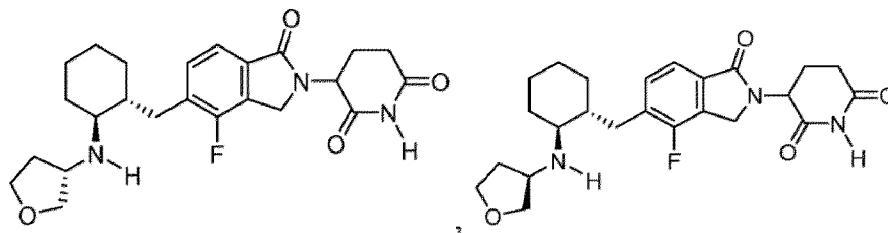
55



60

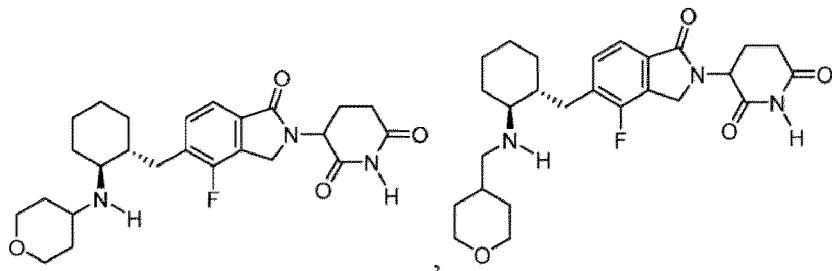
65

5



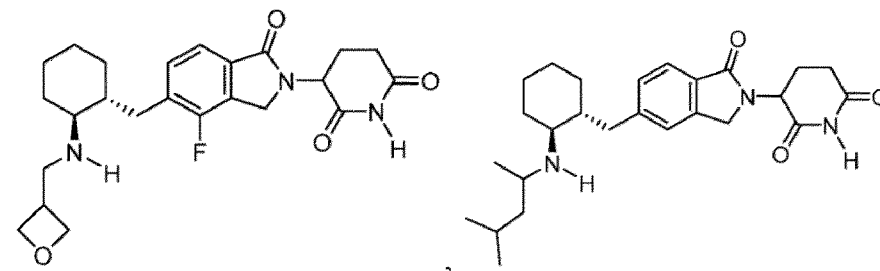
10

15



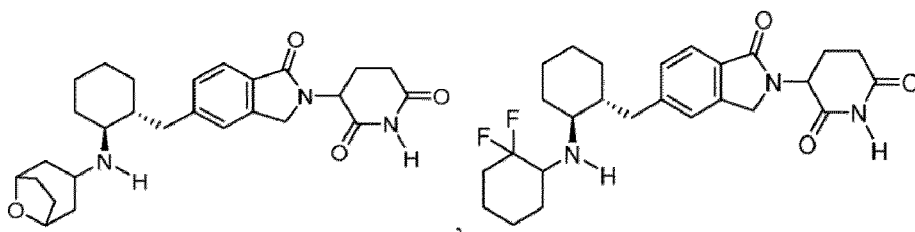
20

25



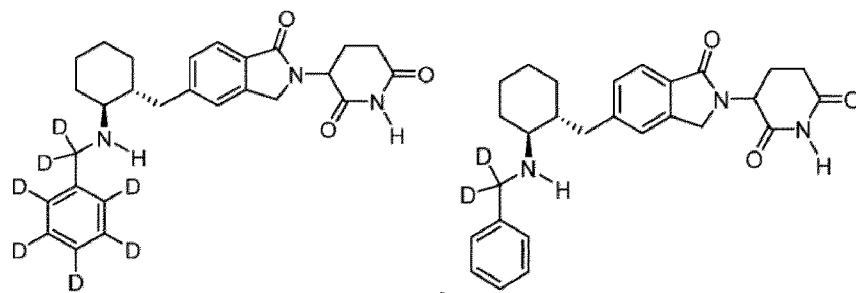
30

35



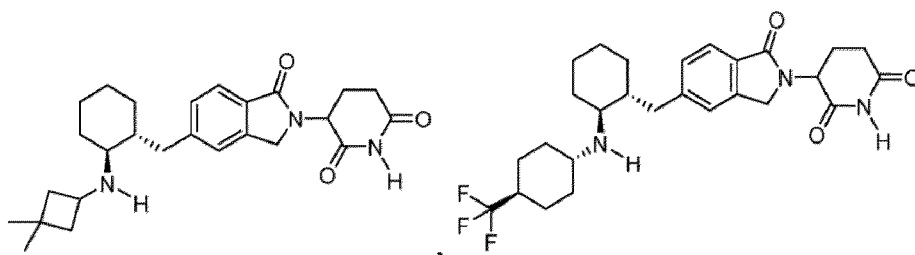
40

45



50

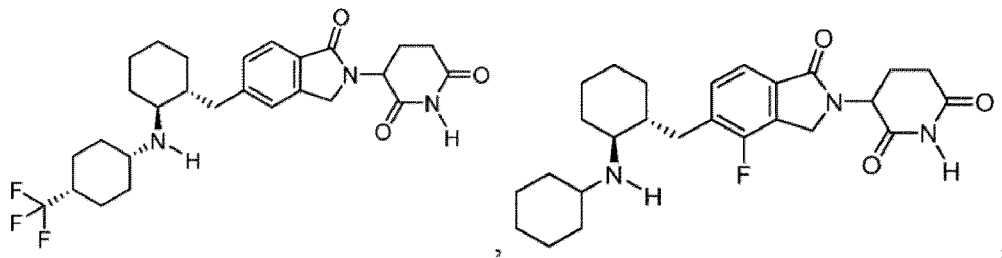
55



60

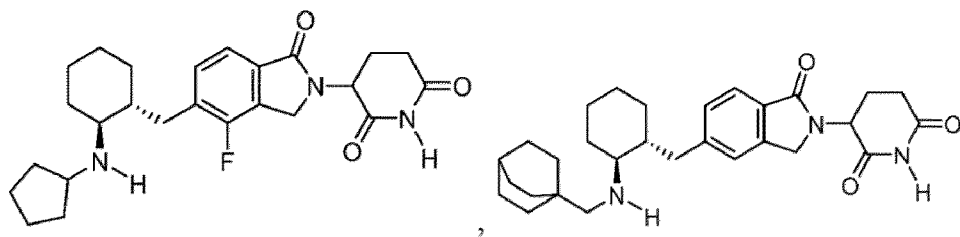
65

5



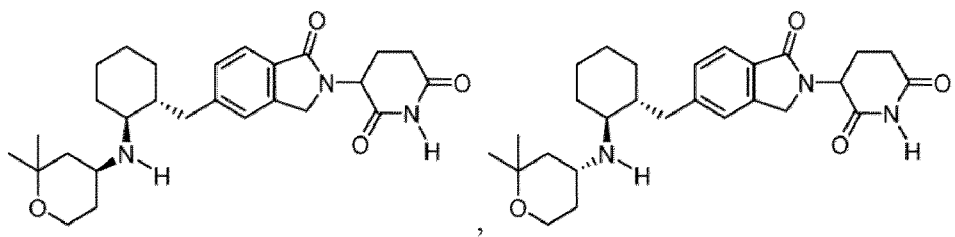
10

15



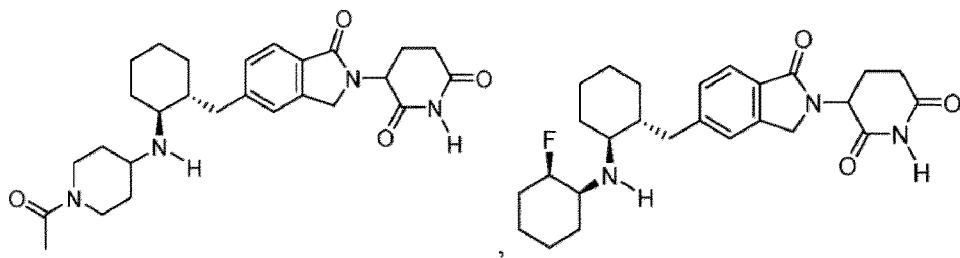
20

25



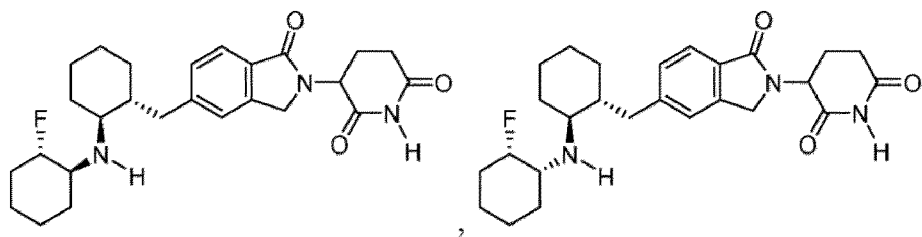
30

35



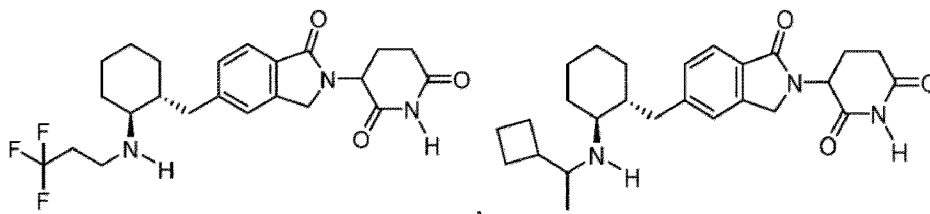
40

45



50

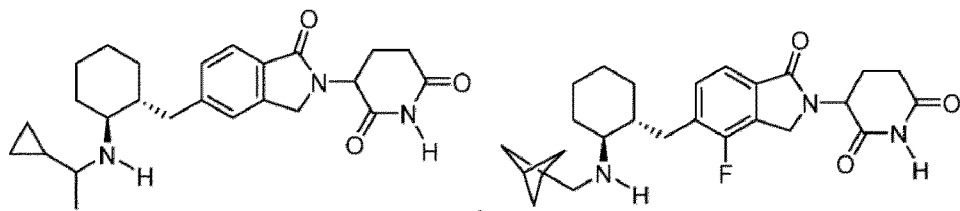
55



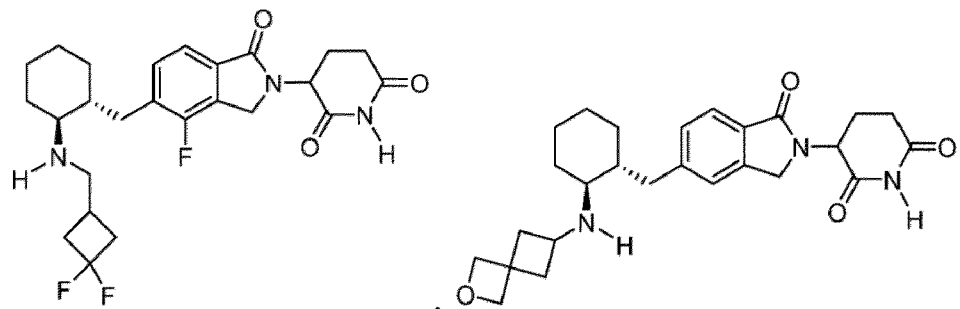
60

65

5



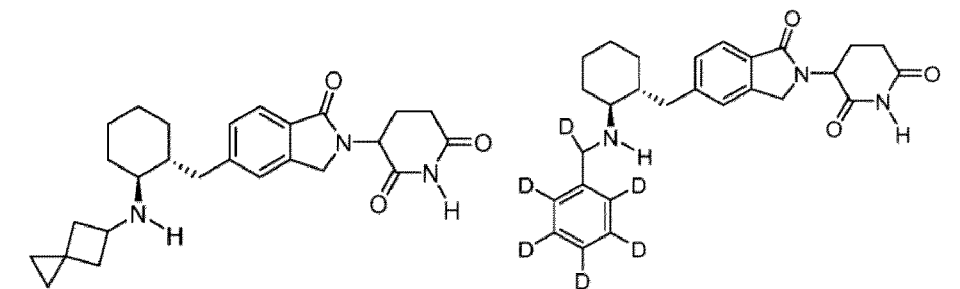
10



15

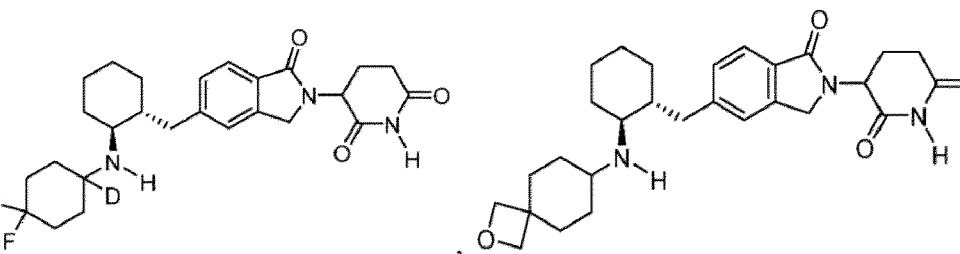
20

25



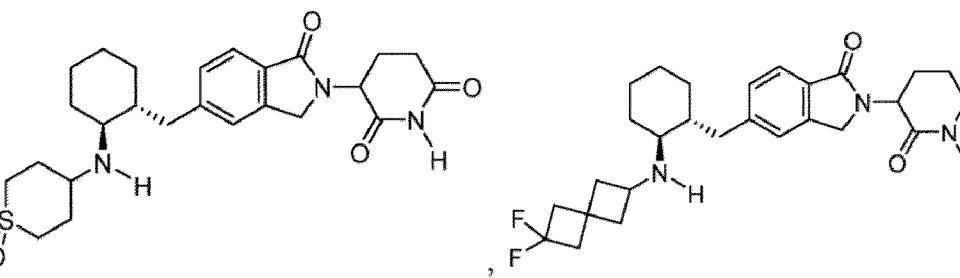
30

35



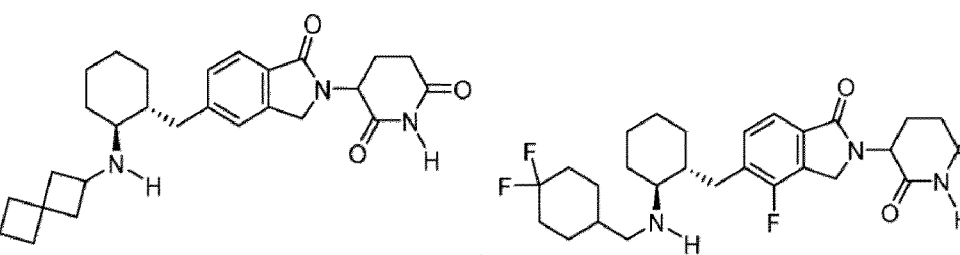
40

45



50

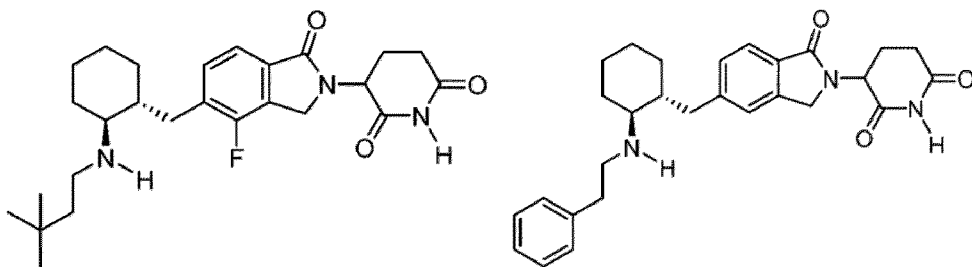
55



60

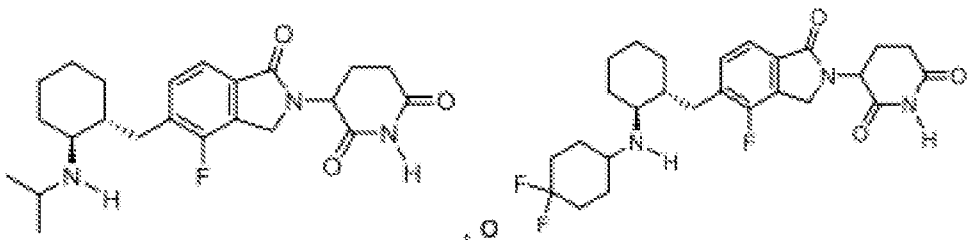
65

5



10

15



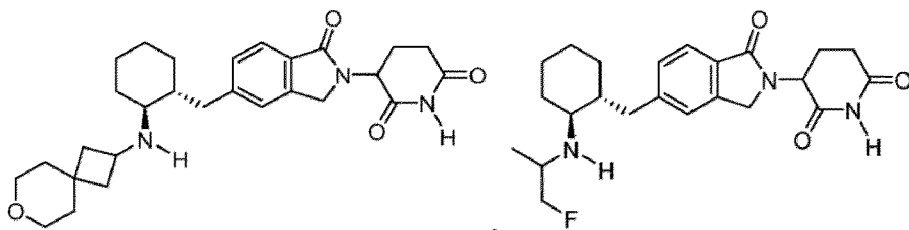
20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

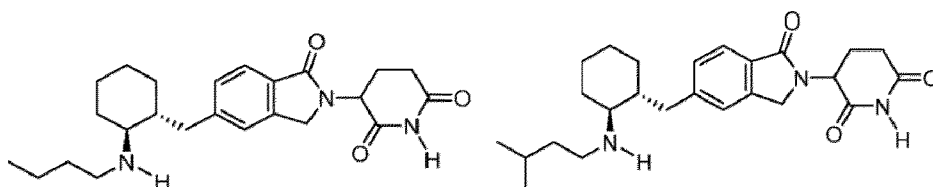
**[0146]** En algunas divulgaciones el compuesto de Fórmula (I) o (IIa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

30



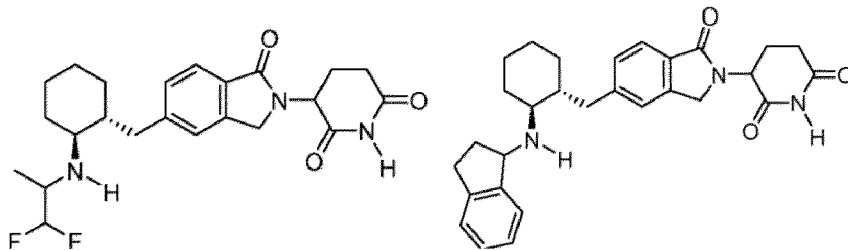
35

40



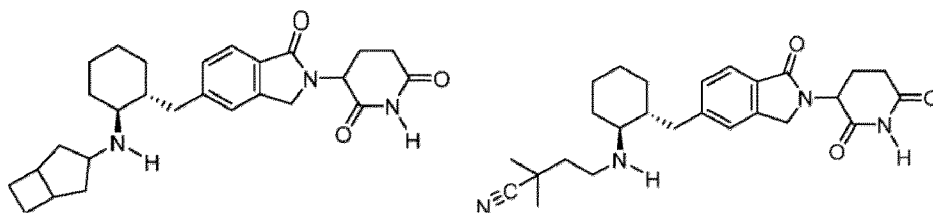
45

50



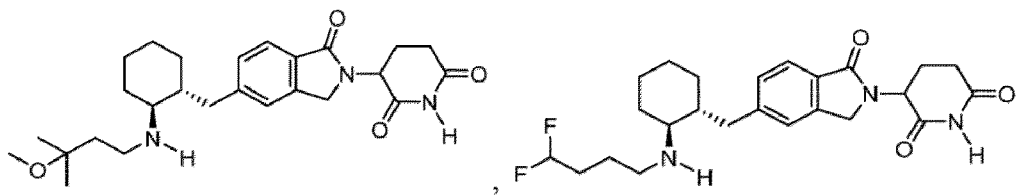
55

60



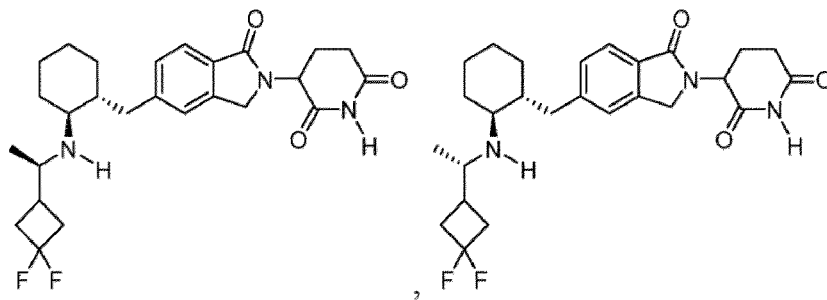
65

5



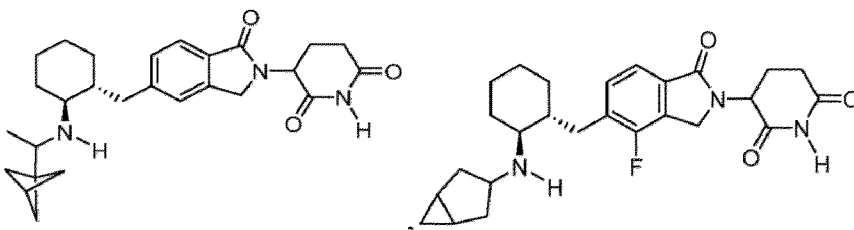
10

15



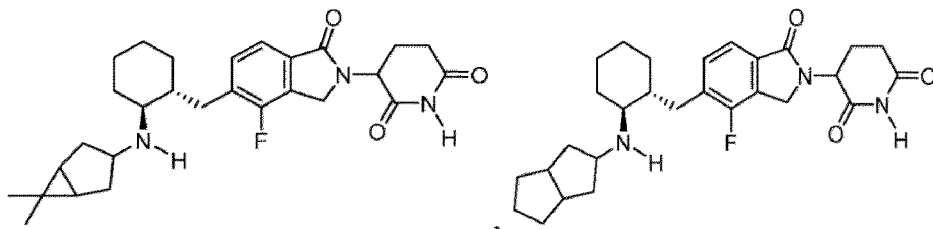
20

25



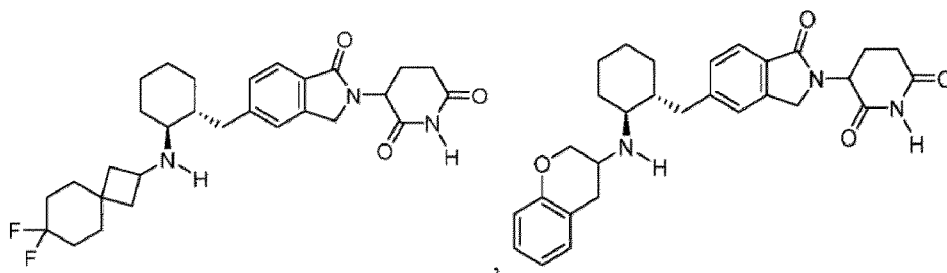
30

35



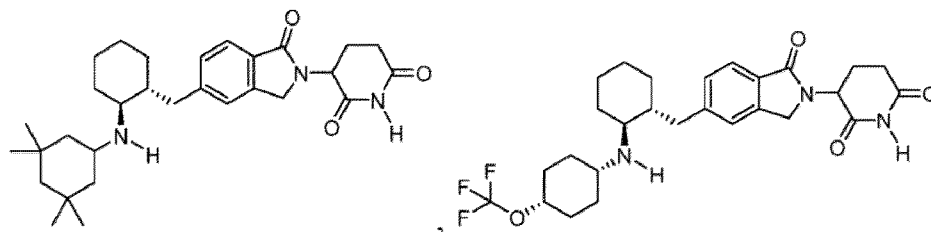
40

45



50

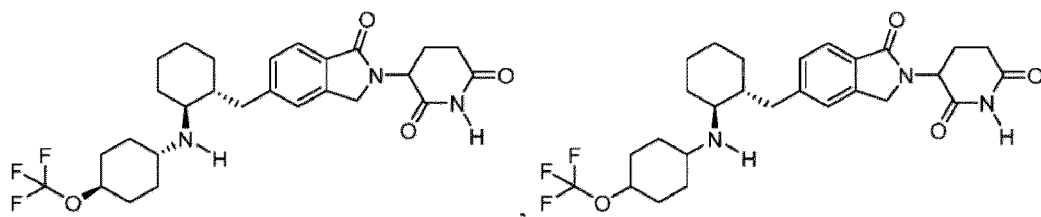
55



60

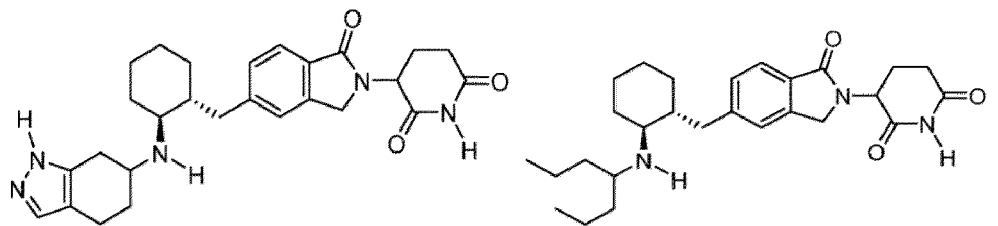
65

5



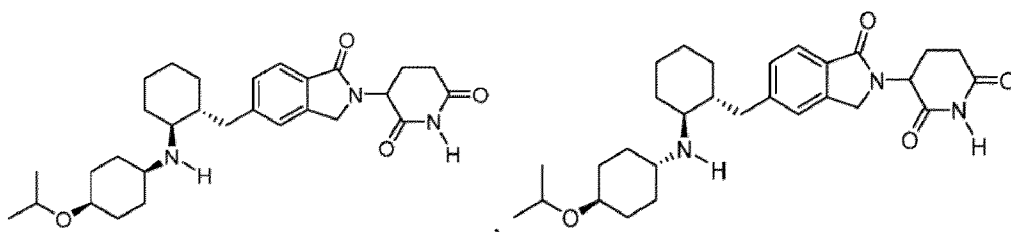
10

15



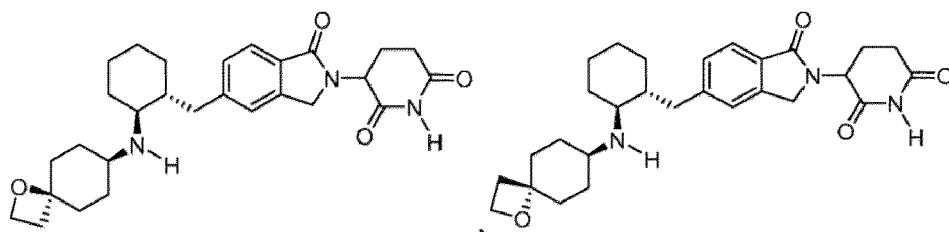
20

25



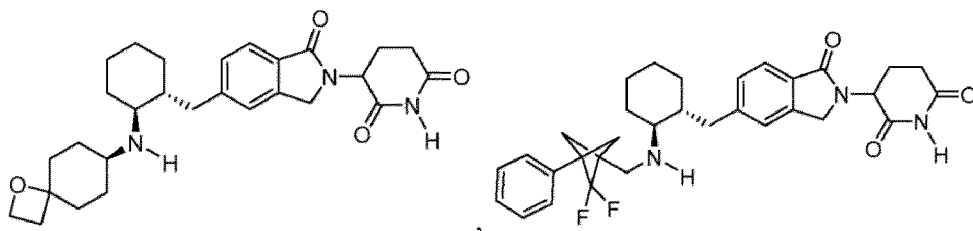
30

35



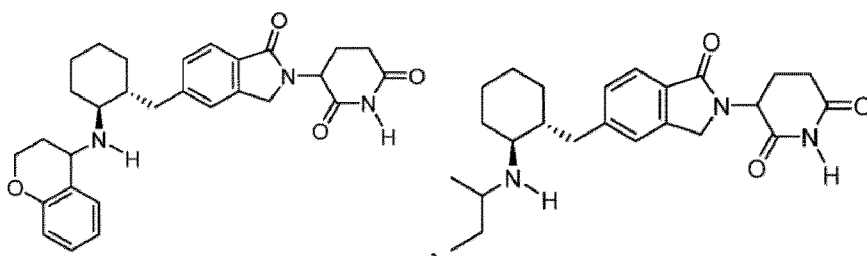
40

45



50

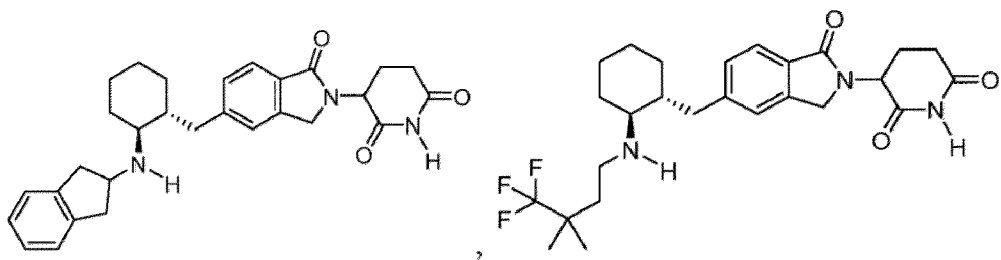
55



60

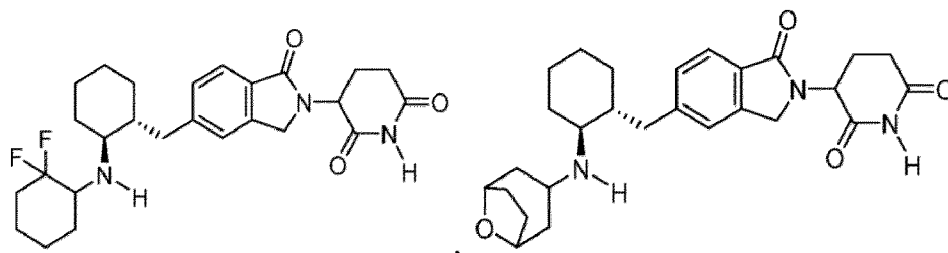
65

5



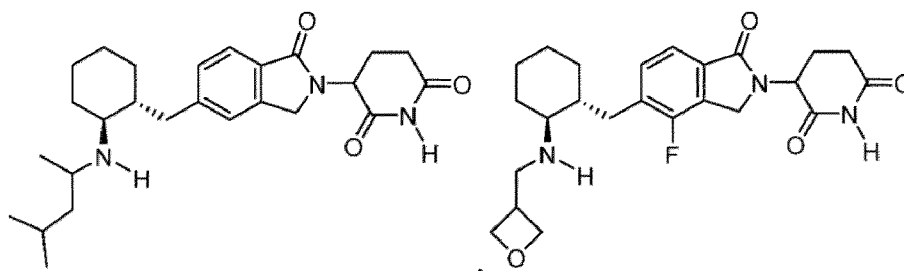
10

15



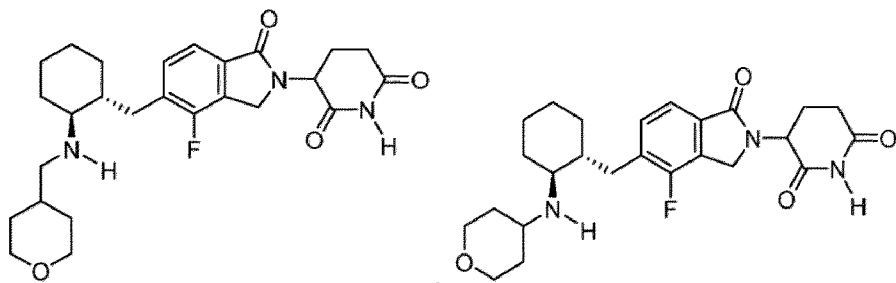
20

25



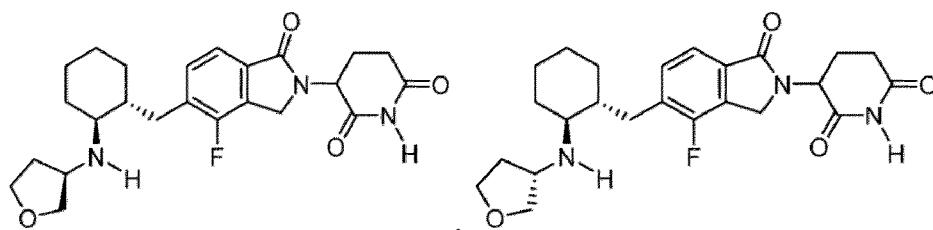
30

35



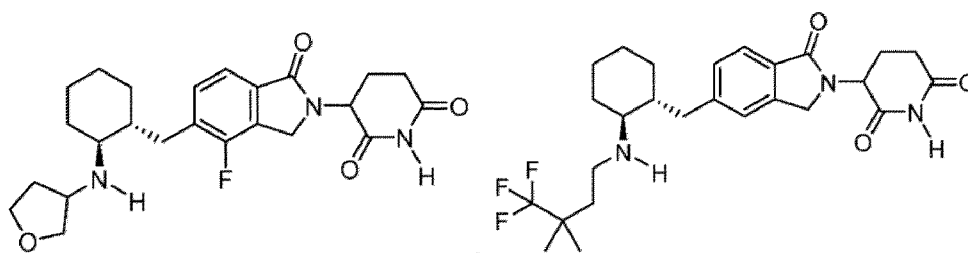
40

45



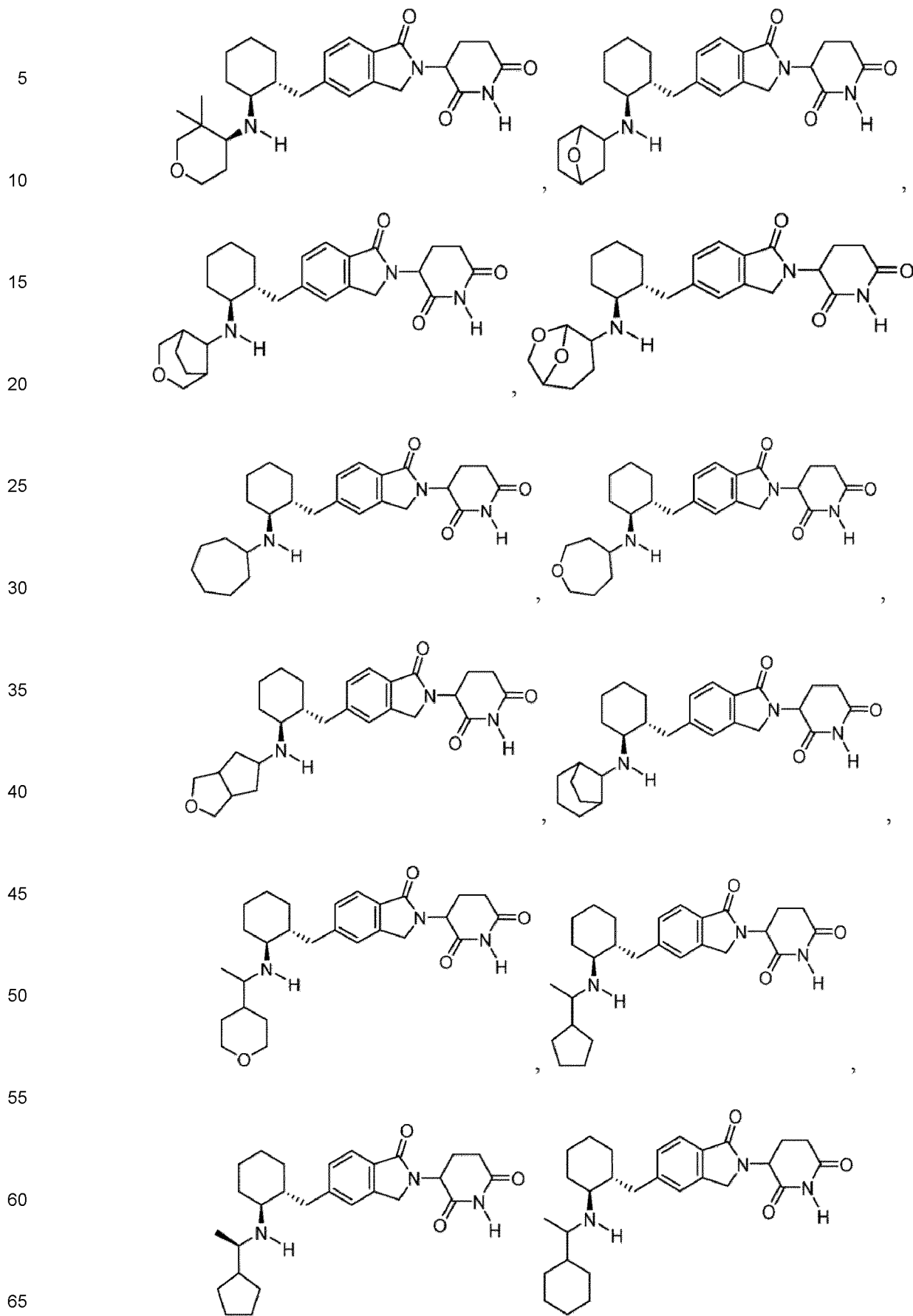
50

55

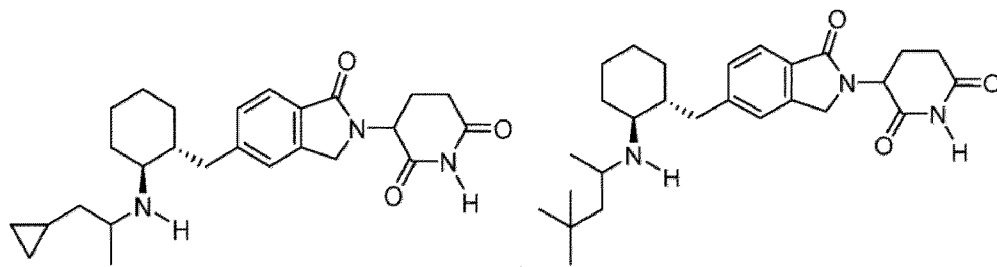


60

65

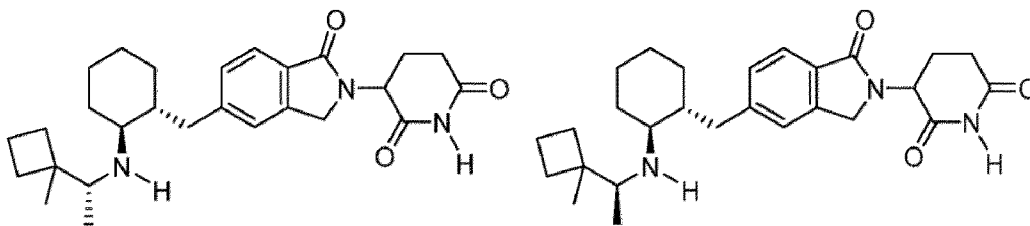


5



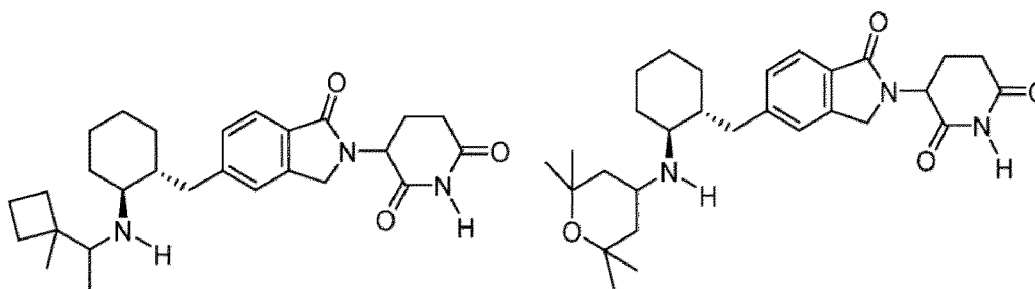
10

15



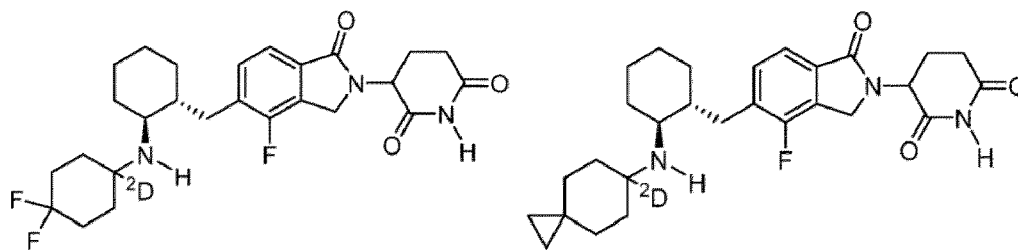
20

25



30

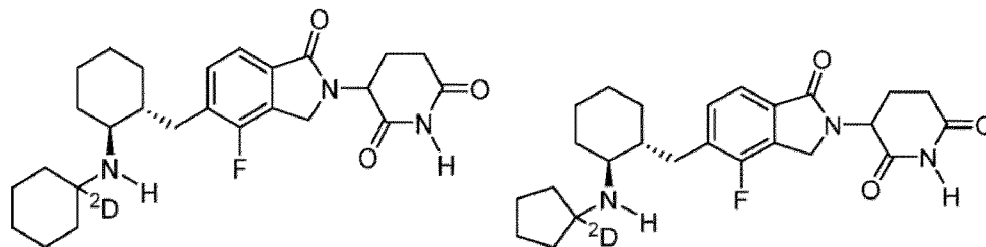
35



40

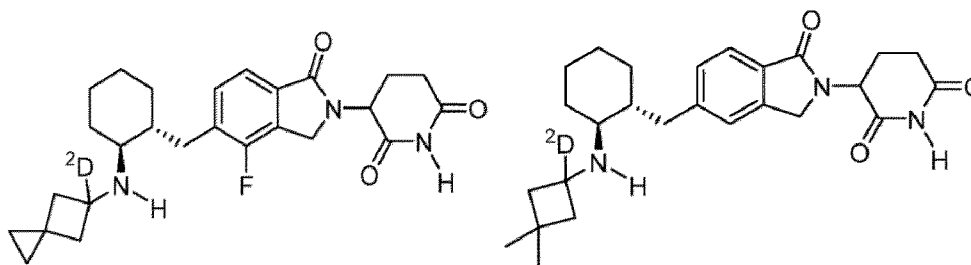
45

50



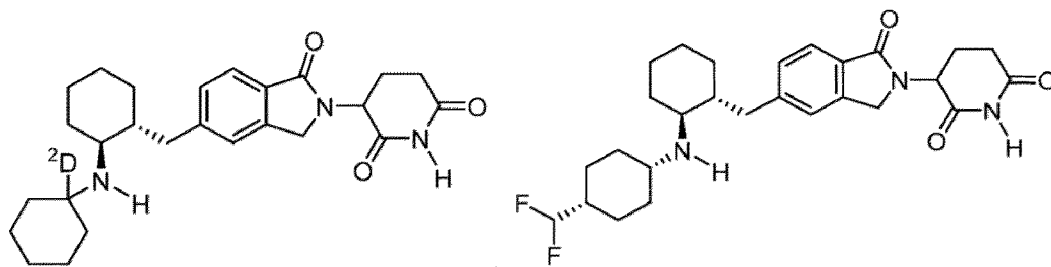
55

60



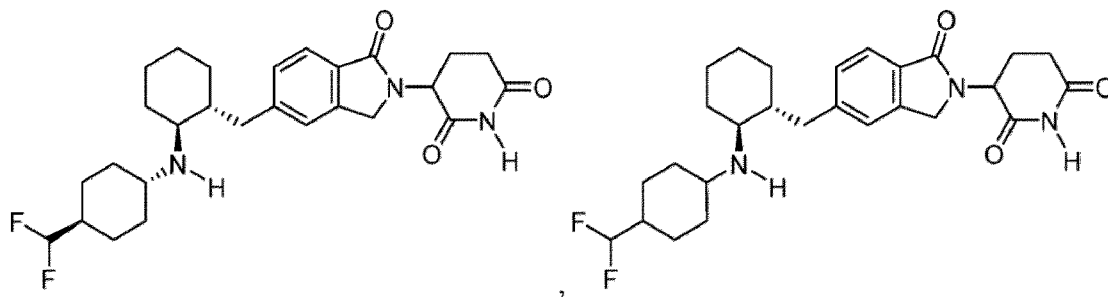
65

5



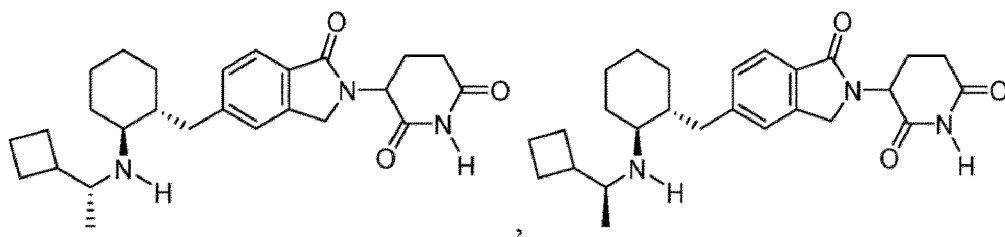
10

15



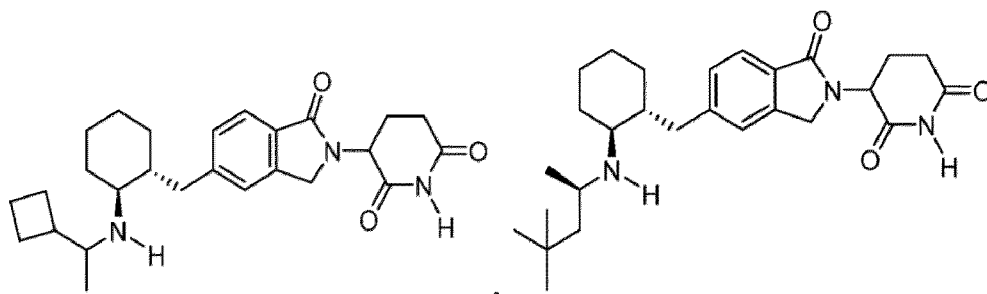
20

25



30

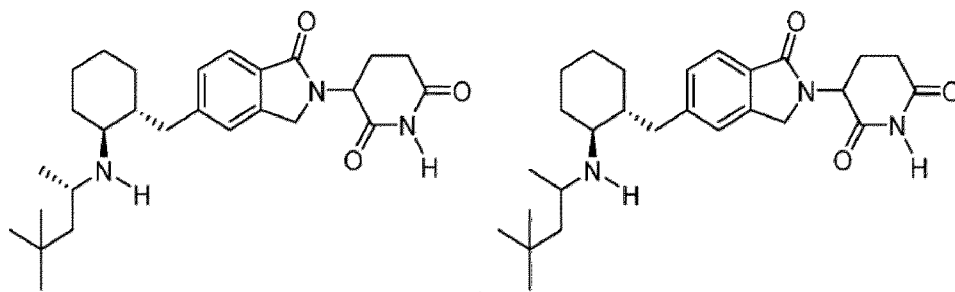
35



40

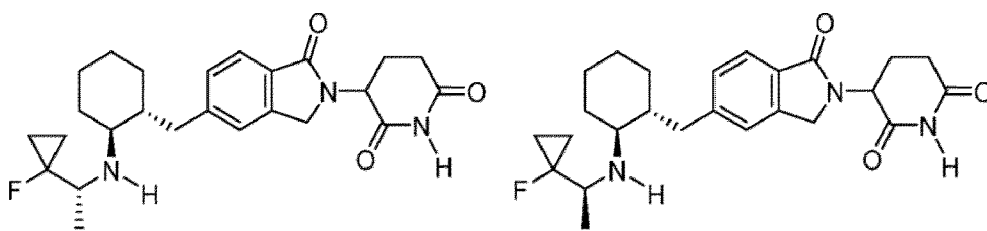
45

50



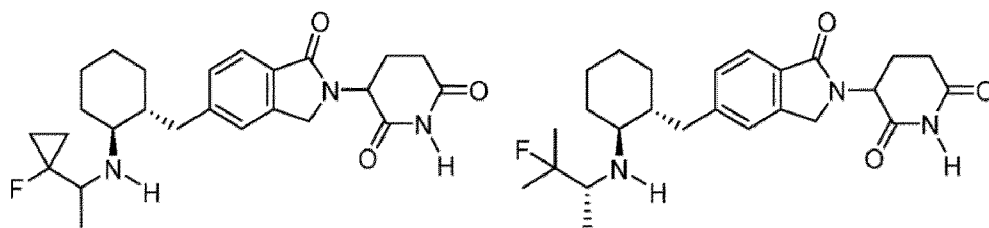
55

60



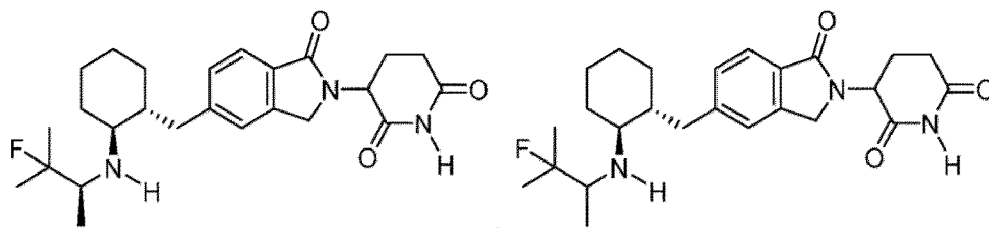
65

5



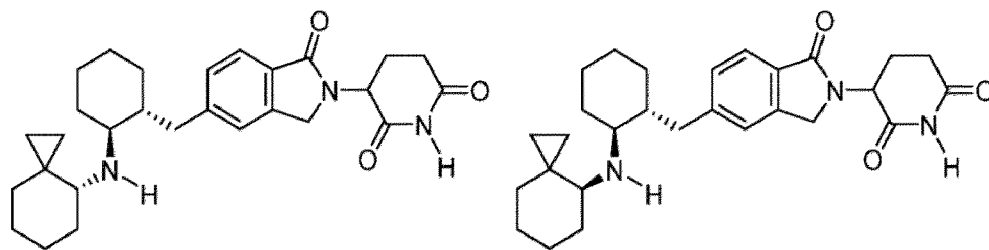
10

15



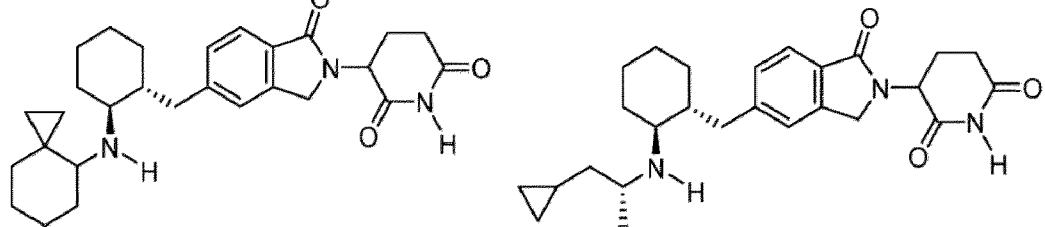
20

25



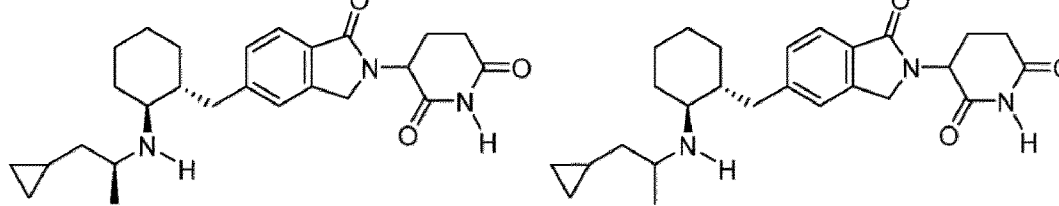
30

35



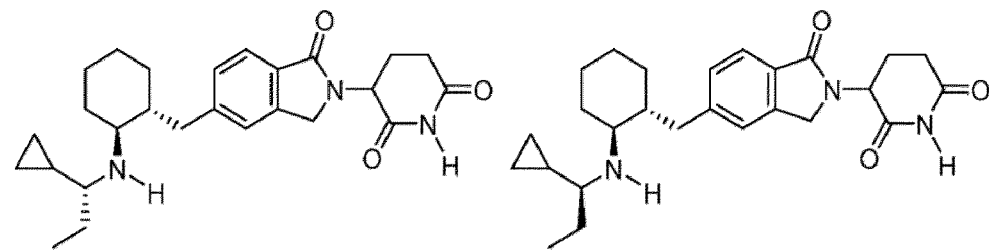
40

45



50

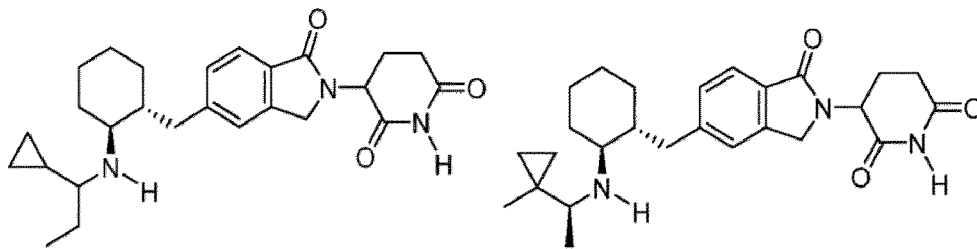
55



60

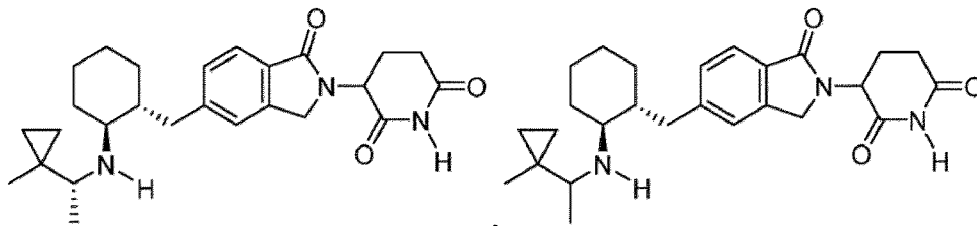
65

5



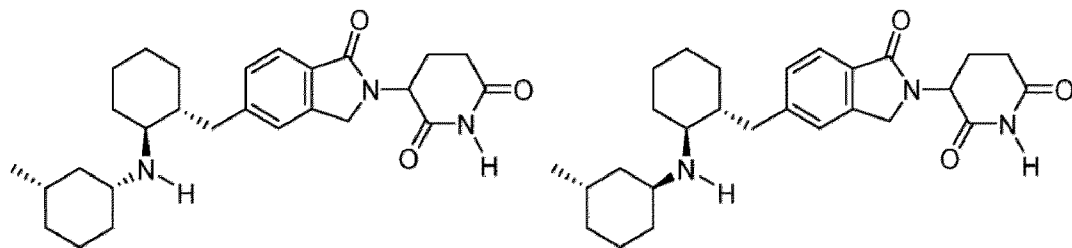
10

15



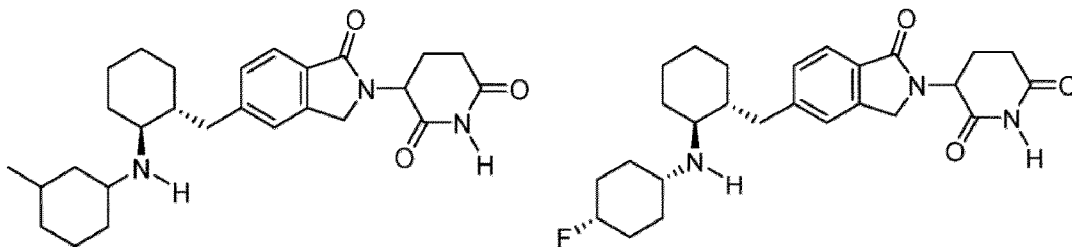
20

25



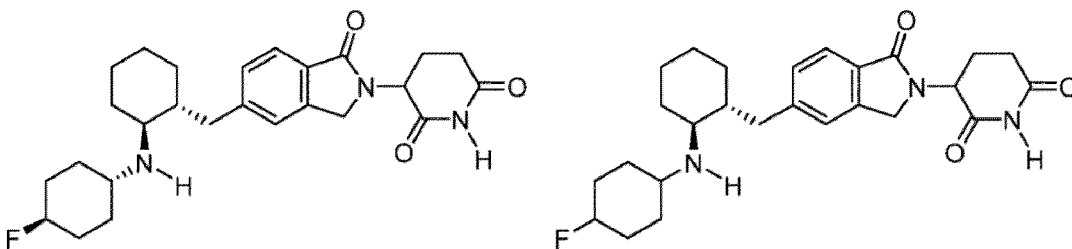
30

35



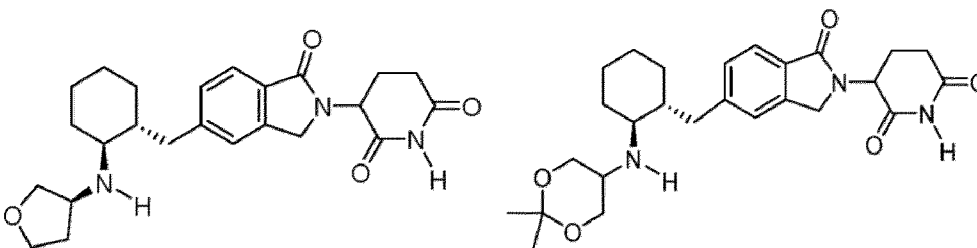
40

45



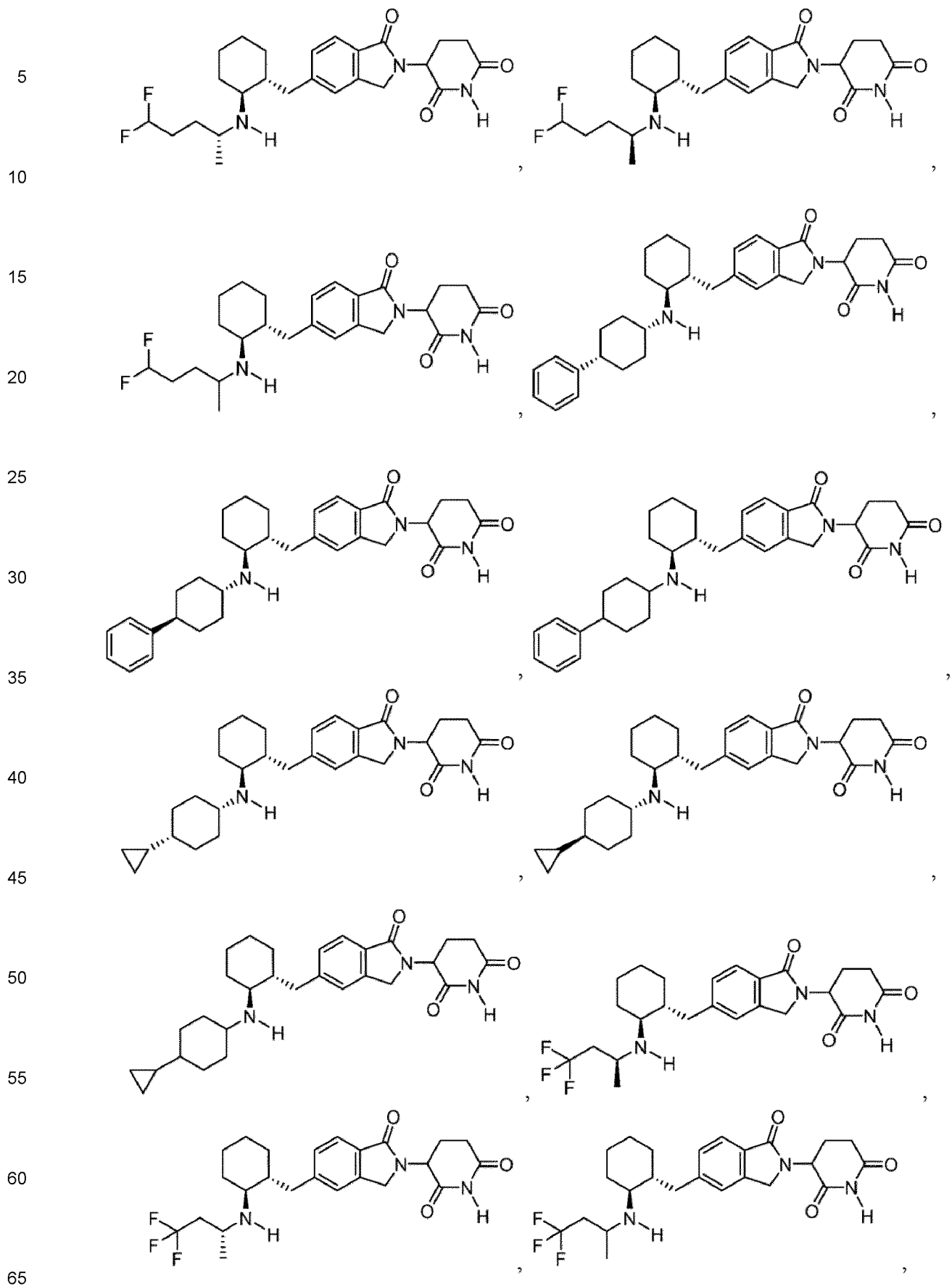
50

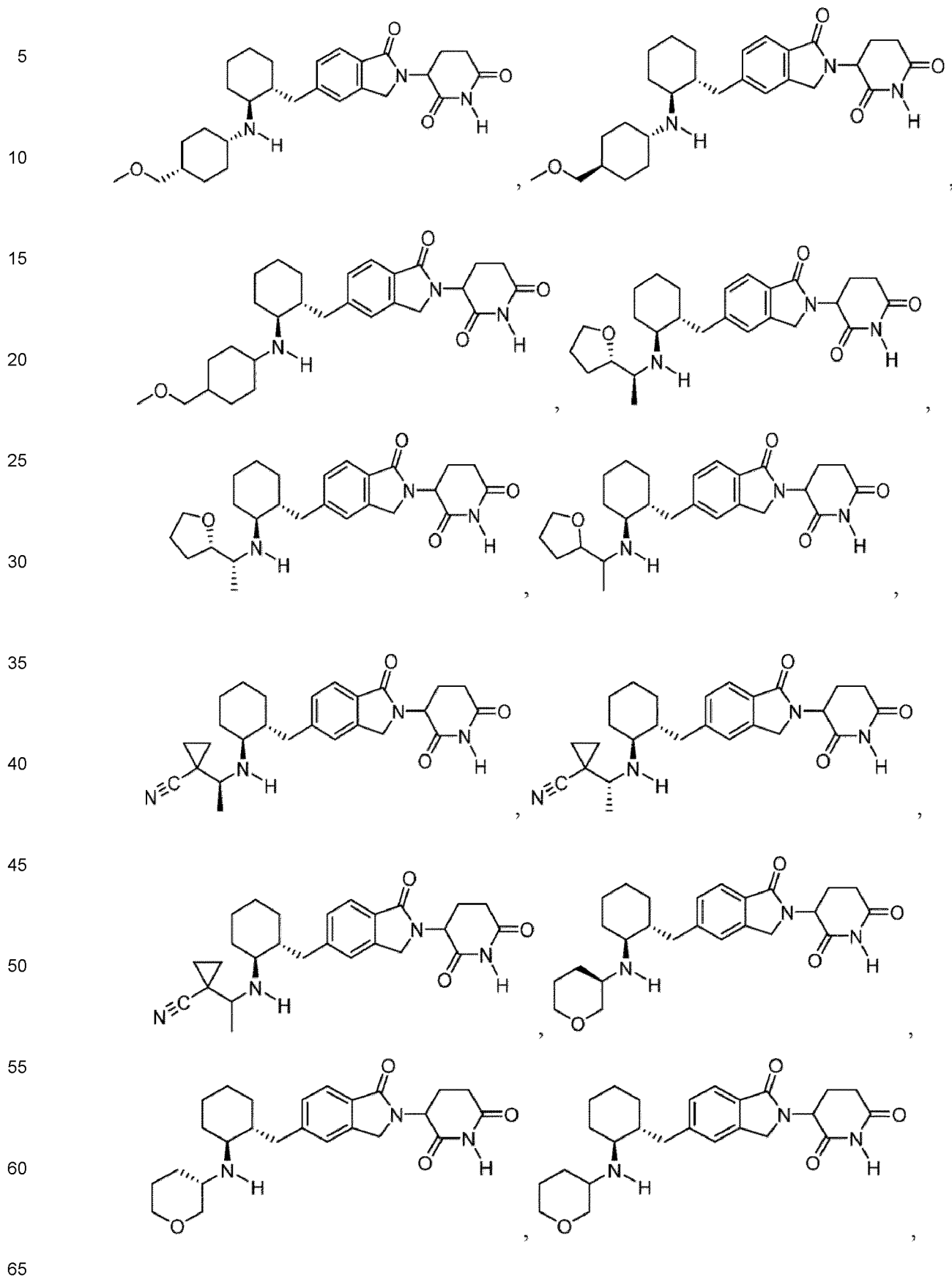
55



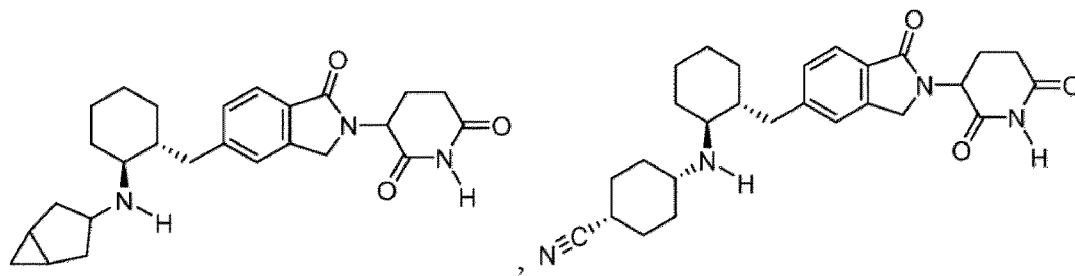
60

65



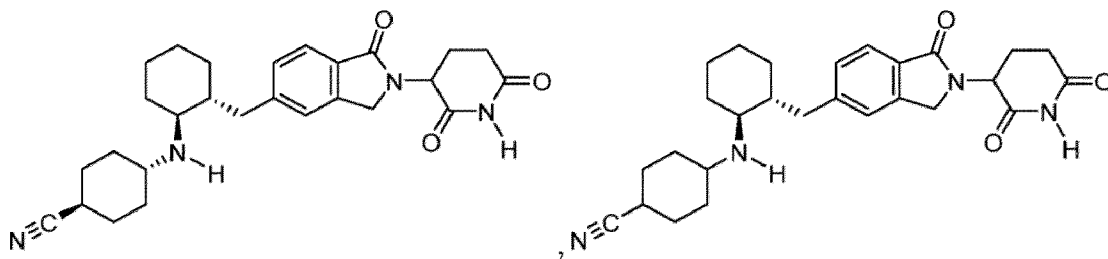


5



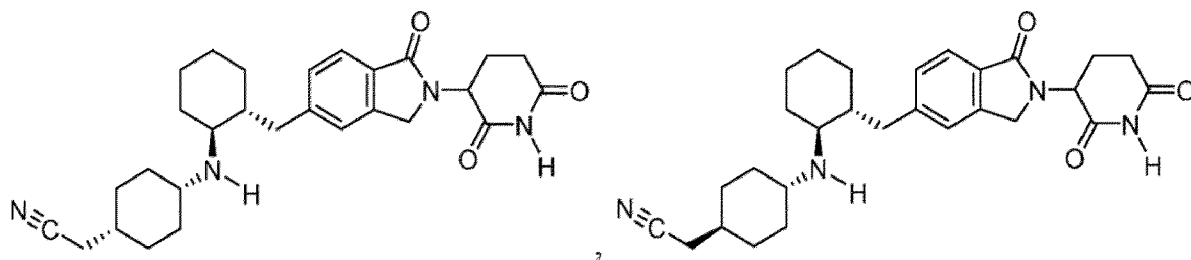
10

15



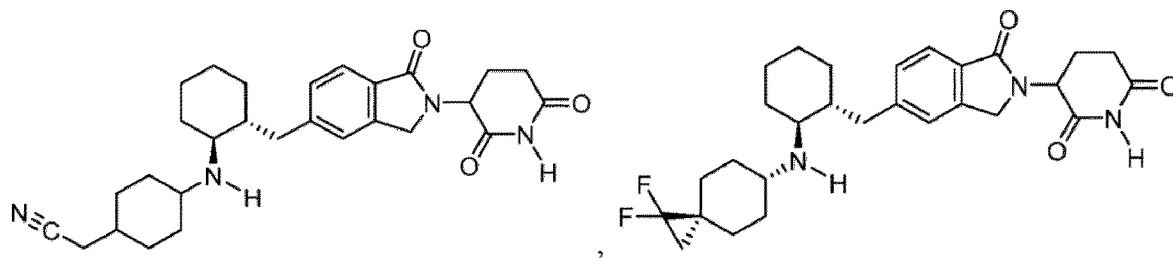
20

25



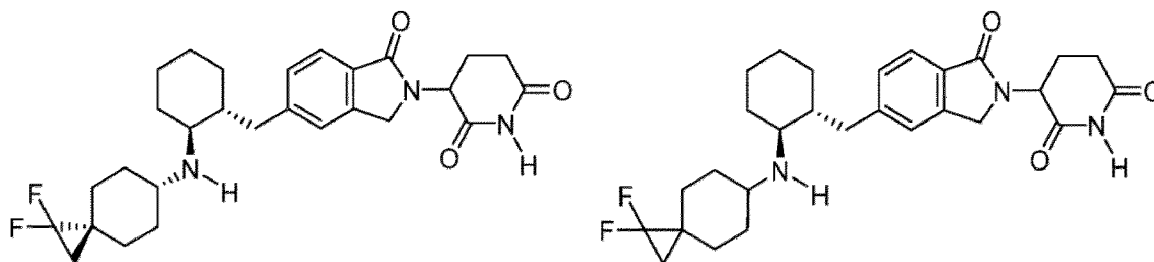
30

35



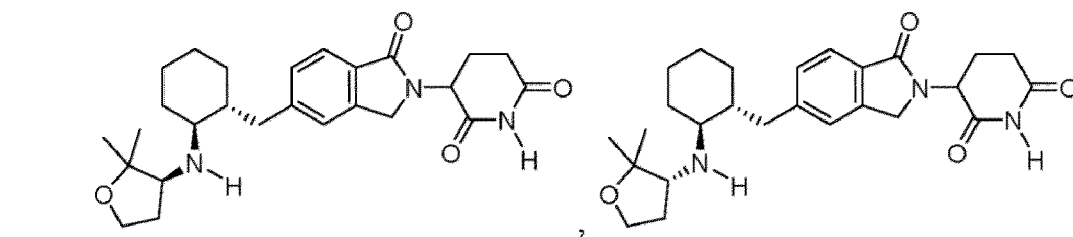
40

45



50

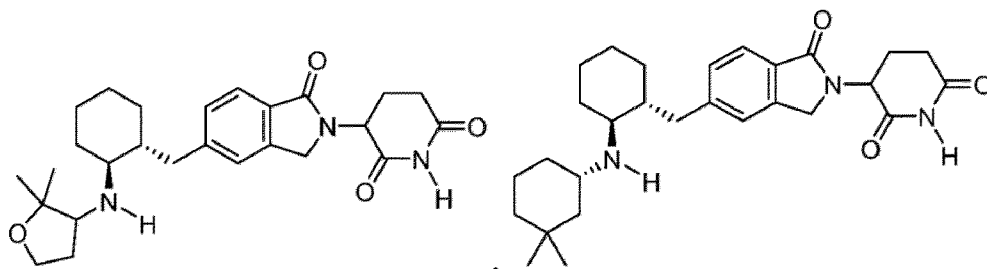
55



60

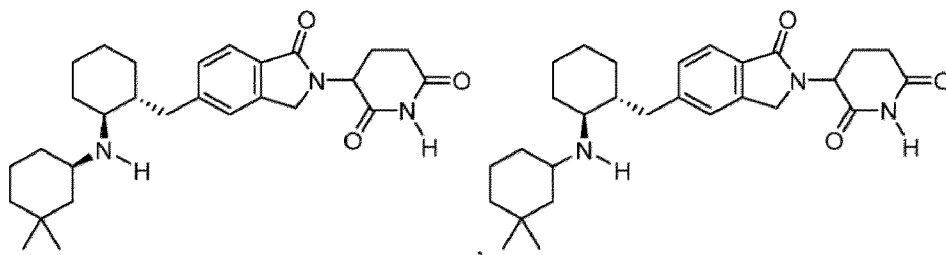
65

5



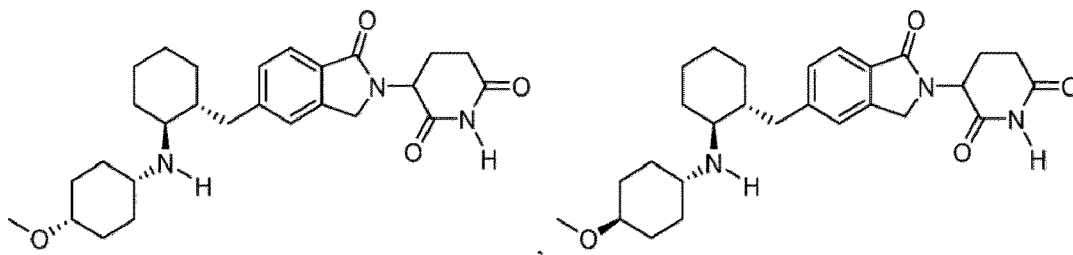
10

15



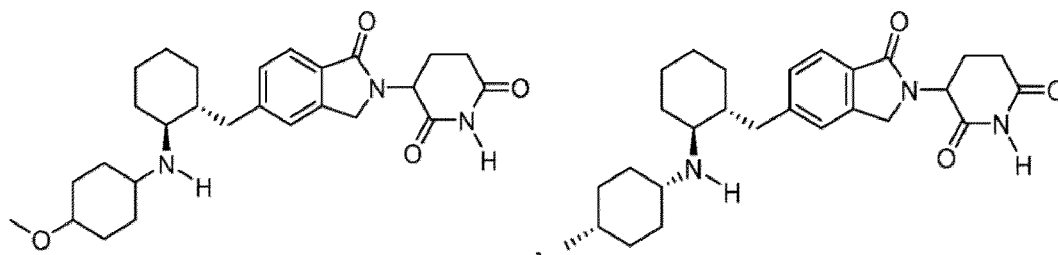
20

25



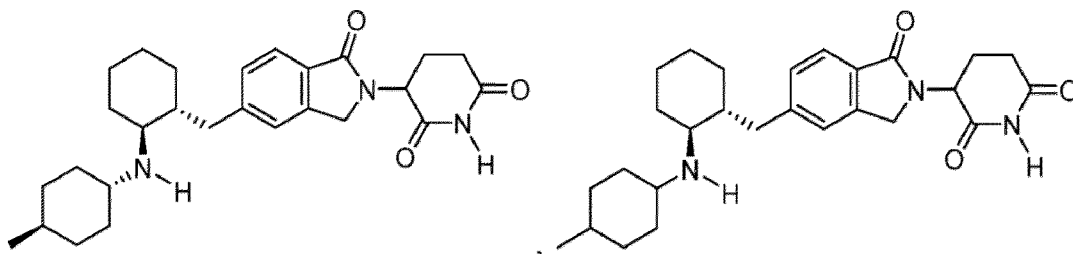
35

40



45

50

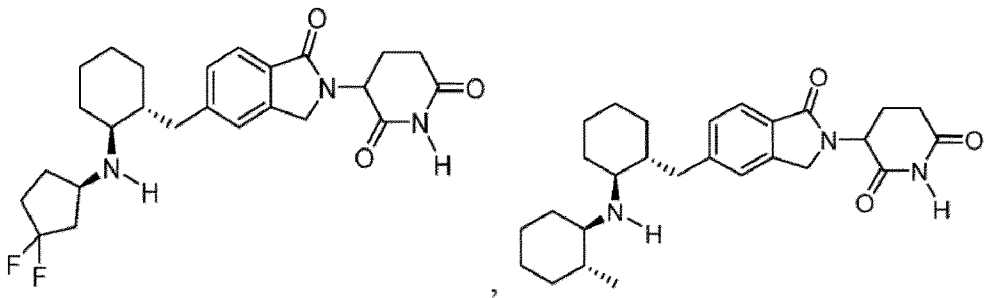
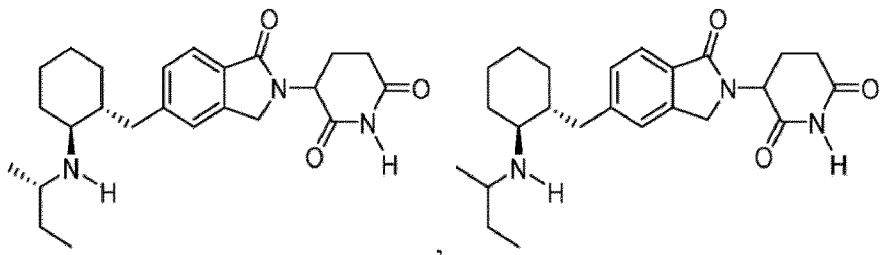
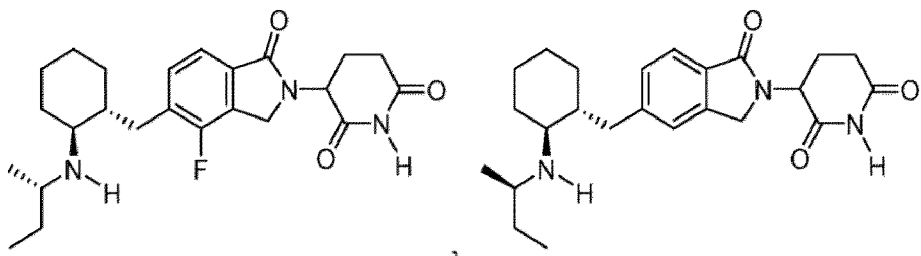
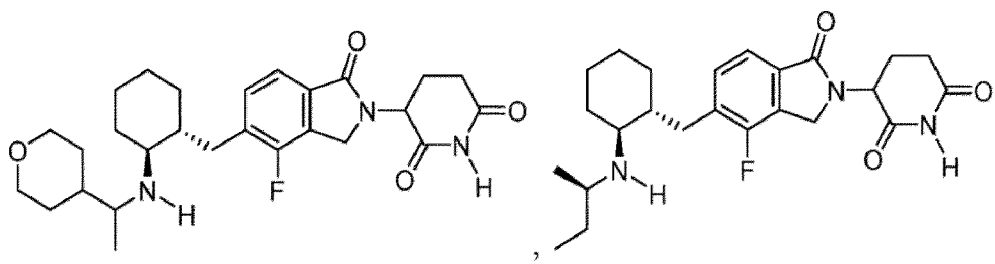
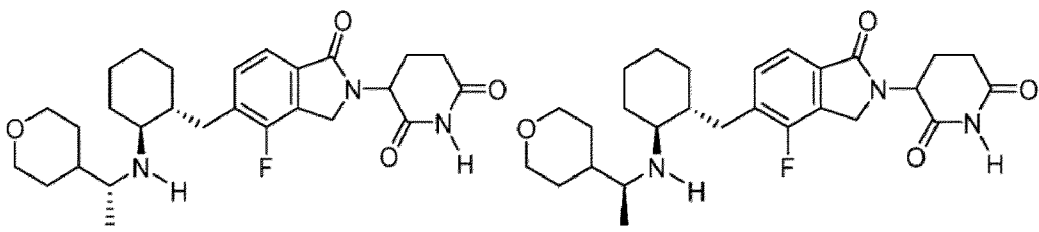
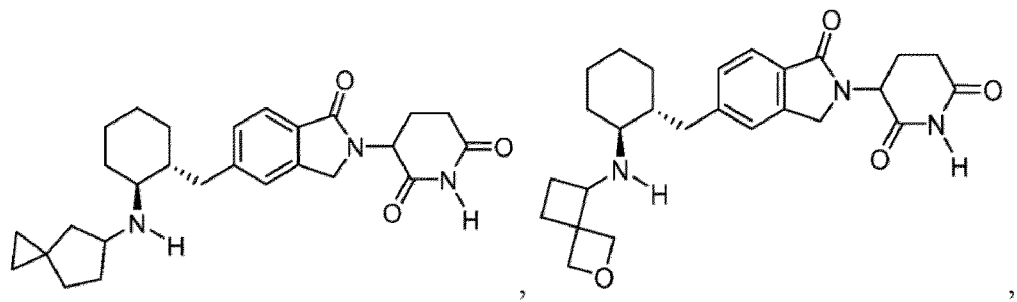


55

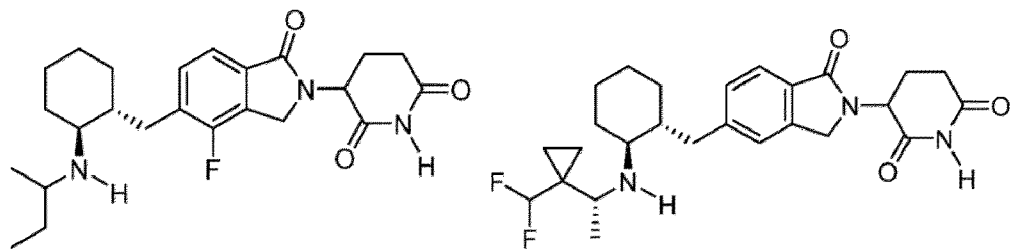
60

65

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

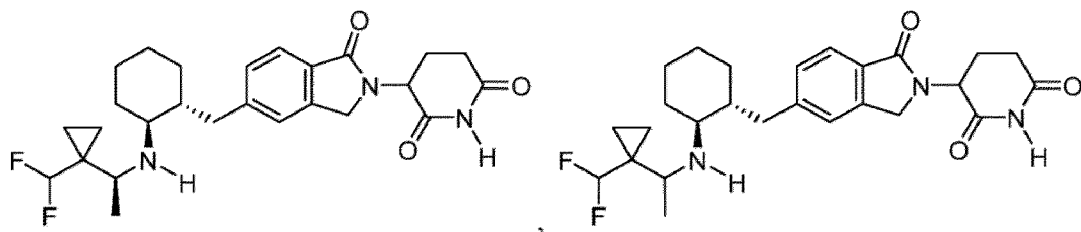


5



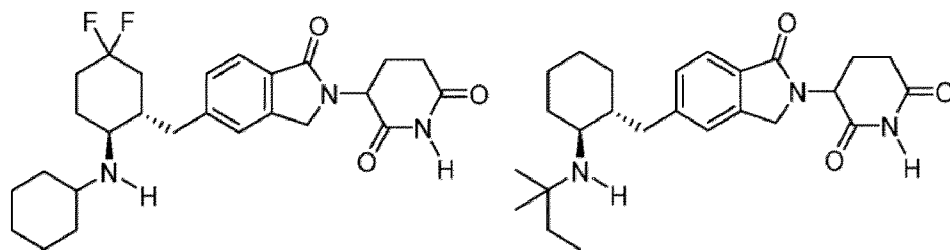
10

15



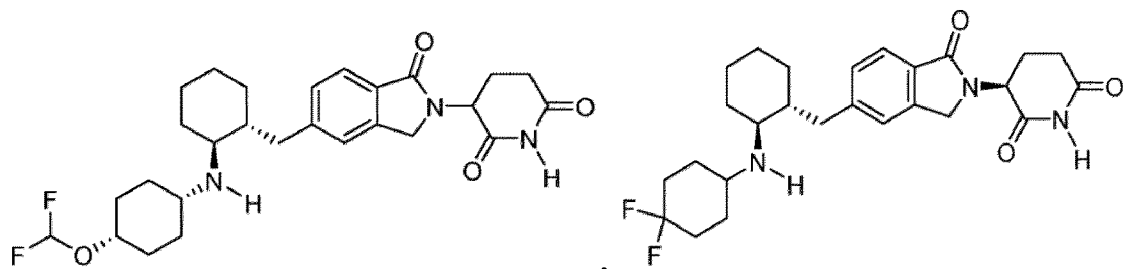
20

25



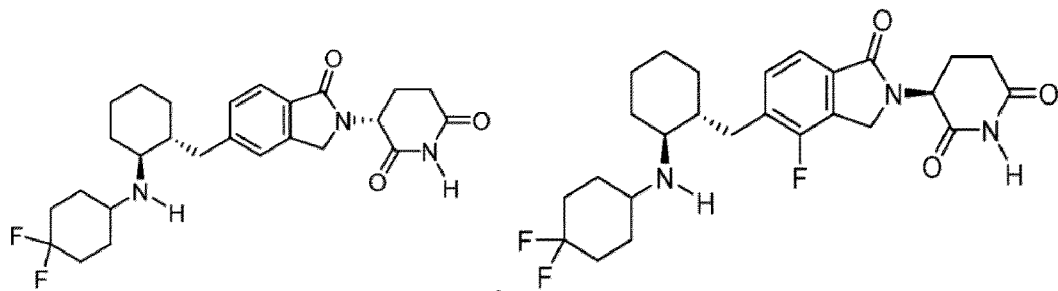
30

35



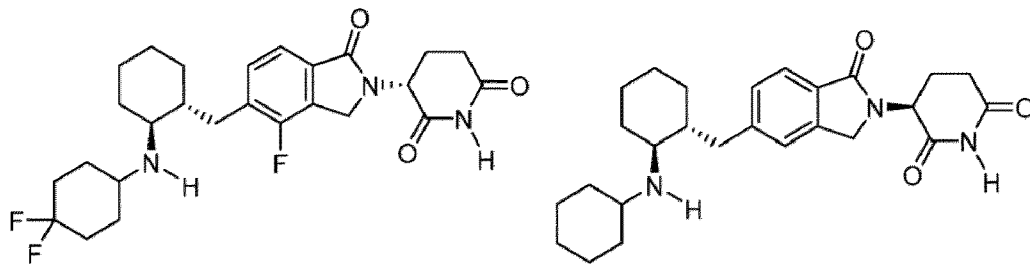
40

45



50

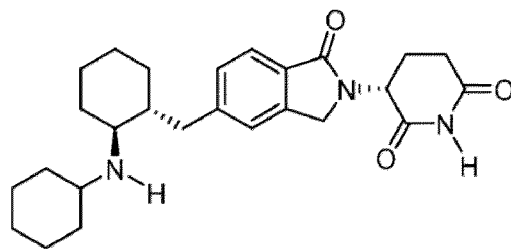
55



60

65

5



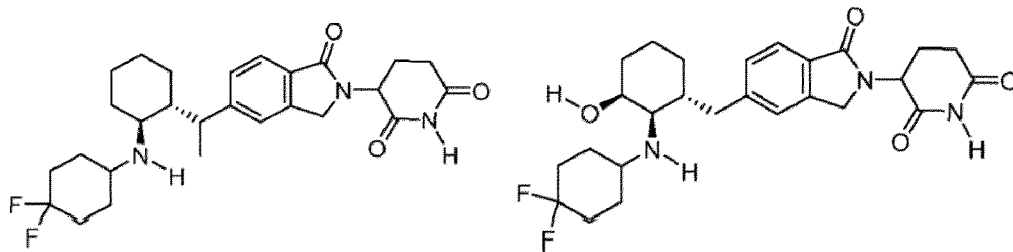
10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

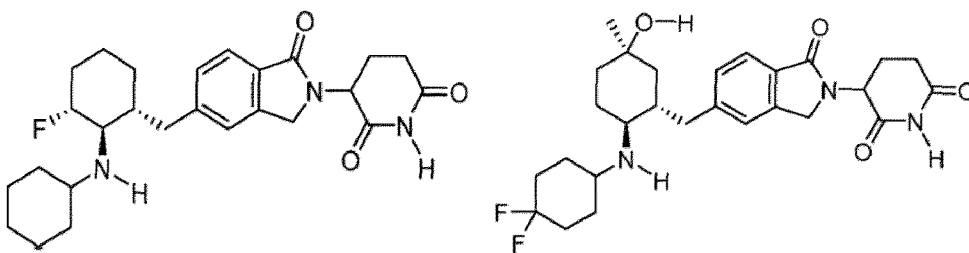
[0147] En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (II), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

20



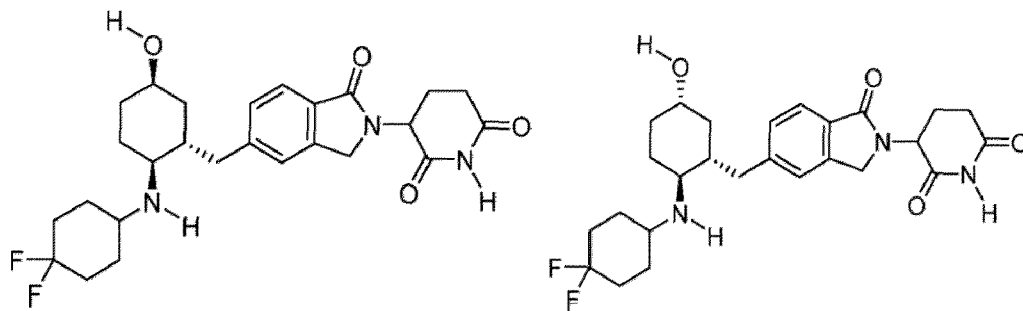
25

30



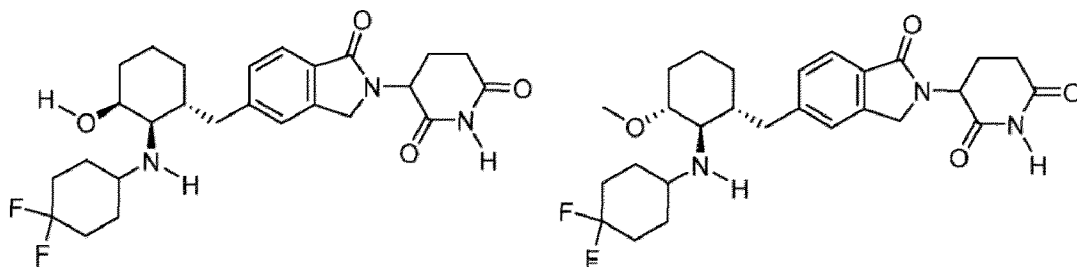
35

40



45

50

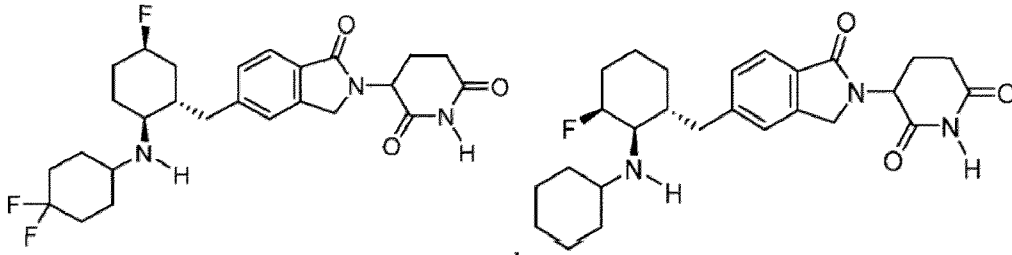


55

60

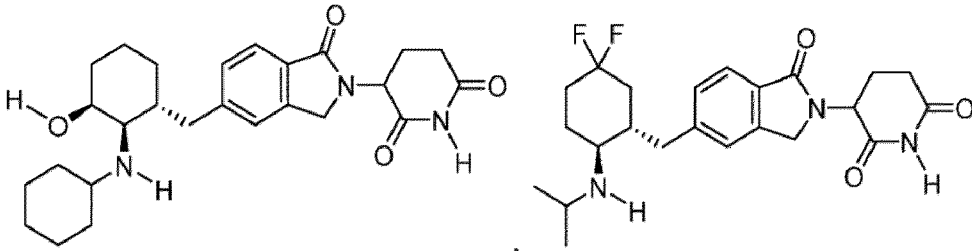
65

5



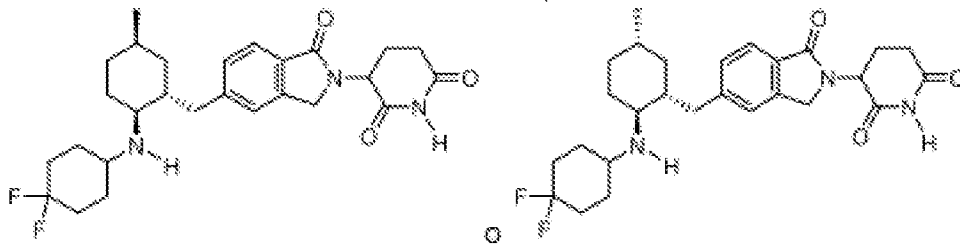
10

15



20

25



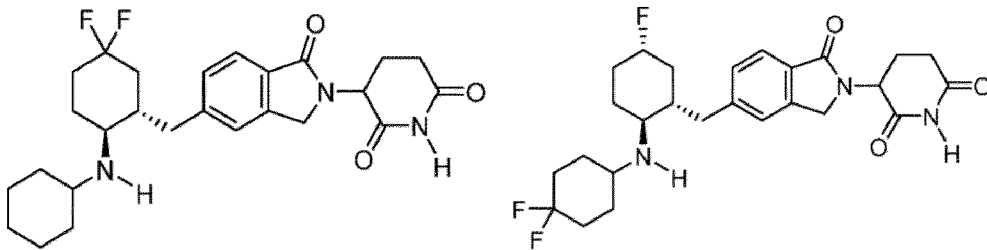
30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

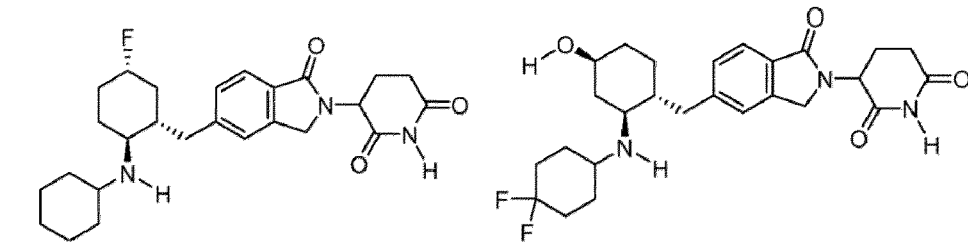
[0148] En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I), (IIk), o (IIIa-1), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

40



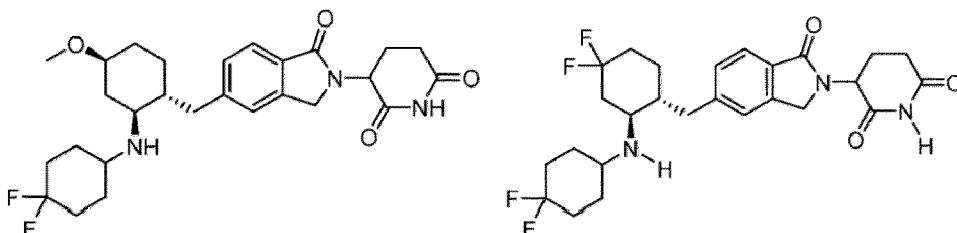
45

50



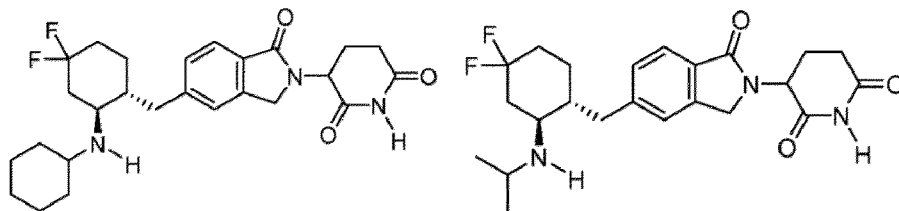
55

60



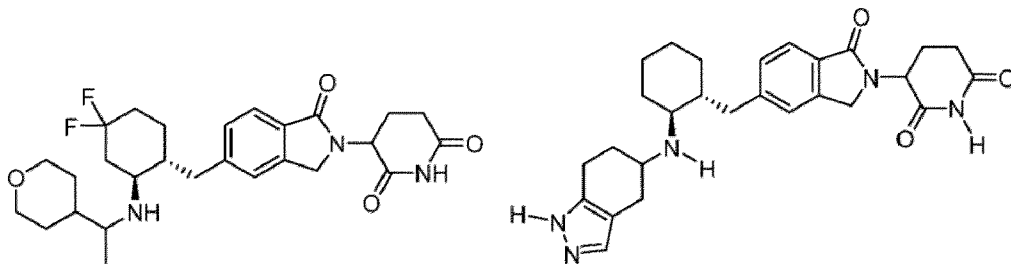
65

5



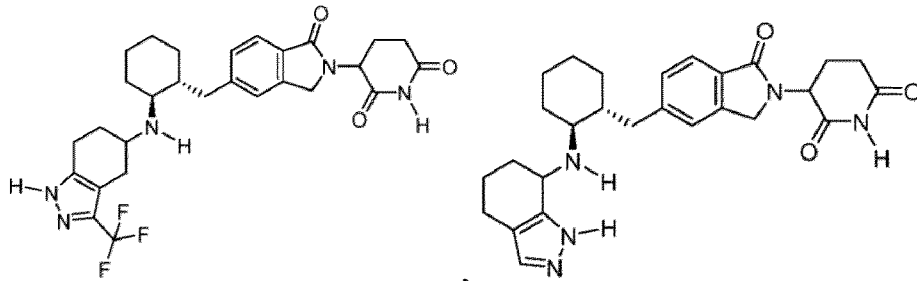
10

15



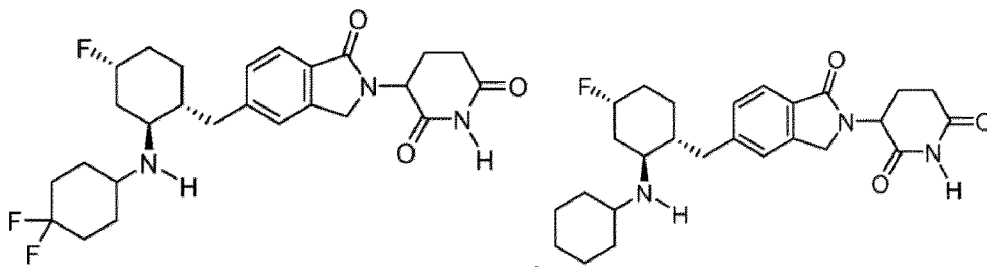
20

25



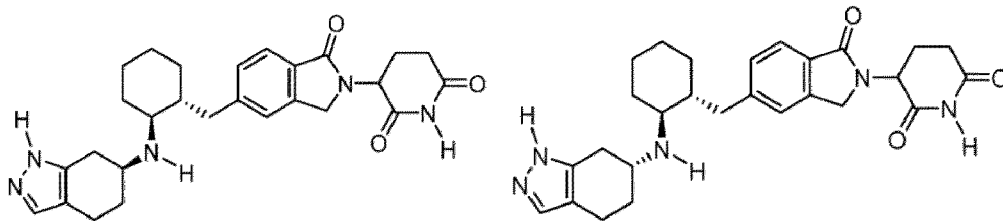
30

35



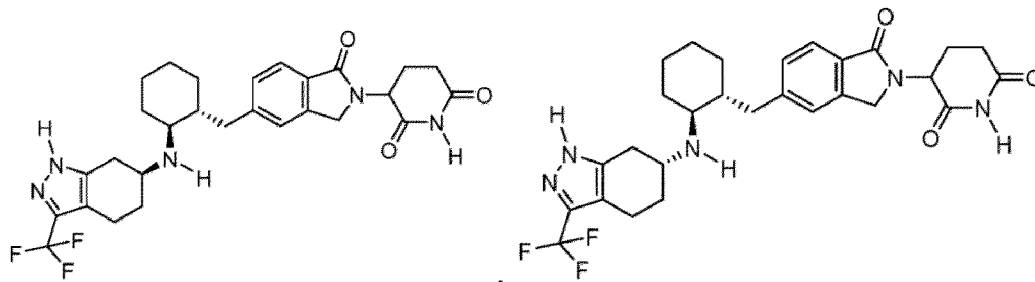
40

45



50

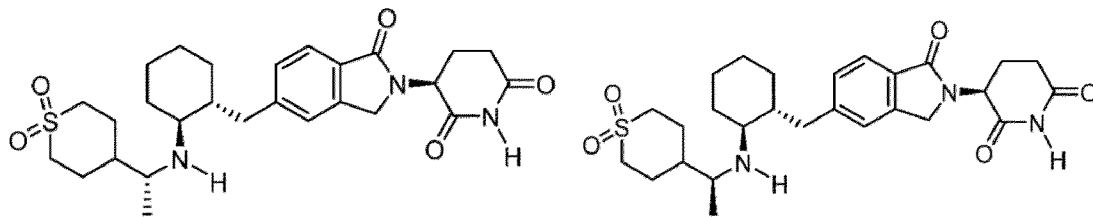
55



60

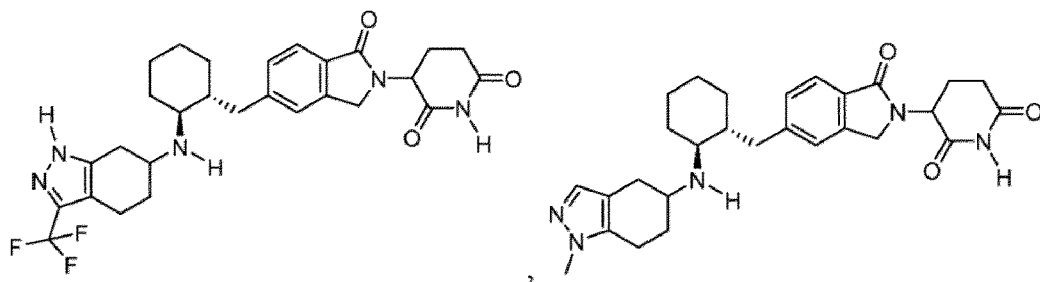
65

5



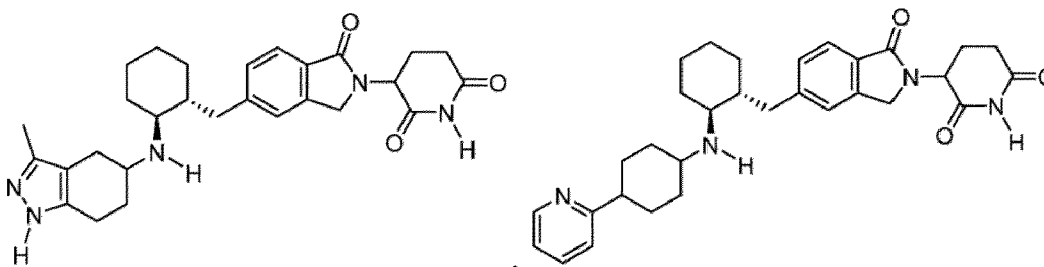
10

15



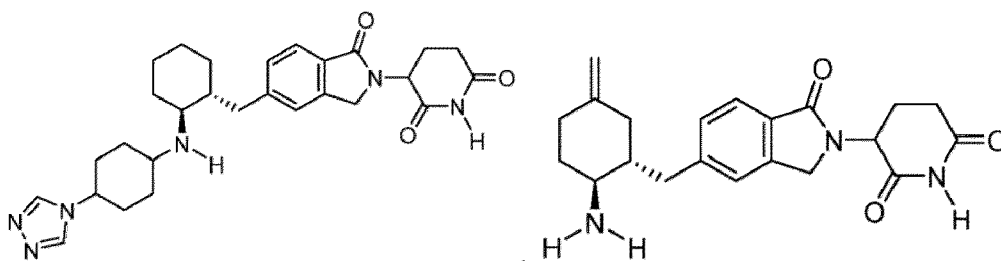
20

25



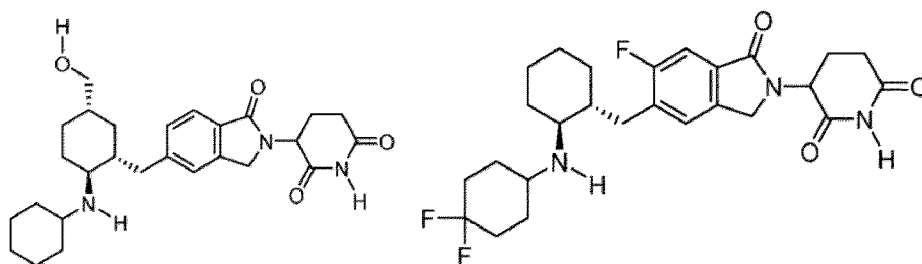
30

35



40

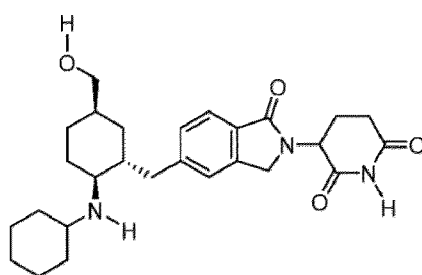
45



50

55

60



65

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0149] En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (IIa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

5

10

15

20

25

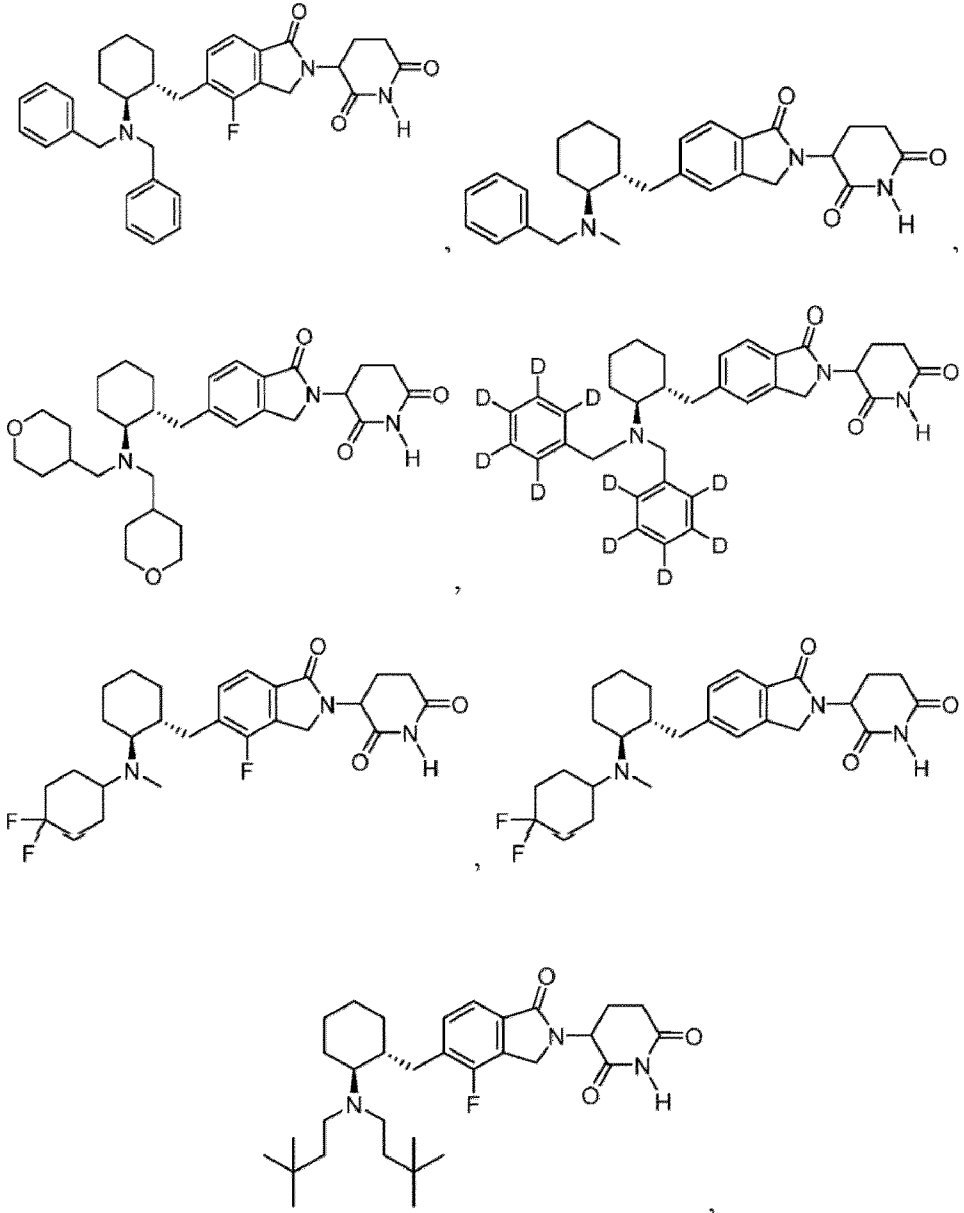
30

35

40

45

50



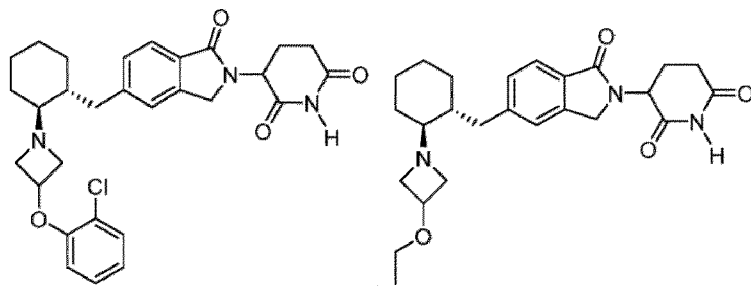
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0150] En algunas divulgaciones el compuesto de Fórmula (I) o (IIa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

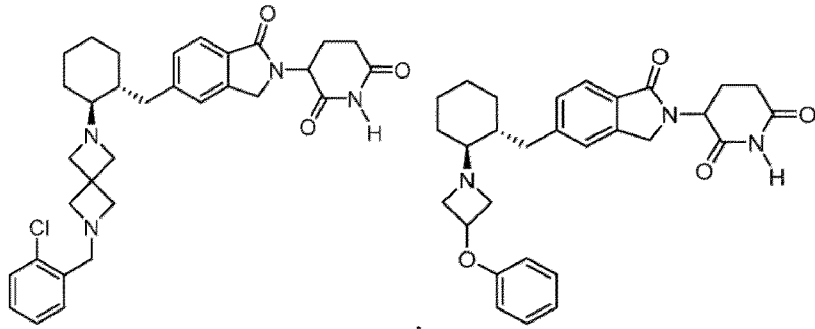
55

60

65



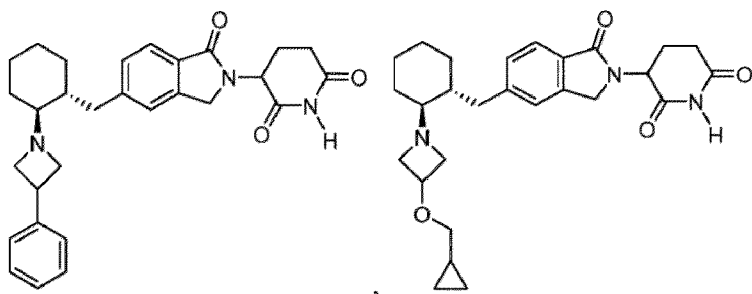
5



10

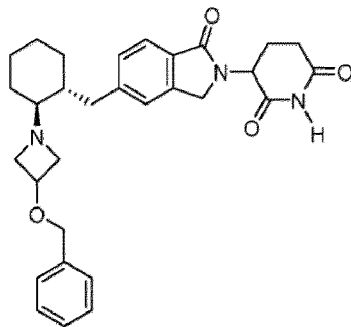
15

20



25

30



35

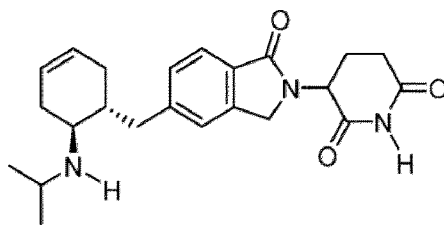
40

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

**[0151]** En algunas realizaciones el compuesto de Fórmula (I) o (IIb), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

50



55

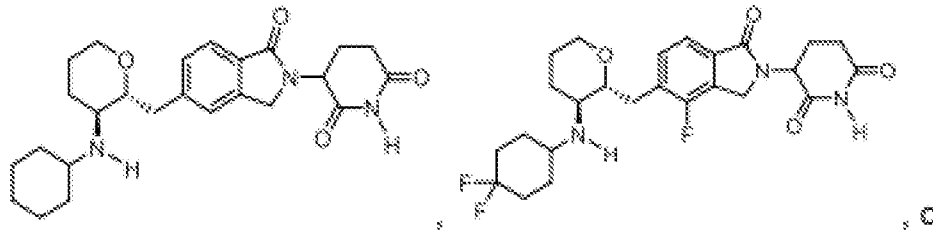
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

**[0152]** En algunas realizaciones el compuesto de Fórmula (I) o (IIc), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

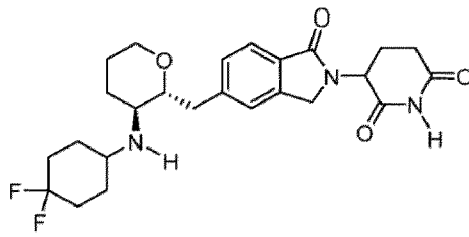
65

5



10

15

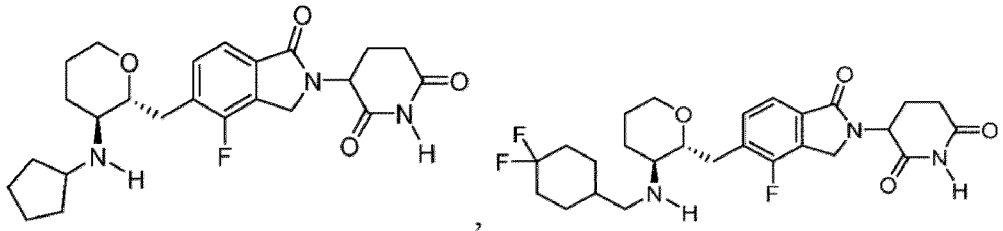


20

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

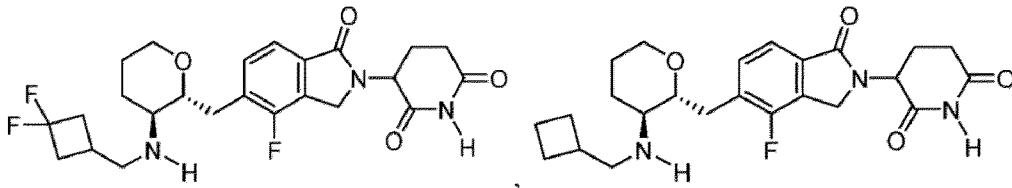
**[0153]** En algunas divulgaciones el compuesto de Fórmula (I) o (IIc), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

30



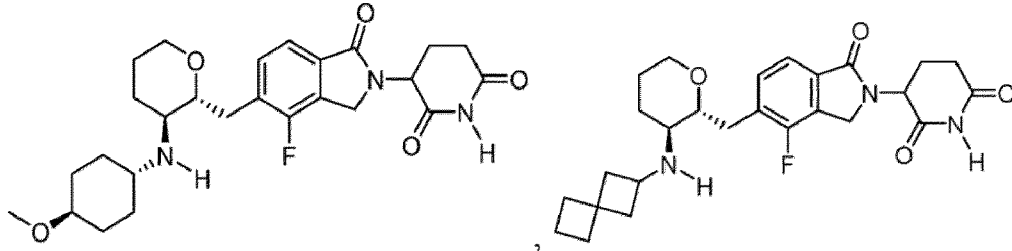
35

40



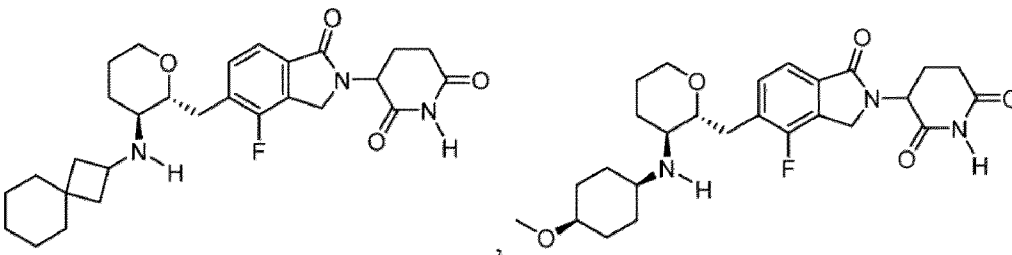
45

50



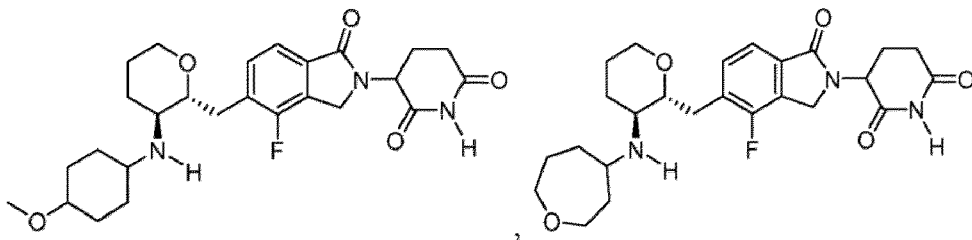
55

60



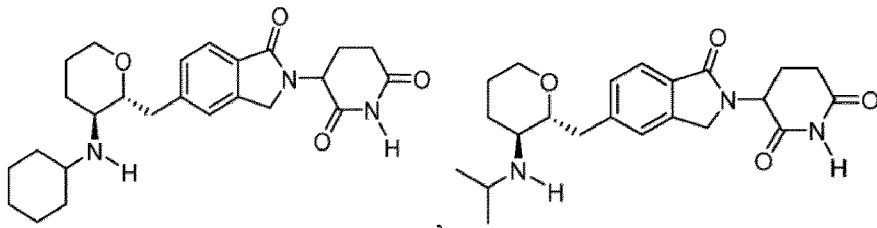
65

5



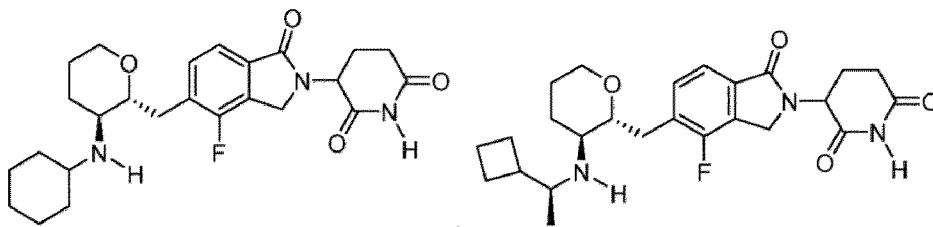
10

15



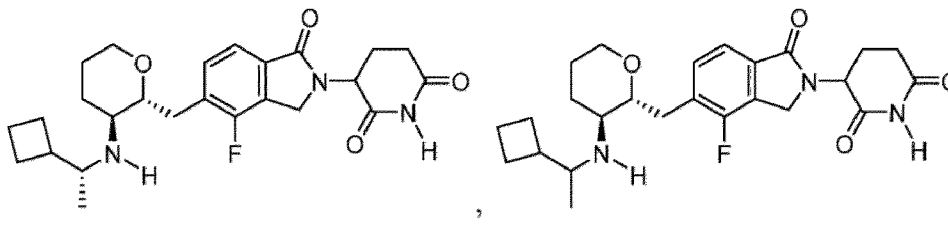
20

25



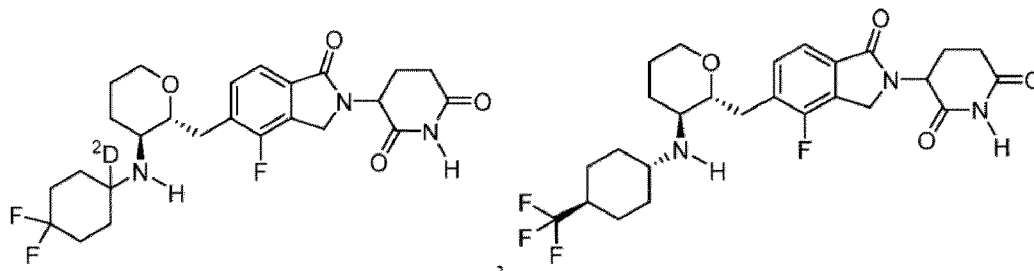
30

35



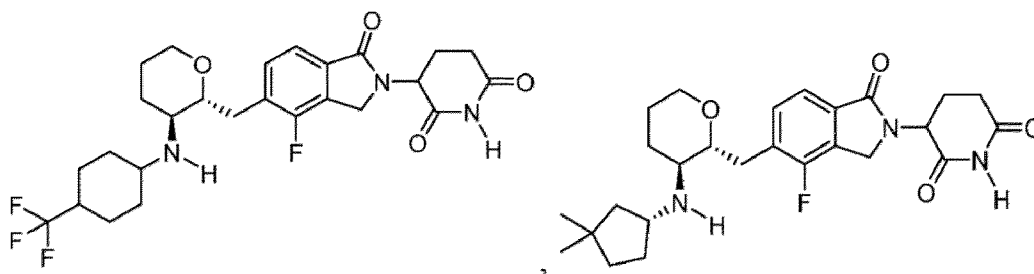
40

45



50

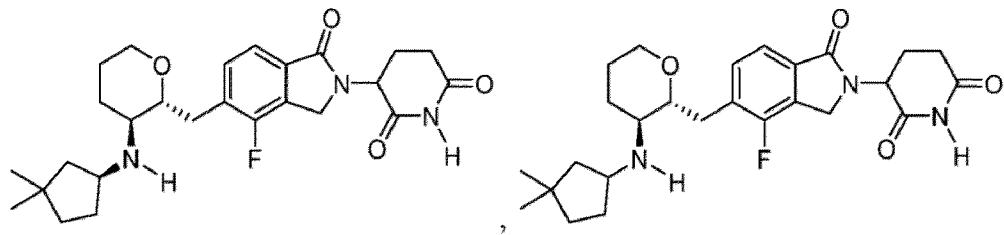
55



60

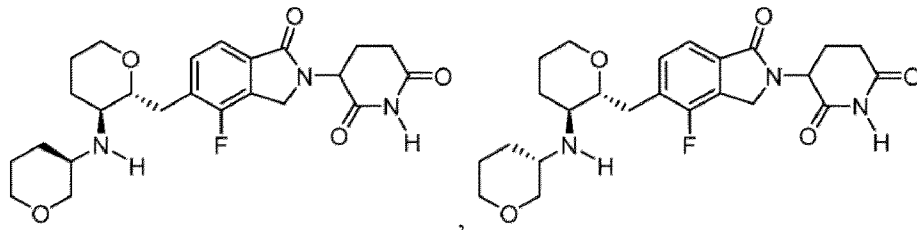
65

5



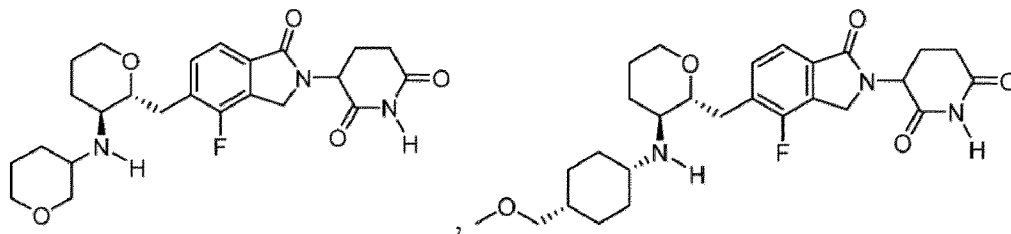
10

15



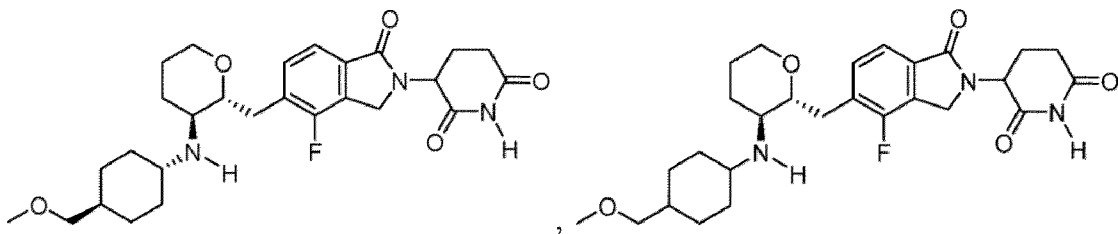
20

25



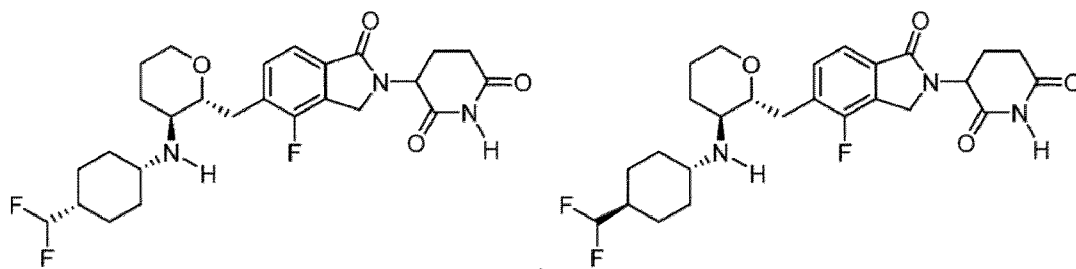
30

35



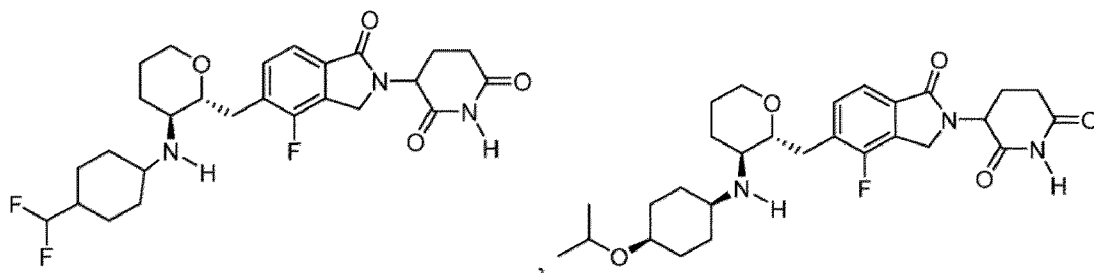
40

45



50

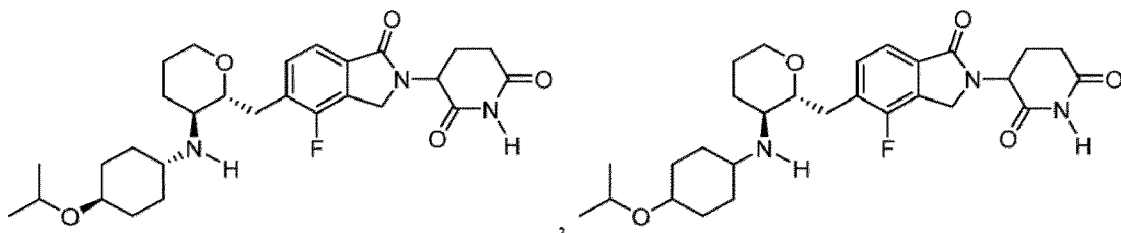
55



60

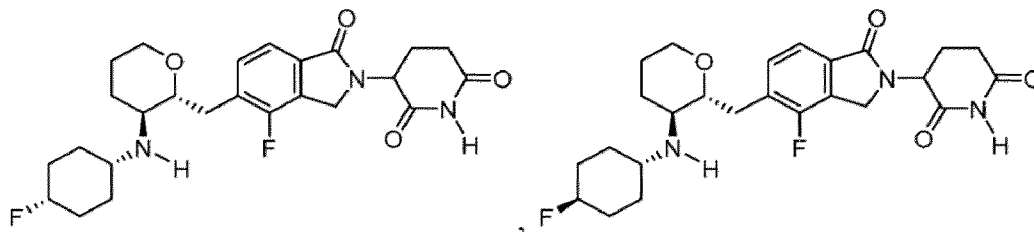
65

5



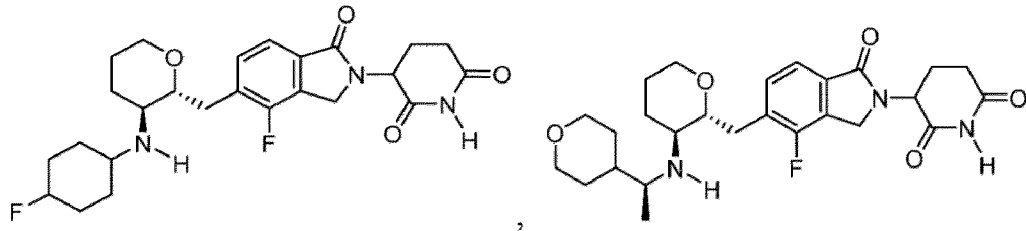
10

15



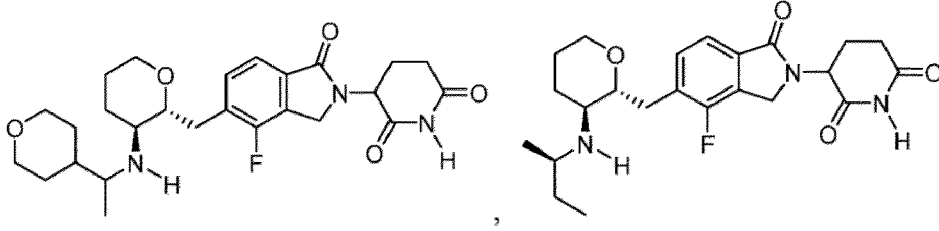
20

25



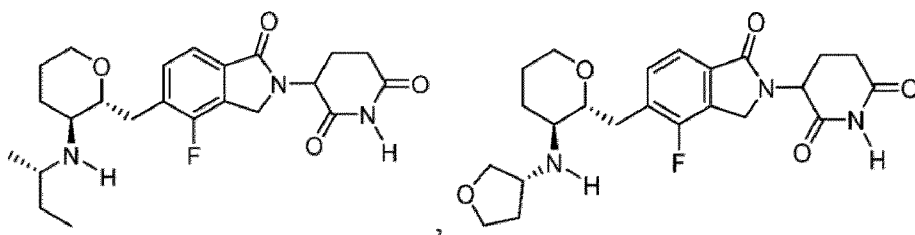
30

35



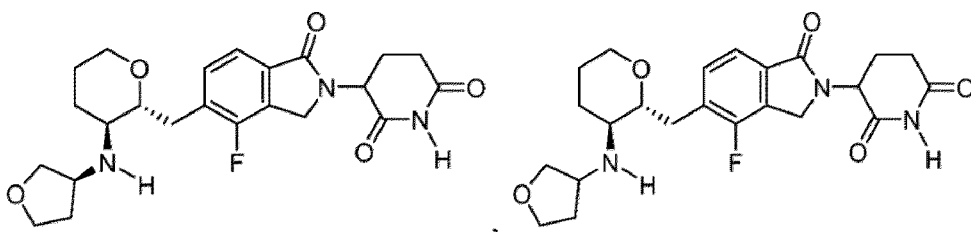
40

45



50

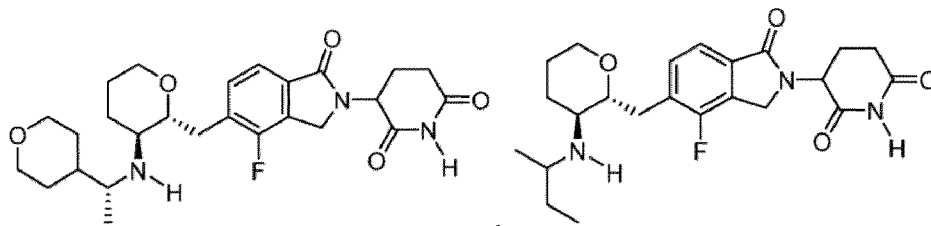
55



60

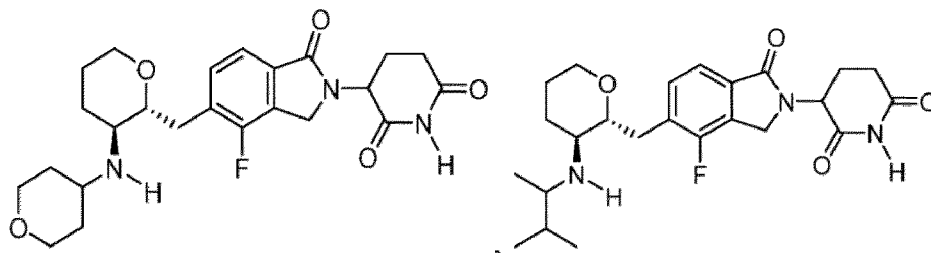
65

5



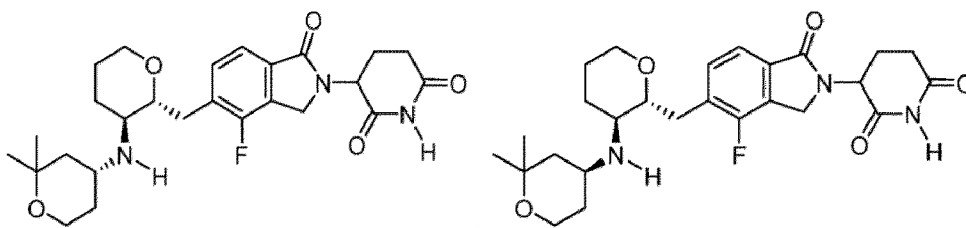
10

15



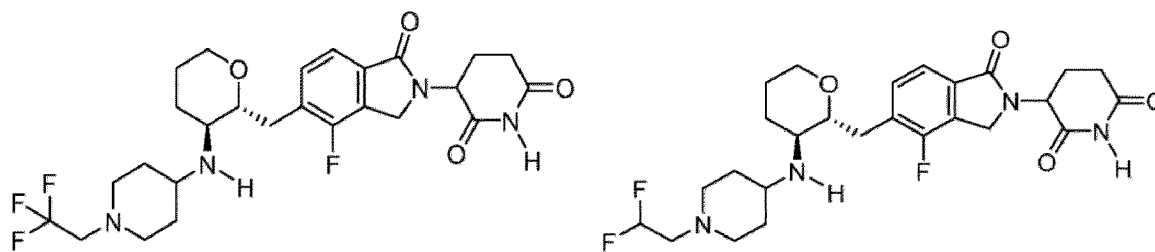
20

25



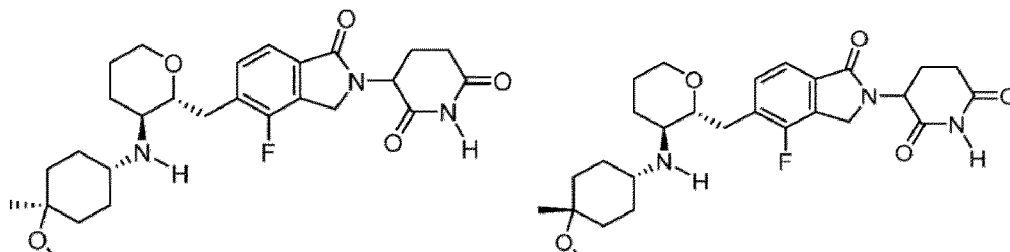
30

35



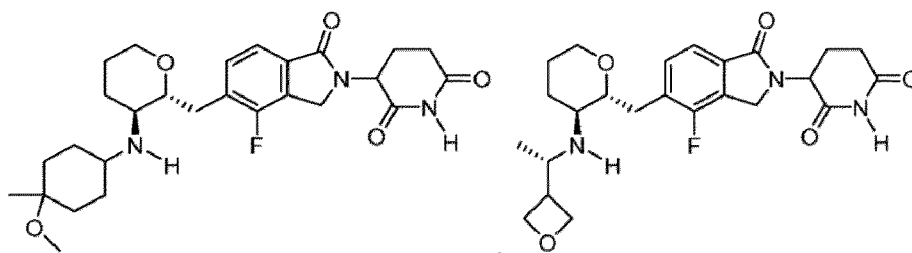
40

45



50

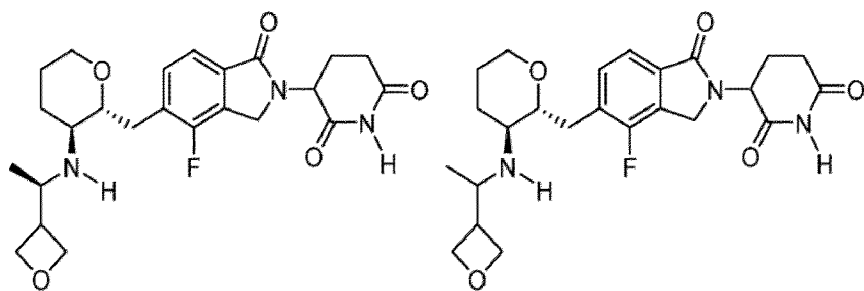
55



60

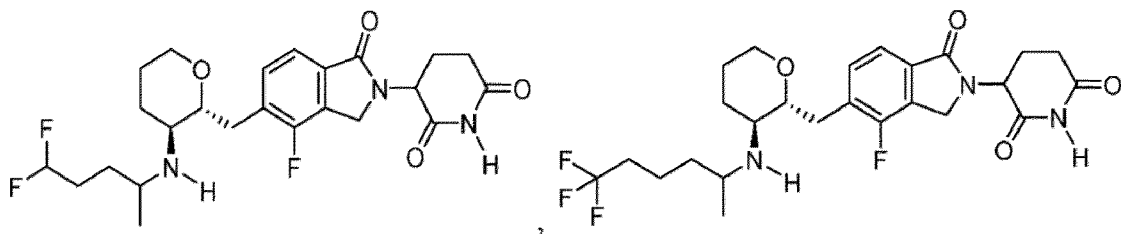
65

5



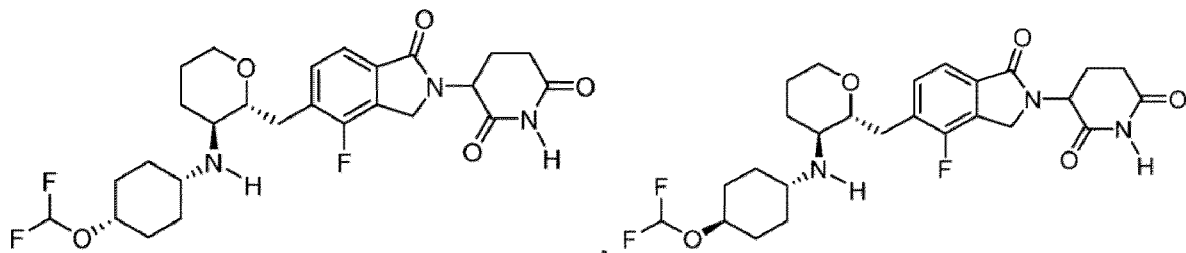
10

15



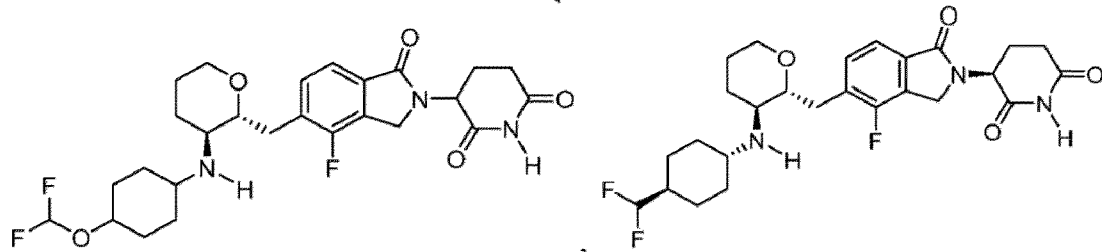
20

25



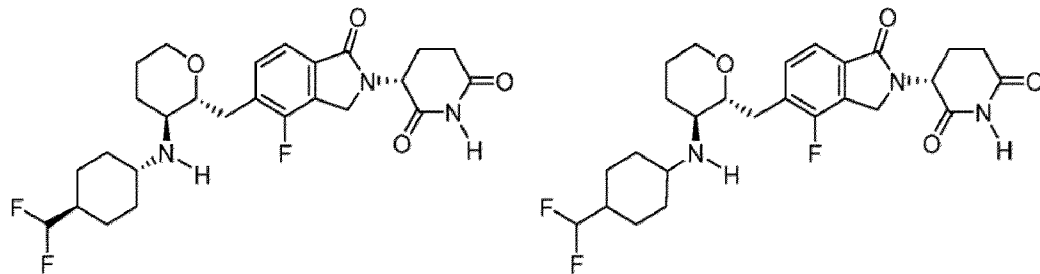
30

35



40

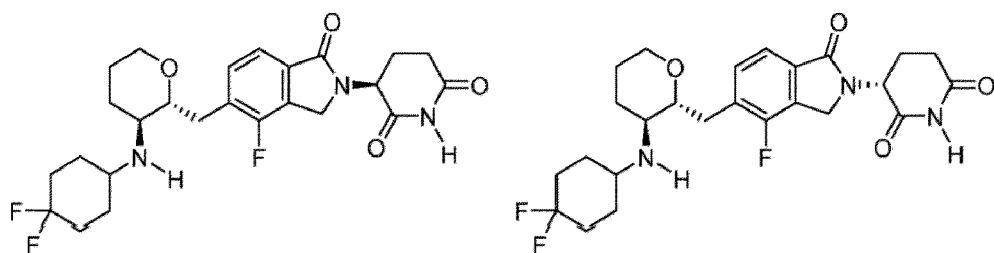
45



50

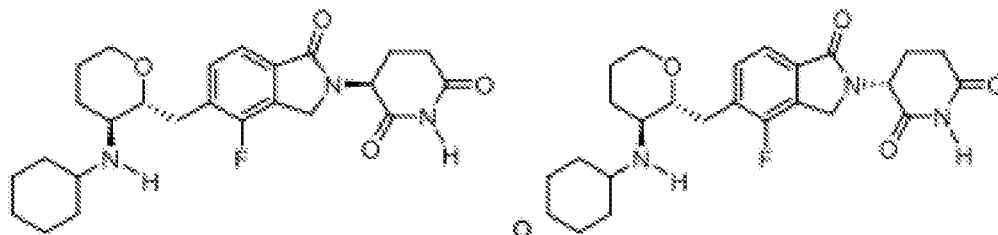
55

60



65

5



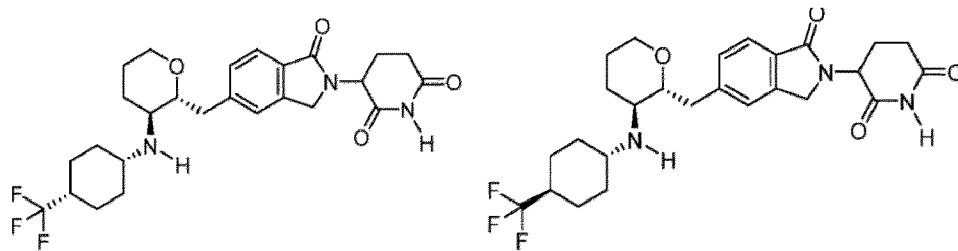
10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

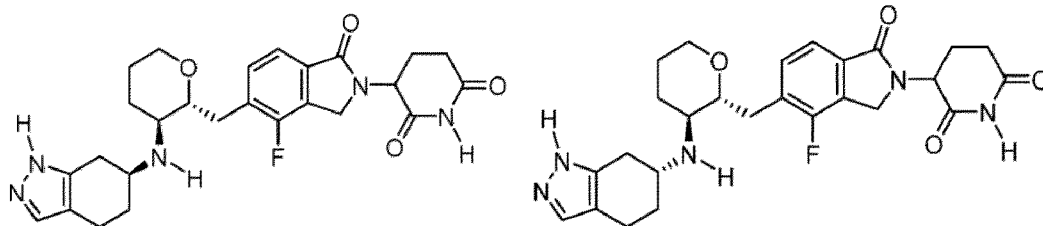
**[0154]** En algunas divulgaciones el compuesto de Fórmula (I) o (IIc), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

20



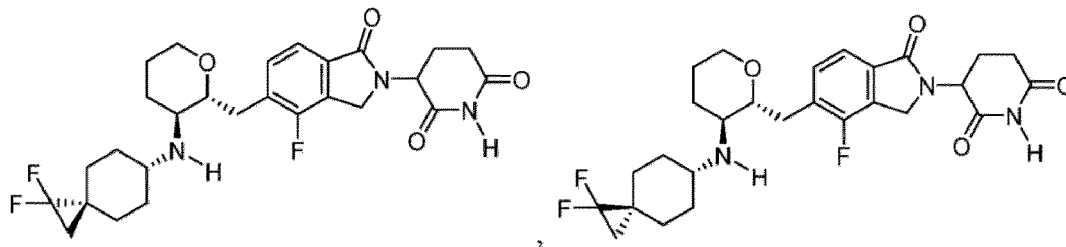
25

30



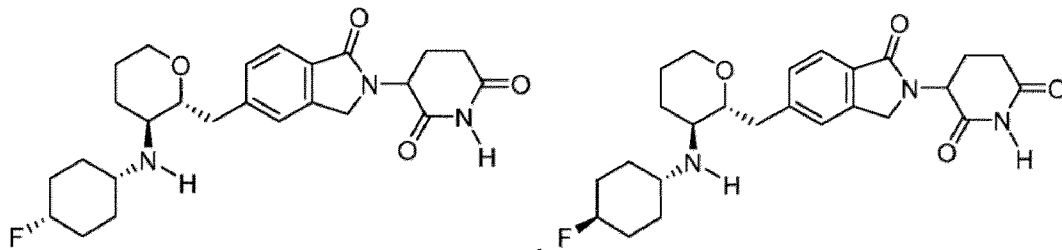
35

40



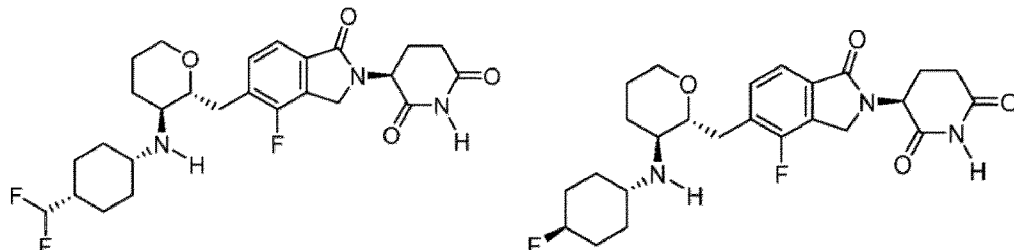
45

50

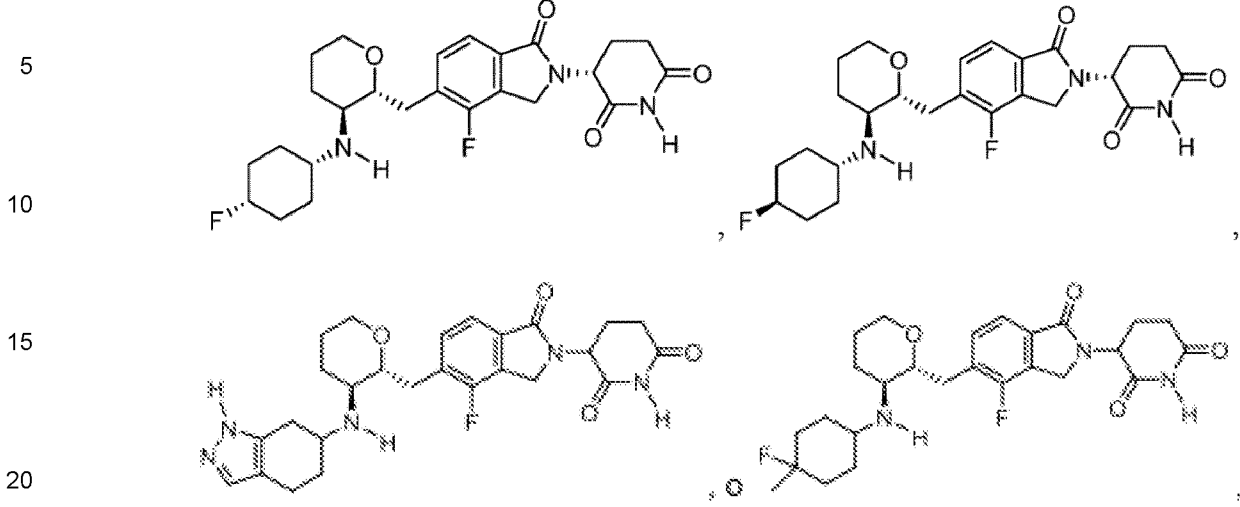


55

60

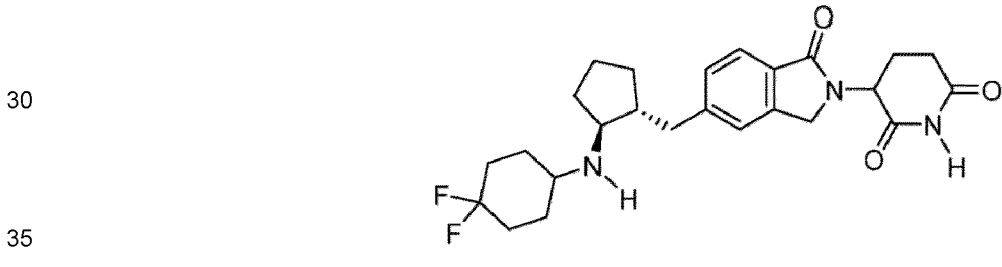


65



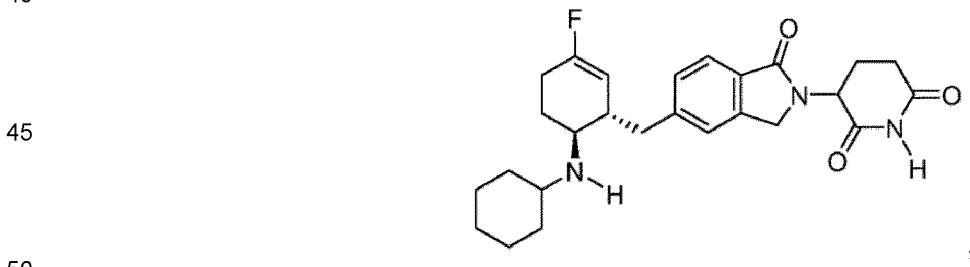
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 **[0155]** En algunas divulgaciones el compuesto de Fórmula (I) o (IIg), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es



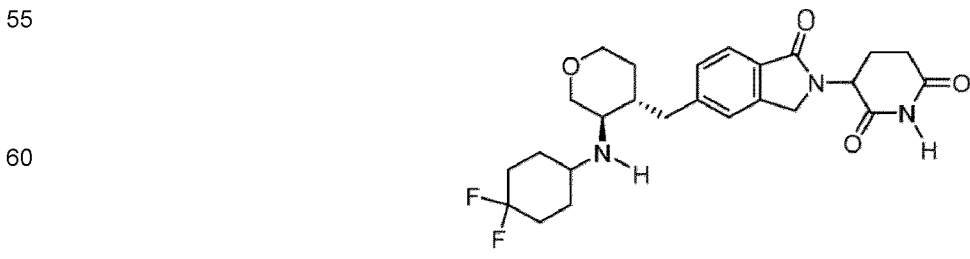
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 **[0156]** En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (IIh), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 **[0157]** En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (IIi), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

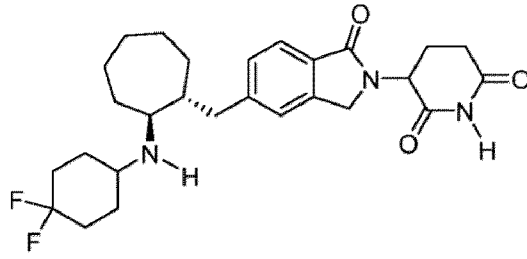


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0158] En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (IIj), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

5

10

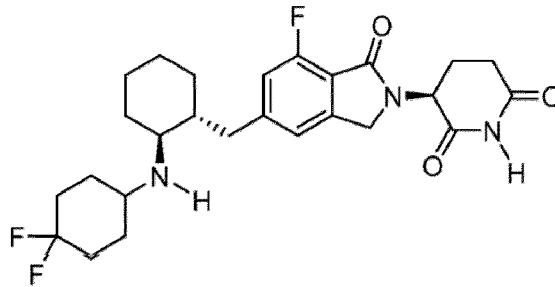


15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0159] En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (IIk), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

20

25

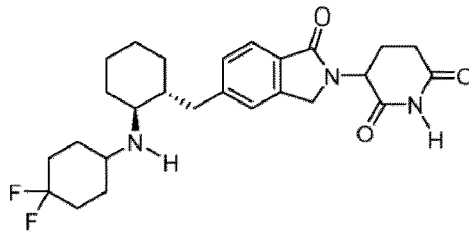


30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0160] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (IIa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

35

40

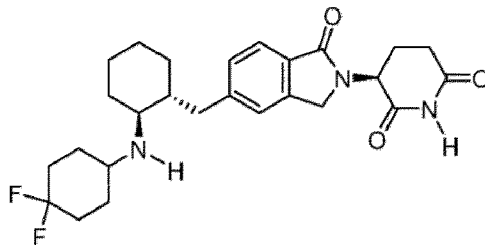


45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0161] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), o (IIa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

50

55

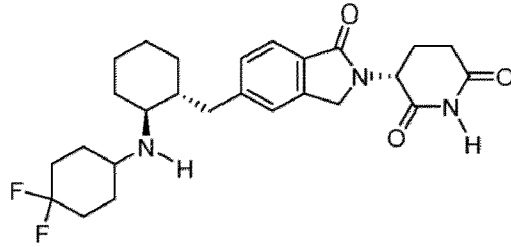


60 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0162] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ib), o (IIa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

65

5

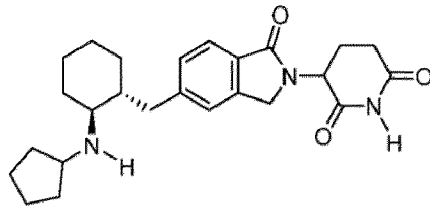


10

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0163]** En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (IIa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

20

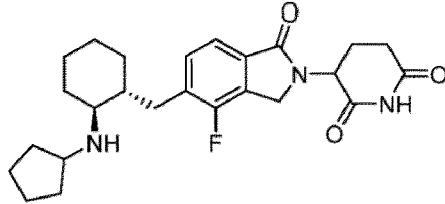


25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0164]** En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (IIa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

35

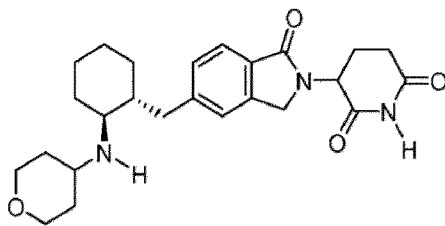


40

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0165]** En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (IIa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

45

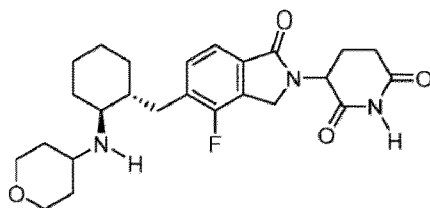


50

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0166]** En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (IIa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

60



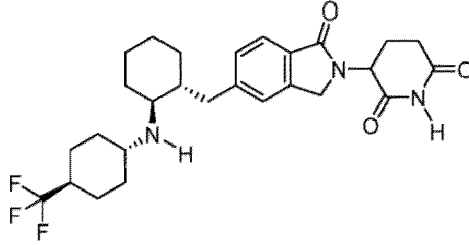
65

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0167] En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (IIa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

5

10



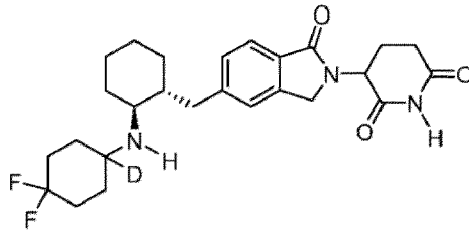
15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0168] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (IIa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

20

25



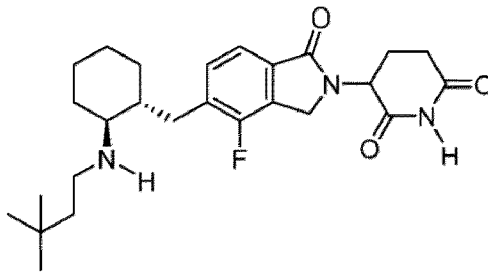
30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0169] En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (IIa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

35

40



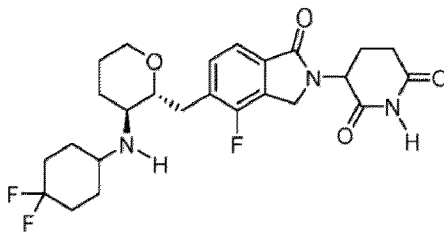
45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0170] En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I) o (IIa), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

50

55



60

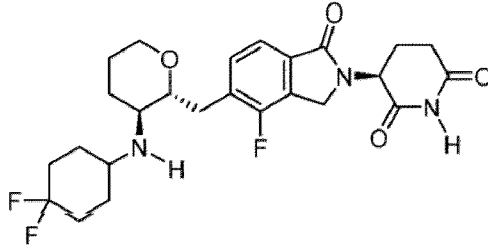
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0171] En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), o (IIc), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

65

5

10



15

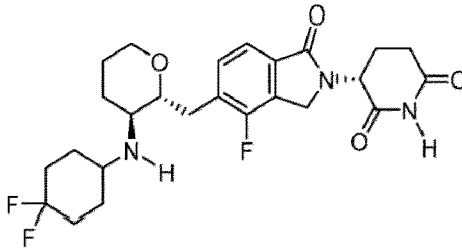
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0172]

En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ib), o (IIc), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

20

25



30

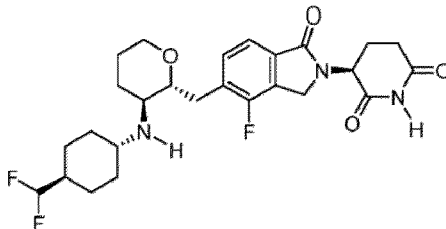
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0173]

En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), o (IIc), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

35

40



45

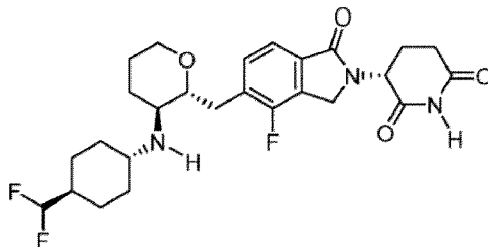
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0174]

En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ib), o (IIc), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

50

55



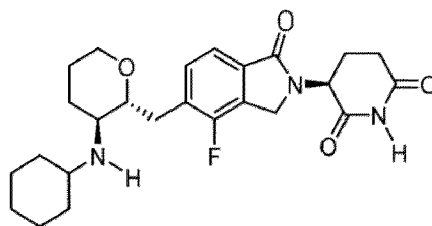
60

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0175]

En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), o (IIc), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

65



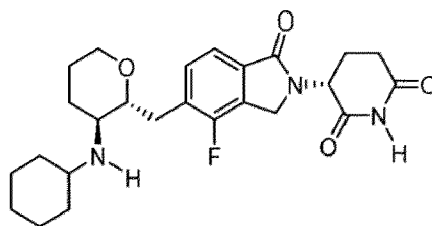
5

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0176]** En algunas divulgaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ib), o (IIc), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es

15



20

25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0177]** En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una mezcla racémica que comprende el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIe), (IIe), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIlb), (IIlc), (IIId), (IIle), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una mezcla racémica que comprende el compuesto aquí divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una mezcla escalémica que comprende el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIe), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIlb), (IIlc), (IIId), (IIle), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una mezcla escalémica que comprende el compuesto aquí divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

35

**[0178]** Un experto en la materia es consciente de que todas y cada una de las formas de realización de un grupo (p. ej., R<sup>1</sup>) descrito en el presente documento pueden combinarse con cualquier otra forma de realización de cada uno de los grupos restantes (p. ej., R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, etc.) para generar un compuesto completo de Fórmula (I), o cualquier Fórmula descrita en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o tautómero del mismo, cada uno de los cuales se considera dentro del ámbito de la presente divulgación.

40

#### **Composiciones Farmacéuticas y Modos de Administración**

45

**[0179]** Además, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente divulgación, o un compuesto profármaco del mismo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

50

**[0180]** La composición farmacéutica de la presente divulgación puede comprender adicionalmente uno o más compuestos como ingredientes activos, como un compuesto profármaco u otros inhibidores enzimáticos.

**[0181]** Las composiciones son adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal) o nasal, aunque la vía más adecuada en cada caso dependerá de la naturaleza y gravedad de las afecciones tratadas y de la naturaleza del principio activo. Pueden presentarse convenientemente en forma de administración unitaria y prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia.

55

**[0182]** En el uso práctico, los compuestos de la presente divulgación pueden combinarse como el ingrediente activo en una mezcla íntima con un portador farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica. El portador puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, p. ej., oral o parenteral (incluida la intravenosa). En la preparación de las composiciones para administración oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, colorantes y similares en el caso de preparaciones orales líquidas, como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o portadores como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso

60

65

de preparados orales sólidos como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos, prefiriéndose los preparados orales sólidos a los líquidos.

5 **[0183]** Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de administración oral más ventajosa en cuyo caso se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar. Dichas composiciones y preparados deben contener al menos un 0,1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, ser variado y puede ser convenientemente entre aproximadamente 2 por ciento a aproximadamente 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosis eficaz. Los compuestos activos también pueden administrarse por vía intranasal como, por ejemplo, gotas líquidas o aerosoles.

15 **[0184]** Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante como goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes como fosfato dicálcico; un agente desintegrador como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante como estearato de magnesio; y un agente edulcorante como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de unidad de administración es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido como un aceite graso.

20 **[0185]** Otros materiales diversos pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de administración. Por ejemplo, las pastillas pueden estar recubiertas de goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante como el sabor a cereza o naranja.

25 **[0186]** En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación también pueden utilizarse como sales con varias contracciones para producir una formulación disponible por vía oral.

30 **[0187]** Los compuestos de la presente divulgación también pueden administrarse por vía parenteral. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos pueden prepararse en agua convenientemente mezclada con un tensioactivo como la hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estos preparados contienen un conservante para evitar la proliferación de microorganismos.

35 **[0188]** Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y fluida hasta el punto de que se pueda jeringar fácilmente. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y conservarse contra la acción contaminante de microorganismos, como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, p. ej., agua, etanol, poliol (p. ej., glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

40 **[0189]** Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente a un ser humano, una dosis eficaz de un compuesto de la presente divulgación. Por ejemplo, pueden emplearse por vía oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas de administración incluyen comprimidos, troqueles, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación se administran por vía oral.

#### 45 **Kits**

50 **[0190]** También se proporcionan kits que incluyen un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, profármaco o análogo deuterado del mismo, y un envase adecuado. En una realización, el kit incluye además instrucciones de uso. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de la divulgación, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, profármaco, o análogo deuterado del mismo, y una etiqueta y/o instrucciones para el uso de los compuestos en el tratamiento de las indicaciones, incluidas las enfermedades o afecciones, descritas en el presente documento.

55 **[0191]** También se proporcionan aquí artículos de fabricación que incluyen un compuesto descrito aquí o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, profármaco o análogo deuterado del mismo en un envase adecuado. El envase puede ser un vial, un frasco, una ampolla, una jeringa precargada y una bolsa intravenosa.

#### 60 **Métodos de Tratamiento y Usos**

65 **[0192]** Los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos proporcionados en el presente documento, o las composiciones que comprenden un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos proporcionados en el presente documento pueden tener un uso farmacéutico. En algunas realizaciones, los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos proporcionados en el presente documento, o las composiciones

que comprenden un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos proporcionados en el presente documento son para tratar una enfermedad o afección asociada a IKZF2. En algunas realizaciones, los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos proporcionados en el presente documento, o las composiciones que comprenden un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos proporcionados en el presente documento, o las composiciones que comprenden un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos proporcionados en el presente documento, o las composiciones que comprenden un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos proporcionados en el presente documento pueden utilizarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a IKZF2. En algunas realizaciones, los compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos proporcionados en el presente documento, o las composiciones que comprenden un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionado en el presente documento se pueden utilizar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

**[0193]** La divulgación se refiere además al uso de compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos divulgados en el presente documento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y/o afecciones mediante la unión y degradación de una proteína IKZF (p. ej., la proteína IKZF2 o IKZF4) por dichos compuestos. Además, la presente divulgación se refiere al uso de dichos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad y/o afección asociada a IKZF mediante la unión y degradación de una proteína IKZF (p. ej., la proteína IKZF2 o IKZF4) por dichos compuestos. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección asociada a IKZF se alivia mediante la degradación selectiva de la proteína IKZF2. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección asociada a IKZF se alivia mediante la degradación de la proteína IKZF2. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección asociada a IKZF se alivia mediante la degradación de la proteína IKZF2 y una o más proteínas IKZF2 adicionales (p. ej., las proteínas IKZF 1 y/o IKZF4). En algunas realizaciones, la enfermedad o afección asociada a IKZF se alivia mediante la degradación de la proteína IKZF4.

**[0194]** En algunas realizaciones, la enfermedad y/o afección asociada a IKZF es una enfermedad y/o afección asociada a IKZF2. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección asociada a IKZF2 se alivia mediante la degradación selectiva de la proteína IKZF2. En algunas realizaciones, la enfermedad y/o afección asociada a IKZF2 se alivia mediante la degradación de la proteína IKZF2 y una o más proteínas IKZF adicionales (p. ej., las proteínas IKZF 1 y/o IKZF4).

**[0195]** Los medicamentos a los que se hace referencia en el presente documento pueden prepararse mediante procesos convencionales, incluyendo la combinación de un compuesto según la presente divulgación y un portador farmacéuticamente aceptable.

**[0196]** En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para tratar y/o prevenir una enfermedad o afección asociada a la proteína IKZF (p. ej., IKZF2) en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición que comprenda un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

**[0197]** En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para degradar una proteína IKZF (p. ej., proteína IKZF2) que comprende administrar a un paciente que lo necesita (p. ej., un paciente que tiene una enfermedad o afección asociada a la proteína IKZF) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprenda un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

**[0198]** En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para reducir la proliferación de una célula que comprende contactar la célula con un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y reducir la proteína IKZF (p. ej., IKZF2) en la célula.

**[0199]** En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para reducir los niveles de proteína IKZF (p. ej., proteína IKZF2) en un paciente que lo necesita (p. ej., un paciente que tiene una enfermedad o afección asociada a IKZF2) que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición que comprenda un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

**[0200]** En algunas realizaciones, la enfermedad o afección asociada a la proteína IKZF (*p. ej.*, la proteína IKZF2) incluye el cáncer. En algunas formas de realización, el cáncer es un cáncer hematológico. En algunas realizaciones, el cáncer incluye un tumor sólido. En algunas realizaciones, el cáncer incluye un tumor maligno. En algunas realizaciones, el cáncer incluye un cáncer metastásico. En algunas realizaciones, el cáncer es resistente o refractario a una o más terapias contra el cáncer. En algunas realizaciones, más del 50% de las células cancerosas expresan detectablemente uno o más receptores de puntos de control inmunitarios de la superficie celular (*p. ej.*, el denominado cáncer o tumor "caliente"). En algunas realizaciones, más de aproximadamente el 1% y menos de aproximadamente el 50% de las células cancerosas expresan de forma detectable uno o más receptores de puntos de control inmunitarios de la superficie celular (*p. ej.*, el denominado cáncer o tumor "frío").

**[0201]** En algunas realizaciones, la enfermedad o afección asociada a la proteína IKZF (*p. ej.*, proteína IKZF2) es un cáncer hematológico, *p. ej.*, una leucemia (*p. ej.*, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), ALL de células B, síndrome mielodisplásico (MDS), enfermedad mieloproliferativa (MPD), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia indiferenciada), un linfoma (*p. ej.*, linfoma linfocítico pequeño (SLL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), linfoma de células T, linfoma de células B, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de zona marginal (MZL), macroglobulinemia de Waldstrom (WM)) y/o un mieloma (*p. ej.*, mieloma múltiple (MM)).

**[0202]** En algunas realizaciones, la enfermedad o condición asociada con la proteína IKZF (*p. ej.*, la proteína IKZF2) es un tumor epitelial (*p. ej.*, un carcinoma, un carcinoma de células escamosas, un carcinoma de células basales, una neoplasia intraepitelial escamosa), un tumor glandular (*p. ej.*, un adenocarcinoma, un adenoma, un adenomioma), un tumor mesenquimal o de tejido blando (*p. ej.*, un sarcoma, un rhabdomyosarcoma, un leiomyosarcoma, un liposarcoma, un fibrosarcoma, un dermatofibrosarcoma, un neurofibrosarcoma, un histiocitoma fibroso, un angiosarcoma, un angiomixoma, un leiomioma, un condroma, un condrosarcoma, un sarcoma alveolar de partes blandas, un hemangioendotelioma epitelioide, un tumor de Spitz, un sarcoma sinovial), o un linfoma.

**[0203]** En algunas realizaciones, la enfermedad o afección asociada a la proteína IKZF (*p. ej.*, la proteína IKZF2) incluye un tumor sólido en o que surge de un tejido u órgano, como:

hueso (*p. ej.*, adamantinoma, quistes óseos aneurismáticos, angiosarcoma, condroblastoma, condroma, fibroma condromixoide, condrosarcoma, cordoma, condrosarcoma desdiferenciado, encondroma, hemangioendotelioma epitelioide, displasia fibrosa ósea, tumor óseo de células gigantes, hemangiomas y lesiones afines, osteoblastoma, osteocondroma, osteosarcoma, osteoma osteoide, osteoma, condroma perióstico, tumor desmoide, sarcoma de Ewing);

labios y cavidad oral (*p. ej.*, ameloblastoma odontogénico, leucoplasia oral, carcinoma oral de células escamosas, melanoma primario de la mucosa oral); glándulas salivales (*p. ej.*, adenoma pleomórfico de glándulas salivales, carcinoma adenoide quístico de glándulas salivales, carcinoma mucoepidermoide de glándulas salivales, tumores de Warthin de glándulas salivales);

esófago (*p. ej.*, esófago de Barrett, displasia y adenocarcinoma);

tracto gastrointestinal, incluido el estómago (*p. ej.*, adenocarcinoma gástrico, linfoma gástrico primario, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), depósitos metastásicos, carcinoides gástricos, sarcomas gástricos, carcinoma neuroendocrino, carcinoma escamoso primario gástrico, adenoacantomas gástricos), intestinos y músculo liso (*p. ej.*, leiomiomatosis intravenosa), colon (*p. ej.*, adenocarcinoma colorrectal), recto, ano;

páncreas (*p. ej.*, Neoplasias serosas, incluido el cistoadenoma seroso microquístico o macroquístico, el cistoadenoma seroso sólido, la neoplasia quística serosa asociada a Von Hippel-Landau (VHL), el cistoadenocarcinoma seroso; neoplasias quísticas mucinosas (MCN), neoplasias papilares mucinosas intraductales (IPMN), neoplasias papilares oncocíticas intraductales (IOPN), neoplasias tubulares intraductales, neoplasias acinares quísticas, incluido el cistoadenoma de células acinares, cistadenocarcinoma de células acinares, adenocarcinoma pancreático, adenocarcinomas ductales pancreáticos invasivos, incluido el adenocarcinoma tubular, carcinoma adenoescamoso, carcinoma coloide, carcinoma medular, carcinoma hepatoide, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma indiferenciado, carcinoma indiferenciado con células gigantes similares a osteoclastos, carcinoma de células acinares, neoplasias neuroendocrinas, microadenoma neuroendocrino, tumores neuroendocrinos (NET), carcinoma neuroendocrino (NEC), incluido el NEC de células pequeñas o células grandes, insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, NET productor de serotonina, somatostatina, VIPoma, neoplasias sólido-pseudopapilares (SPN), pancreatoblastoma);

vesícula biliar (*p. ej.*, carcinoma de la vesícula biliar y de los conductos biliares extrahepáticos, colangiocarcinoma intrahepático);

neuroendocrinos (*p. ej.*, carcinoma cortical suprarrenal, tumores carcinoides, feocromocitoma, adenomas hipofisarios);

5 tiroides (*p. ej.*, carcinoma anaplásico (indiferenciado), carcinoma medular, tumores oncocíticos, carcinoma papilar, adenocarcinoma);

10 hígado (*p. ej.*, adenoma, hepatocarcinoma y colangiocarcinoma combinados, carcinoma fibrolamelar, hepatoblastoma, carcinoma hepatocelular, mesenquimal, tumor epitelial estromal anidado, carcinoma indiferenciado; carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma intrahepático, cistoadenocarcinoma de vías biliares, hemangioendotelioma epiteliode, angiosarcoma, sarcoma embrionario, rabdomiosarcoma, tumor fibroso solitario, teratoma, tumor del saco de York, carcinosarcoma, tumor rabdoide);

15 riñón (*p. ej.*, carcinoma de células renales con ALK, carcinoma de células renales cromóforo, carcinoma de células renales claras, sarcoma de células claras, adenoma metanéfrico, adenofibroma metanéfrico, carcinoma tubular mucinoso y carcinoma de células fusiformes, nefroma, nefroblastoma (tumor de Wilms), adenoma papilar, carcinoma papilar de células renales, oncocitoma renal, carcinoma de células renales, carcinoma de células renales con deficiencia de succinato deshidrogenasa, carcinoma del conducto colector);

20 de mama (*p. ej.*, carcinoma ductal invasivo, incluyendo sin limitación, carcinoma de células acinosas, carcinoma adenoide quístico, carcinoma apocrino, carcinoma cribriforme, carcinoma rico en glucógeno/células claras, carcinoma inflamatorio, carcinoma rico en lípidos, carcinoma medular, carcinoma metaplásico, carcinoma micropapilar, carcinoma mucinoso, carcinoma neuroendocrino, carcinoma oncocítico, carcinoma papilar, carcinoma sebáceo, carcinoma mamario secretor, carcinoma tubular; carcinoma lobular, incluyendo sin limitación, carcinoma pleomórfico, carcinoma de células en anillo de sello);

25 peritoneo (*p. ej.*, mesotelioma; cáncer peritoneal primario);

30 Tejidos de órganos sexuales femeninos, incluido el ovario (*p. ej.*, coriocarcinoma, tumores epiteliales, tumores de células germinales, tumores del estroma del cordón sexual), trompas de Falopio (*p. ej.*, adenocarcinoma seroso, adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma endometriode, adenocarcinoma de células claras, carcinoma de células transicionales, carcinoma de células escamosas, carcinoma indiferenciado, tumores müllerianos, adenosarcoma, leiomiomasarcoma, teratoma, tumores de células germinales, coriocarcinoma, tumores trofoblásticos), útero (*p. ej.*, carcinoma de cuello uterino, pólipos endometriales, hiperplasia endometrial, carcinoma intraepitelial (EIC), carcinoma endometrial (*p. ej.*, carcinoma endometriode, carcinoma seroso, carcinoma de células claras, carcinoma mucinoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma transicional, carcinoma de células pequeñas, carcinoma indiferenciado, neoplasia mesenquimatosa), leiomioma(*p. ej.*, nódulo estromal endometrial, leiomiomasarcoma, sarcoma estromal endometrial (ESS), tumores mesenquimales), tumores mixtos epiteliales y mesenquimales (*p. ej.*, adenofibroma, carcinofibroma, adenosarcoma, carcinosarcoma (sarcoma mesodérmico mixto maligno - MMT)), tumores del estroma endometrial, tumores mixtos müllerianos malignos endometriales, tumores trofoblásticos gestacionales (mola hidatiforme parcial, mola hidatiforme completa, mola hidatiforme invasiva, tumor del sitio placentario)), vulva, vagina;

35 Tejidos de órganos sexuales masculinos, incluidos próstata, testículos (*p. ej.*, tumores de células germinales, seminoma espermatocítico), pene;

40 vejiga (*p. ej.*, carcinoma de células escamosas, carcinoma urotelial, carcinoma urotelial de vejiga);

45 cerebro, (*p. ej.*, gliomas (*p. ej.*, astrocitomas, incluidos los no infiltrantes, de bajo grado, anaplásicos, glioblastomas; oligodendrogliomas, ependimomas), meningiomas, gangliogliomas, schwannomas (neurilemmomas), craneofaringiomas, cordomas, linfomas no Hodgkin (NHL), linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), iNHL refractario, tumores hipofisarios);

50 ojo (*p. ej.*, retinoma, retinoblastoma, melanoma ocular, melanoma uveal posterior, hamartoma del iris);

55 cabeza y cuello (*p. ej.*, carcinoma nasofaríngeo, tumor del saco endolinfático (ELST), carcinoma epidermoide, cánceres de laringe, incluido el carcinoma de células escamosas (SCC) (*p. ej.*, carcinoma glótico, carcinoma supraglótico, carcinoma subglótico, carcinoma transglótico), carcinoma *in situ*, SCC verrucoso, de células fusiformes y basaloide, carcinoma indiferenciado, adenocarcinoma laríngeo, carcinoma adenoide quístico, carcinomas neuroendocrinos, sarcoma laríngeo), paragangliomas de cabeza y cuello (*p. ej.*, cuerpo carotídeo, yugulotímpano, vagal);

timo (*p. ej.*, timoma);

corazón (*p. ej.*, mixoma cardíaco);

5 pulmón (*p. ej.*, carcinoma de células pequeñas (SCLC), carcinoma pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), incluidos carcinoma de células escamosas (SCC), adenocarcinoma y carcinoma de células grandes, carcinoides (típicos o atípicos), carcinosarcomas, blastomas pulmonares, carcinomas de células gigantes, carcinomas de células fusiformes, blastoma pleuropulmonar);

10 linfáticos (*p. ej.*, linfomas, incluidos el linfoma de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin (NHL), el linfoma no Hodgkin indolente (iNHL), el iNHL refractario, las enfermedades linfoproliferativas asociadas al virus de Epstein-Barr (EBV), incluidos los linfomas de células B y los linfomas de células T (*p. ej.*, linfoma de Burkitt; linfoma de células B grandes, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto, linfoma indolente de células B, linfoma de células B de bajo grado, linfoma difuso de células grandes asociado a fibrina; linfoma de efusión primaria; linfoma plasmablastoma; linfoma extraganglionar de células NK/T, tipo nasal; linfoma periférico de células T, linfoma cutáneo de células T, linfoma angioinmunoblástico de células T; linfoma folicular de células T; linfoma sistémico de células T), linfangioleiomiomatosis);

20 Sistema nervioso central (CNS) (*p. ej.*, gliomas, incluidos los tumores astrocíticos (*p. ej.*, astrocitoma pilocítico, astrocitoma pilomixóide, astrocitoma subependimario de células gigantes, xantoastrocitoma pleomórfico, astrocitoma difuso, astrocitoma fibrilar, astrocitoma gemistocítico, astrocitoma protoplásmico, astrocitoma anaplásico, glioblastoma (*p. ej.*, glioblastoma de células gigantes, gliosarcoma, glioblastoma multiforme) y gliomatosis cerebri), tumores oligodendrogliales (*p. ej.*, oligodendroglioma, oligodendroglioma anaplásico), tumores oligoastrocíticos (*p. ej.*, oligoastrocitoma, oligoastrocitoma anaplásico), tumores ependimarios (*p. ej.*, subependimoma, ependimoma mixopapilar, ependimomas (*p. ej.*, celular, papilar, de células claras, tanicítico), ependimoma anaplásico), glioma del nervio óptico y no gliomas (*p. ej.*, tumores del plexo coroideo, tumores neuronales y mixtos neuronales-gliales, tumores de la región pineal, tumores embrionarios, meduloblastoma, tumores meníngenos, linfomas primarios del SNC, tumores de células germinales, adenomas hipofisarios, tumores de los nervios craneales y paraespinales, tumores de la región estelar); neurofibroma, meningioma, tumores de la vaina nerviosa periférica, tumores neuroblásticos periféricos (incluidos, entre otros, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma), ependimoma de trisomía 19);

35 Tejidos neuroendocrinos (*p. ej.*, el sistema paragangliónico, incluida la médula suprarrenal (feocromocitomas) y los paraganglios extra suprarrenales (paragangliomas);

40 piel (*p. ej.*, hidradenoma de células claras, histiocitomas fibrosos benignos cutáneos, cilindroma, hidradenoma, melanoma (incluidos melanoma cutáneo, melanoma mucoso), pilomatrixoma, tumores de Spitz); y

45 tejidos blandos (*p. ej.*, angiomixoma agresivo, rhabdomyosarcoma alveolar, sarcoma alveolar de partes blandas, angiofibroma, histiocitoma fibroso angiomatósido, sarcoma sinovial, sarcoma sinovial bifásico, sarcoma de células claras, dermatofibrosarcoma protuberante, fibromatosis de tipo desmóide, tumor de células redondas pequeñas, tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, elastofibroma, rhabdomyosarcoma embrionario, tumores de Ewings tumors/primitive neurectodermal tumors (PNET), condrosarcoma mixóide extraesquelético, osteosarcoma extraesquelético, sarcoma paraespinal, tumor miofibroblástico inflamatorio, lipoblastoma, lipoma, lipoma condroide, liposarcoma / tumores lipomatosos malignos, liposarcoma, liposarcoma mixóide, sarcoma fibromixóide, linfangioleiomioma, mioepitelioma maligno, melanoma maligno de partes blandas, carcinoma mioepitelial, mioepitelioma, sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio, sarcoma indiferenciado, pericitoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma de partes blandas no rhabdomyosarcoma (NRSTS), leiomyosarcoma de partes blandas, sarcoma indiferenciado, liposarcoma bien diferenciado.

55 **[0204]** En algunas realizaciones, la enfermedad o afección asociada a la proteína IKZF (*p. ej.*, la proteína IKZF2) es un cáncer seleccionado entre un cáncer de pulmón, un cáncer colorrectal, un cáncer de mama, un cáncer de próstata, un cáncer cervical, un cáncer de páncreas y un cáncer de cabeza y cuello. En algunas realizaciones, el cáncer es metastásico.

60 **[0205]** En algunas realizaciones, la enfermedad o afección asociada a la proteína IKZF (*p. ej.*, proteína IKZF2) es un cáncer seleccionado entre cáncer de pulmón no pequeño (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal estable en microsátélites (mssCRC), timoma y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En algunas realizaciones, el cáncer es metastásico.

65 **Administración**

**[0206]** La dosis efectiva del ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la condición a tratar y la severidad de la condición a tratar. Una persona experta en la materia puede determinar fácilmente dicha administración.

5 **[0207]** Cuando se trata o previene una enfermedad o afección asociada a la proteína IKZF (p. ej., la proteína IKZF2) para la que están indicados los compuestos de la presente divulgación, se obtienen resultados generalmente satisfactorios cuando los compuestos de la presente divulgación se administran a una dosis diaria de aproximadamente 0,1 miligramos a aproximadamente 300 miligramos por kilogramo de peso corporal animal. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación se administran como dosis única diaria o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación controlada. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosis diaria total oscila entre 1 miligramo y 1.000 miligramos, o entre 1 miligramo y 50 miligramos. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 200 miligramos. La pauta posológica puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. En algunas realizaciones, la dosis diaria total es de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 900 miligramos, de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 800 miligramos, de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 700 miligramos, de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 600 miligramos, de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 400 miligramos, de 1 miligramo a 300 miligramos, de 1 miligramo a 200 miligramos, de 1 miligramo a 100 miligramos, de 1 miligramo a 50 miligramos, de 1 miligramo a 20 miligramos o de 1 miligramo a 10 miligramos.

20 **[0208]** Los compuestos de la presente solicitud o las composiciones de los mismos pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día, utilizando cualquier modo adecuado descrito anteriormente. Además, la administración o el tratamiento con los compuestos puede continuarse durante un número de días; por ejemplo, comúnmente el tratamiento continuaría durante al menos 7 días, 14 días o 28 días, para un ciclo de tratamiento. Con frecuencia, los ciclos de tratamiento se alternan con periodos de descanso de entre 1 y 28 días, por lo general de entre 7 y 14 días. Los ciclos de tratamiento, en otras realizaciones, también pueden ser continuos.

30 **[0209]** En algunas realizaciones, los métodos proporcionados aquí comprenden administrar al sujeto una dosis diaria inicial de aproximadamente 1 a 800 mg de un compuesto descrito aquí y aumentar la dosis por incrementos hasta que se logre la eficacia clínica. Se pueden utilizar incrementos de aproximadamente 5, 10, 25, 50 ó 100 mg para aumentar la dosis. La dosis puede aumentarse diariamente, cada dos días, dos veces por semana o una vez por semana.

### **Combinaciones**

35 **[0210]** En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar o prevenir una enfermedad o afección descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, los uno o más agentes terapéuticos adicionales son un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son dos agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, los uno o más agentes terapéuticos adicionales son tres agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, los uno o más agentes terapéuticos adicionales son cuatro agentes terapéuticos adicionales.

45 **[0211]** En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento tienen un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son uno, dos, tres o cuatro agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, los uno o más agentes terapéuticos adicionales son un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales son dos agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, los uno o más agentes terapéuticos adicionales son tres agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, los uno o más agentes terapéuticos adicionales son cuatro agentes terapéuticos adicionales.

55 **[0212]** En algunas realizaciones, uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, por ejemplo, un bloqueador o inhibidor inhibitorio del punto de control inmunitario, un estimulador, agonista o activador estimulador del punto de control inmunitario, un agente quimioterapéutico, un agente anticanceroso, un agente radioterapéutico, un agente antineoplásico, un agente antiproliferación, un agente antiangiogénico, un agente antiinflamatorio, un agente inmunoterapéutico, una molécula terapéutica de unión a antígeno (p. ej., un anticuerpo mono-específico y multiespecífico, o fragmento del mismo, en cualquier formato, como DART<sup>®</sup>, Duobody<sup>®</sup>, BiTE<sup>®</sup>, BiKE, TriKE, XmAb<sup>®</sup>, TandAb<sup>®</sup>, scFv, Fab, derivado Fab), un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo mimético no inmunoglobulínico (p. ej., incluyendo adnectina, afibodina, aflina, afímero, aftina, alfabodina, anticalina, aptámero peptídico, proteína de repetición de armadillo (ARM), atrímero, avímero, proteína de repetición de anquirina diseñada (DARPin<sup>®</sup>), finómero, knottin, péptido de dominio de Kunitz, monocuerpo y nanoCLAMPs), un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC), un conjugado anticuerpo-péptido, un virus oncolítico, un modificador o editor de genes, una célula que comprende un receptor de antígeno quimérico (CAR), p. ej., que incluye un agente inmunoterapéutico de células T, un agente inmunoterapéutico de células NK o un agente inmunoterapéutico de

macrófagos, una célula que comprende un receptor de células T modificado por ingeniería (TCR-T), o cualquier combinación de los mismos.

### Objetivos ilustrativos

5

[0213] En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, *p. ej.*, un inhibidor, agonista, antagonista, ligando, modulador, estimulador, bloqueador, activador o supresor de una diana (*p. ej.*, polipéptido o polinucleótido), como: 2'-5'-oligoadenilato sintetasa (OAS1; ID Gen NCBI: 4938); 5'-3' exorribonucleasa 1 (XRN1; ID Gen NCBI: 54464); 5'-nucleotidasa ecto (NT5E, CD73; ID Gen NCBI: 4907); protooncogén ABL 1, tirosina quinasa no receptora (ABL1, BCR-ABL, c-ABL, v-ABL; ID Gen NCBI: 25); ausente en melanoma 2 (AIM2; ID Gen NCBI: 9447); acetil-CoA aciltransferasa 2 (ACAA2; ID Gen NCBI: 10499); fosfatasa ácida 3 (ACP3; ID Gen NCBI: 55); adenosina deaminasa (ADA, ADA1; ID Gen NCBI: 100); receptores de adenosina (*p. ej.*, ADORA1 (A1), ADORA2A (A2a, A2AR), ADORA2B (A2b, A2BR), ADORA3 (A3); ID Gen NCBI: 134, 135, 136, 137); AKT serina/treonina quinasa 1 (AKT1, AKT, PKB; ID Gen NCBI: 207); alanil aminopeptidasa, membrana (ANPEP, CD13; ID Gen NCBI: 290); receptor tirosina quinasa ALK (ALK, CD242; ID Gen NCBI: 238); alfa fetoproteína (AFP; ID Gen NCBI: 174); amina oxidasa que contiene cobre (*p. ej.*, AOC1 (DAO1), AOC2, AOC3 (VAP1); ID Gen NCBI: 26, 314, 8639); receptor de andrógenos (AR; ID Gen NCBI: 367); angiopoyetinas (ANGPT1, ANGPT2; ID Gen NCBI: 284, 285); receptor de angiotensina II tipo 1 (AGTR1; ID Gen NCBI: 185); angiotensinógeno (AGT; ID Gen NCBI: 183); apolipoproteína A1 (APOA1; ID Gen NCBI: 335); factor inductor de apoptosis asociado a mitocondrias 1 (AIFM1, AIF; ID Gen NCBI: 9131); araquidonato 5-lipoxigenasa (ALOX5; ID Gen NCBI: 240); asparaginasa (ASPG; ID Gen NCBI: 374569); asteroide homólogo 1 (ASTE1; ID Gen NCBI: 28990); ATM serina/treonina quinasa (ATM; ID Gen NCBI: 472); casete de unión a ATP, subfamilia B, miembro 1 (ABCB1, CD243, GP170; ID Gen NCBI: 5243); Clp-proteasa dependiente de ATP (CLPP; ID Gen NCBI: 8192); ATR serina/treonina quinasa (ATR; ID Gen NCBI: 545); receptor tirosina quinasa AXL (AXL; ID Gen NCBI: 558); asociado a linfocitos B y T (BTLA, CD272; ID Gen NCBI: 151888); proteínas baculovirales que contienen repeticiones IAP (BIRC2 (cIAP1), BIRC3 (cIAP2), XIAP (BIRC4, IAP3), BIRC5 (survivin); ID Gen NCBI: 329, 330, 331, 332); basigina (grupo sanguíneo Ok) (BSG, CD147; ID Gen NCBI: 682); linfoma de células B 2 (BCL2; ID Gen NCBI: 596); componente 3 de unión a BCL2 (BBC3, PUMA; ID Gen NCBI: 27113); similares a BCL2 (*p. ej.*, BCL2L1 (Bcl-x), BCL2L2 (BIM); Bcl-x; ID Gen NCBI: 598, 10018); receptor beta 3 adrenérgico (ADRB3; ID Gen NCBI: 155); proteína ósea gamma-carboxiglutamato (BGLAP; ID Gen NCBI: 632); ligando de la proteína morfogenética ósea 10 (BMP10; ID Gen NCBI: 27302); receptores de bradicinina (*p. ej.*, BDKRB1, BDKRB2; ID Gen NCBI: 623, 624); B-RAF (BRAF; ID Gen NCBI: 273); región del cúmulo de punto de ruptura (BCR; ID Gen NCBI: 613); proteínas que contienen bromodominio y dominio externo (BET) (*p. ej.*, BRD2, BRD3, BRD4, BRDT; ID Gen NCBI: 6046, 8019, 23476, 676); tirosina quinasa de Bruton (BTK; ID Gen NCBI: 695); cadherinas (*p. ej.*, CDH3 (p-cadherina), CDH6 (k-cadherina); ID Gen NCBI: 1001, 1004); antígenos de cáncer/testis (*p. ej.*, CTAG1A, CTAG1B, CTAG2; ID Gen NCBI: 1485, 30848, 246100); receptores cannabinoides (*p. ej.*, CNR1 (CB1), CNR2 (CB2); ID Gen NCBI: 1268, 1269); carbohidrato sulfotransferasa 15 (CHST15; ID Gen NCBI: 51363); anhidrasas carbónicas (*p. ej.*, CA1, CA2, CA3, CA4, CA5A, CA5B, CA6, CA7, CA8, CA9, CA10, CA11, CA12, CA13, CA14; ID Gen NCBI: 759, 760, 761, 762, 763, 765, 766, 767, 768, 770, 771, 11238, 23632, 56934, 377677); moléculas de adhesión celular relacionadas con el antígeno carcinoembrionario (*p. ej.*, CEACAM3 (CD66d), CEACAM5 (CD66e), CEACAM6 (CD66c); ID Gen NCBI: 1048, 1084, 4680); caseína quinasa (*p. ej.*, CSNK1A1 (CK1), CSNK2A1 (CK2); ID Gen NCBI: 1452, 1457); caspasas (*p. ej.*, CASP3, CASP7, CASP8; ID Gen NCBI: 836, 840, 841, 864); catenina beta 1 (CTNBN1; ID Gen NCBI: 1499); catepsina G (CTSG; ID Gen NCBI: 1511); protooncogén B de Cbl (CBLB, Cbl-b; ID Gen NCBI: 868); ligando 21 de quimocina motivo C-C (CCL21; ID Gen NCBI: 6366); receptor 2 de quimiocinas con motivo C-C (CCR2; ID Gen NCBI: 729230); receptores de quimiocinas con motivo C-C (*p. ej.*, CCR3 (CD193), CCR4 (CD194), CCR5 (CD195), CCR8 (CDw198); ID Gen NCBI: 1232, 1233, 1234, 1237); proteína alfa de unión a potenciador CCAAT (CEBPA, CEBP; ID Gen NCBI: 1050); molécula de adhesión celular 1 (CADM1; ID Gen NCBI: 23705); ciclo de división celular 7 (CDC7; ID Gen NCBI: 8317); factor 2 de la red de comunicación celular (CCN2; ID Gen NCBI: 1490); cereblon (CRBN; ID Gen NCBI: 51185); quinasas de punto de control (*p. ej.*, CHEK1 (CHK1), CHEK2 (CHK2); ID Gen NCBI: 1111, 11200); receptor de colecistoquinina B (CCKBR; ID Gen NCBI: 887); hormona somatotropina coriónica 1 (CSH1; ID Gen NCBI: 1442); claudinas (*p. ej.*, CLDN6, CLDN18; ID Gen NCBI: 9074, 51208); marcadores de cúmulos de diferenciación (*p. ej.*, CD1A, CD1C, CD1D, CD1E, CD2, CD3 alfa (TRA), CD beta (TRB), CD gamma (TRG), CD delta (TRD); CD4, CD8A, CD8B, CD19, CD20 (MS4A1), CD22, CD24, CD25 (IL2RA, TCGFR), CD28, CD33 (SIGLEC3), CD37, CD38, CD39 (ENTPD1), CD40 (TNFRSF5), CD44 (MIC4, PGP1), CD47 (IAP), CD48 (BLAST1), CD52, CD55 (DAF), CD58 (LFA3), CD74, CD79a, CD79b, CD80 (B7-1), CD84, CD86 (B7-2), CD96 (TACTILE), CD99 (MIC2), CD115 (CSF1R), CD116 (GMCSFR, CSF2RA), CD122 (IL2RB), CD123 (IL3RA), CD128 (IL8R1), CD132 (IL2RG), CD135 (FLT3), CD137 (TNFRSF9, 4-1BB), CD142 (TF, TFA), CD152 (CTLA4), CD160, CD182 (IL8R2), CD193 (CCR3), CD194 (CCR4), CD195 (CCR5), CD207, CD221 (IGF1R), CD222 (IGF2R), CD223 (LAG3), CD226 (DNAM1), CD244, CD247, CD248, CD276 (B7-H3), CD331 (FGFR1), CD332 (FGFR2), CD333 (FGFR3), CD334 (FGFR4); ID Gen NCBI: 909, 911, 912, 913, 914, 919, 920, 923, 925, 926, 930, 931, 933, 940, 941, 942, 945, 951, 952, 953, 958, 960, 961, 962, 965, 972, 973, 974, 1043, 1322, 1233, 1234, 1237, 1436, 1438, 1493, 1604, 2152, 2260, 2261, 2263, 2322, 3480, 3482, 3559, 3560, 3561, 3563, 3577, 3579, 3604, 3902, 4267, 6955, 6957, 6964, 6965, 8832, 10666, 11126, 50489, 51744, 80381, 100133941); clusterina (CLU; ID Gen NCBI: 1191); factores de coagulación (*p. ej.*, F7, FXA; ID Gen NCBI: 2155, 2159); cadenas alfa de colágeno tipo IV (*p. ej.*, COL4A1, COL4A2, COL4A3, COL4A4, COL4A5; ID Gen NCBI: 1282, 1284, 1285, 1286, 1287); miembro 10 de la subfamilia de las collectinas (COLEC10; ID Gen NCBI: 10584); factores estimulantes de colonias (*p. ej.*, CSF1 (MCSF), CSF2 (GMCSF), CSF3 (GCSF); ID Gen NCBI: 1435, 1437, 1440); factores del complemento (*p. ej.*, C3, C5; ID Gen NCBI: 718, 727); COP9 signalosome subunit 5 (COPS5; ID Gen NCBI: 10987); miembro de la familia de dominios de lectinas de tipo C (*p. ej.*, CLEC4C (CD303), CLEC9A (CD370), CLEC12A (CD371); CD371; ID Gen NCBI: 160364, 170482, 283420); ligando 12 de quimocina motivo C-X-C

65

(CXCL12; ID Gen NCBI: 6387); receptores de quimiocinas con motivos C-X-C (CXCR1 (IL8R1, CD128), CXCR2 (IL8R2, CD182), CXCR3 (CD182, CD183, IP-10R), CXCR4 (CD184); ID Gen NCBI: 2833, 3577, 3579, 7852); ciclina D1 (CCND1, BCL1; ID Gen NCBI: 595); quinasas dependientes de ciclina (p. ej., CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK10, CDK12; ID Gen NCBI: 983, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1024, 1025, 8558, 51755); ciclina G1 (CCNG1; ID Gen NCBI: 900); miembros de la familia del citocromo P450 (p. ej., CYP2D6, CYP3A4, CYP11A1, CYP11B2, CYP17A1, CYP19A1, CYP51A1; ID Gen NCBI: 1565, 1576, 1583, 1585, 1586, 1588, 1595); citocromo P450 oxidoreductasa (POR; ID Gen NCBI: 5447); proteína SH2 inducible por citocinas (CISH; ID Gen NCBI: 1154); proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (CTLA4, CD152; ID Gen NCBI: 1493); helicasas DEAD-box (p. ej., DDX5, DDX6, DDX58; ID Gen NCBI: 1655, 1656, 23586); ligandos Notch canónicos tipo delta (p. ej., DLL3, DLL4; ID Gen NCBI: 10683, 54567); proteína mitocondrial de unión a IAP diablo (DIABLO, SMAC; ID Gen NCBI: 56616); diacilglicerol quinasas (p. ej., DGKA, DGKZ; ID Gen NCBI: 1606, 8525); inhibidores de la vía de señalización WNT dickkopf (p. ej., DKK1, DKK3; ID Gen NCBI: 22943, 27122); dihidrofolato reductasa (DHFR; ID Gen NCBI: 1719); dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD; ID Gen NCBI: 1806); dipeptidil peptidasa 4 (DPP4; ID Gen NCBI: 1803); receptor tirosina quinasa de dominio discoidina (p. ej., DDR1 (CD167), DDR2; CD167; ID Gen NCBI: 780, 4921); proteína quinasa dependiente del ADN (PRKDC; ID Gen NCBI: 5591); topoisomerasas de ADN (p. ej., TOP1, TOP2A, TOP2B, TOP3A, TOP3B; ID Gen NCBI: 7150, 7153, 7155, 7156, 8940); dopacromo tautomerasa (DCT; ID Gen NCBI: 1638); receptor dopaminérgico D2 (DRD2; ID Gen NCBI: 1318); histona lisina metiltransferasa similar a DOT1 (DOT1L; ID Gen NCBI: 84444); ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 3 (ENPP3, CD203c; ID Gen NCBI: 5169); EMAP tipo 4 (EML4; ID Gen NCBI: 27436); endoglina (ENG; ID Gen NCBI: 2022); aminopeptidasas del retículo endoplásmico (p. ej., ERAP1, ERAP2; ID Gen NCBI: 51752, 64167); potenciador de la subunidad 2 del complejo represivo polycomb zeste 2 (EZH2; ID Gen NCBI: 2146); receptores de efirina (por ejemplo, EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHA9, EPHA10, EPHA11, EPHA12, EPHA13, EPHA14, EPHA15, EPHA16, EPHA17, EPHA18, EPHA19, EPHA20, EPHA21, EPHA22, EPHA23, EPHA24, EPHA25, EPHA26, EPHA27, EPHA28, EPHA29, EPHA30, EPHA31, EPHA32, EPHA33, EPHA34, EPHA35, EPHA36, EPHA37, EPHA38, EPHA39, EPHA40, EPHA41, EPHA42, EPHA43, EPHA44, EPHA45, EPHA46, EPHA47, EPHA48, EPHA49, EPHA50, EPHA51, EPHA52, EPHA53, EPHA54, EPHA55, EPHA56, EPHA57, EPHA58, EPHA59, EPHA60, EPHA61, EPHA62, EPHA63, EPHA64, EPHA65, EPHA66, EPHA67, EPHA68, EPHA69, EPHA70, EPHA71, EPHA72, EPHA73, EPHA74, EPHA75, EPHA76, EPHA77, EPHA78, EPHA79, EPHA80, EPHA81, EPHA82, EPHA83, EPHA84, EPHA85, EPHA86, EPHA87, EPHA88, EPHA89, EPHA90, EPHA91, EPHA92, EPHA93, EPHA94, EPHA95, EPHA96, EPHA97, EPHA98, EPHA99, EPHA100, EPHA101, EPHA102, EPHA103, EPHA104, EPHA105, EPHA106, EPHA107, EPHA108, EPHA109, EPHA110, EPHA111, EPHA112, EPHA113, EPHA114, EPHA115, EPHA116, EPHA117, EPHA118, EPHA119, EPHA120, EPHA121, EPHA122, EPHA123, EPHA124, EPHA125, EPHA126, EPHA127, EPHA128, EPHA129, EPHA130, EPHA131, EPHA132, EPHA133, EPHA134, EPHA135, EPHA136, EPHA137, EPHA138, EPHA139, EPHA140, EPHA141, EPHA142, EPHA143, EPHA144, EPHA145, EPHA146, EPHA147, EPHA148, EPHA149, EPHA150, EPHA151, EPHA152, EPHA153, EPHA154, EPHA155, EPHA156, EPHA157, EPHA158, EPHA159, EPHA160, EPHA161, EPHA162, EPHA163, EPHA164, EPHA165, EPHA166, EPHA167, EPHA168, EPHA169, EPHA170, EPHA171, EPHA172, EPHA173, EPHA174, EPHA175, EPHA176, EPHA177, EPHA178, EPHA179, EPHA180, EPHA181, EPHA182, EPHA183, EPHA184, EPHA185, EPHA186, EPHA187, EPHA188, EPHA189, EPHA190, EPHA191, EPHA192, EPHA193, EPHA194, EPHA195, EPHA196, EPHA197, EPHA198, EPHA199, EPHA200, EPHA201, EPHA202, EPHA203, EPHA204, EPHA205, EPHA206, EPHA207, EPHA208, EPHA209, EPHA210, EPHA211, EPHA212, EPHA213, EPHA214, EPHA215, EPHA216, EPHA217, EPHA218, EPHA219, EPHA220, EPHA221, EPHA222, EPHA223, EPHA224, EPHA225, EPHA226, EPHA227, EPHA228, EPHA229, EPHA230, EPHA231, EPHA232, EPHA233, EPHA234, EPHA235, EPHA236, EPHA237, EPHA238, EPHA239, EPHA240, EPHA241, EPHA242, EPHA243, EPHA244, EPHA245, EPHA246, EPHA247, EPHA248, EPHA249, EPHA250, EPHA251, EPHA252, EPHA253, EPHA254, EPHA255, EPHA256, EPHA257, EPHA258, EPHA259, EPHA260, EPHA261, EPHA262, EPHA263, EPHA264, EPHA265, EPHA266, EPHA267, EPHA268, EPHA269, EPHA270, EPHA271, EPHA272, EPHA273, EPHA274, EPHA275, EPHA276, EPHA277, EPHA278, EPHA279, EPHA280, EPHA281, EPHA282, EPHA283, EPHA284, EPHA285, EPHA286, EPHA287, EPHA288, EPHA289, EPHA290, EPHA291, EPHA292, EPHA293, EPHA294, EPHA295, EPHA296, EPHA297, EPHA298, EPHA299, EPHA300, EPHA301, EPHA302, EPHA303, EPHA304, EPHA305, EPHA306, EPHA307, EPHA308, EPHA309, EPHA310, EPHA311, EPHA312, EPHA313, EPHA314, EPHA315, EPHA316, EPHA317, EPHA318, EPHA319, EPHA320, EPHA321, EPHA322, EPHA323, EPHA324, EPHA325, EPHA326, EPHA327, EPHA328, EPHA329, EPHA330, EPHA331, EPHA332, EPHA333, EPHA334, EPHA335, EPHA336, EPHA337, EPHA338, EPHA339, EPHA340, EPHA341, EPHA342, EPHA343, EPHA344, EPHA345, EPHA346, EPHA347, EPHA348, EPHA349, EPHA350, EPHA351, EPHA352, EPHA353, EPHA354, EPHA355, EPHA356, EPHA357, EPHA358, EPHA359, EPHA360, EPHA361, EPHA362, EPHA363, EPHA364, EPHA365, EPHA366, EPHA367, EPHA368, EPHA369, EPHA370, EPHA371, EPHA372, EPHA373, EPHA374, EPHA375, EPHA376, EPHA377, EPHA378, EPHA379, EPHA380, EPHA381, EPHA382, EPHA383, EPHA384, EPHA385, EPHA386, EPHA387, EPHA388, EPHA389, EPHA390, EPHA391, EPHA392, EPHA393, EPHA394, EPHA395, EPHA396, EPHA397, EPHA398, EPHA399, EPHA400, EPHA401, EPHA402, EPHA403, EPHA404, EPHA405, EPHA406, EPHA407, EPHA408, EPHA409, EPHA410, EPHA411, EPHA412, EPHA413, EPHA414, EPHA415, EPHA416, EPHA417, EPHA418, EPHA419, EPHA420, EPHA421, EPHA422, EPHA423, EPHA424, EPHA425, EPHA426, EPHA427, EPHA428, EPHA429, EPHA430, EPHA431, EPHA432, EPHA433, EPHA434, EPHA435, EPHA436, EPHA437, EPHA438, EPHA439, EPHA440, EPHA441, EPHA442, EPHA443, EPHA444, EPHA445, EPHA446, EPHA447, EPHA448, EPHA449, EPHA450, EPHA451, EPHA452, EPHA453, EPHA454, EPHA455, EPHA456, EPHA457, EPHA458, EPHA459, EPHA460, EPHA461, EPHA462, EPHA463, EPHA464, EPHA465, EPHA466, EPHA467, EPHA468, EPHA469, EPHA470, EPHA471, EPHA472, EPHA473, EPHA474, EPHA475, EPHA476, EPHA477, EPHA478, EPHA479, EPHA480, EPHA481, EPHA482, EPHA483, EPHA484, EPHA485, EPHA486, EPHA487, EPHA488, EPHA489, EPHA490, EPHA491, EPHA492, EPHA493, EPHA494, EPHA495, EPHA496, EPHA497, EPHA498, EPHA499, EPHA500, EPHA501, EPHA502, EPHA503, EPHA504, EPHA505, EPHA506, EPHA507, EPHA508, EPHA509, EPHA510, EPHA511, EPHA512, EPHA513, EPHA514, EPHA515, EPHA516, EPHA517, EPHA518, EPHA519, EPHA520, EPHA521, EPHA522, EPHA523, EPHA524, EPHA525, EPHA526, EPHA527, EPHA528, EPHA529, EPHA530, EPHA531, EPHA532, EPHA533, EPHA534, EPHA535, EPHA536, EPHA537, EPHA538, EPHA539, EPHA540, EPHA541, EPHA542, EPHA543, EPHA544, EPHA545, EPHA546, EPHA547, EPHA548, EPHA549, EPHA550, EPHA551, EPHA552, EPHA553, EPHA554, EPHA555, EPHA556, EPHA557, EPHA558, EPHA559, EPHA560, EPHA561, EPHA562, EPHA563, EPHA564, EPHA565, EPHA566, EPHA567, EPHA568, EPHA569, EPHA570, EPHA571, EPHA572, EPHA573, EPHA574, EPHA575, EPHA576, EPHA577, EPHA578, EPHA579, EPHA580, EPHA581, EPHA582, EPHA583, EPHA584, EPHA585, EPHA586, EPHA587, EPHA588, EPHA589, EPHA590, EPHA591, EPHA592, EPHA593, EPHA594, EPHA595, EPHA596, EPHA597, EPHA598, EPHA599, EPHA600, EPHA601, EPHA602, EPHA603, EPHA604, EPHA605, EPHA606, EPHA607, EPHA608, EPHA609, EPHA610, EPHA611, EPHA612, EPHA613, EPHA614, EPHA615, EPHA616, EPHA617, EPHA618, EPHA619, EPHA620, EPHA621, EPHA622, EPHA623, EPHA624, EPHA625, EPHA626, EPHA627, EPHA628, EPHA629, EPHA630, EPHA631, EPHA632, EPHA633, EPHA634, EPHA635, EPHA636, EPHA637, EPHA638, EPHA639, EPHA640, EPHA641, EPHA642, EPHA643, EPHA644, EPHA645, EPHA646, EPHA647, EPHA648, EPHA649, EPHA650, EPHA651, EPHA652, EPHA653, EPHA654, EPHA655, EPHA656, EPHA657, EPHA658, EPHA659, EPHA660, EPHA661, EPHA662, EPHA663, EPHA664, EPHA665, EPHA666, EPHA667, EPHA668, EPHA669, EPHA670, EPHA671, EPHA672, EPHA673, EPHA674, EPHA675, EPHA676, EPHA677, EPHA678, EPHA679, EPHA680, EPHA681, EPHA682, EPHA683, EPHA684, EPHA685, EPHA686, EPHA687, EPHA688, EPHA689, EPHA690, EPHA691, EPHA692, EPHA693, EPHA694, EPHA695, EPHA696, EPHA697, EPHA698, EPHA699, EPHA700, EPHA701, EPHA702, EPHA703, EPHA704, EPHA705, EPHA706, EPHA707, EPHA708, EPHA709, EPHA710, EPHA711, EPHA712, EPHA713, EPHA714, EPHA715, EPHA716, EPHA717, EPHA718, EPHA719, EPHA720, EPHA721, EPHA722, EPHA723, EPHA724, EPHA725, EPHA726, EPHA727, EPHA728, EPHA729, EPHA730, EPHA731, EPHA732, EPHA733, EPHA734, EPHA735, EPHA736, EPHA737, EPHA738, EPHA739, EPHA740, EPHA741, EPHA742, EPHA743, EPHA744, EPHA745, EPHA746, EPHA747, EPHA748, EPHA749, EPHA750, EPHA751, EPHA752, EPHA753, EPHA754, EPHA755, EPHA756, EPHA757, EPHA758, EPHA759, EPHA760, EPHA761, EPHA762, EPHA763, EPHA764, EPHA765, EPHA766, EPHA767, EPHA768, EPHA769, EPHA770, EPHA771, EPHA772, EPHA773, EPHA774, EPHA775, EPHA776, EPHA777, EPHA778, EPHA779, EPHA780, EPHA781, EPHA782, EPHA783, EPHA784, EPHA785, EPHA786, EPHA787, EPHA788, EPHA789, EPHA790, EPHA791, EPHA792, EPHA793, EPHA794, EPHA795, EPHA796, EPHA797, EPHA798, EPHA799, EPHA800, EPHA801, EPHA802, EPHA803, EPHA804, EPHA805, EPHA806, EPHA807, EPHA808, EPHA809, EPHA810, EPHA811, EPHA812, EPHA813, EPHA814, EPHA815, EPHA816, EPHA817, EPHA818, EPHA819, EPHA820, EPHA821, EPHA822, EPHA823, EPHA824, EPHA825, EPHA826, EPHA827, EPHA828, EPHA829, EPHA830, EPHA831, EPHA832, EPHA833, EPHA834, EPHA835, EPHA836, EPHA837, EPHA838, EPHA839, EPHA840, EPHA841, EPHA842, EPHA843, EPHA844, EPHA845, EPHA846, EPHA847, EPHA848, EPHA849, EPHA850, EPHA851, EPHA852, EPHA853, EPHA854, EPHA855, EPHA856, EPHA857, EPHA858, EPHA859, EPHA860, EPHA861, EPHA862, EPHA863, EPHA864, EPHA865, EPHA866, EPHA867, EPHA868, EPHA869, EPHA870, EPHA871, EPHA872, EPHA873, EPHA874, EPHA875, EPHA876, EPHA877, EPHA878, EPHA879, EPHA880, EPHA881, EPHA882, EPHA883, EPHA884, EPHA885, EPHA886, EPHA887, EPHA888, EPHA889, EPHA890, EPHA891, EPHA892, EPHA893, EPHA894, EPHA895, EPHA896, EPHA897, EPHA898, EPHA899, EPHA900, EPHA901, EPHA902, EPHA903, EPHA904, EPHA905, EPHA906, EPHA907, EPHA908, EPHA909, EPHA910, EPHA911, EPHA912, EPHA913, EPHA914, EPHA915, EPHA916, EPHA917, EPHA918, EPHA919, EPHA920, EPHA921, EPHA922, EPHA923, EPHA924, EPHA925, EPHA926, EPHA927, EPHA928, EPHA929, EPHA930, EPHA931, EPHA932, EPHA933, EPHA934, EPHA935, EPHA936, EPHA937, EPHA938, EPHA939, EPHA940, EPHA941, EPHA942, EPHA943, EPHA944, EPHA945, EPHA946, EPHA947, EPHA948, EPHA949, EPHA950, EPHA951, EPHA952, EPHA953, EPHA954, EPHA955, EPHA956, EPHA957, EPHA958, EPHA959, EPHA960, EPHA961, EPHA962, EPHA963, EPHA964, EPHA965, EPHA966, EPHA967, EPHA968, EPHA969, EPHA970, EPHA971, EPHA972, EPHA973, EPHA974, EPHA975, EPHA976, EPHA977, EPHA978, EPHA979, EPHA980, EPHA981, EPHA982, EPHA983, EPHA984, EPHA985, EPHA986, EPHA987, EPHA988, EPHA989, EPHA990, EPHA991, EPHA992, EPHA993, EPHA994, EPHA995, EPHA996, EPHA997, EPHA998, EPHA999, EPHA1000, EPHA1001, EPHA1002, EPHA1003, EPHA1004, EPHA1005, EPHA1006, EPHA1007, EPHA1008, EPHA1009, EPHA1010, EPHA1011, EPHA1012, EPHA1013, EPHA1014, EPHA1015, EPHA1016, EPHA1017, EPHA1018, EPHA1019, EPHA1020, EPHA1021, EPHA1022, EPHA1023, EPHA1024, EPHA1025, EPHA1026, EPHA1027, EPHA1028, EPHA1029, EPHA1030, EPHA1031, EPHA1032, EPHA1033, EPHA1034, EPHA1035, EPHA1036, EPHA1037, EPHA1038, EPHA1039, EPHA1040, EPHA1041, EPHA1042, EPHA1043, EPHA1044, EPHA1045, EPHA1046, EPHA1047, EPHA1048, EPHA1049, EPHA1050, EPHA1051, EPHA1052, EPHA1053, EPHA1054, EPHA1055, EPHA1056, EPHA1057, EPHA1058, EPHA1059, EPHA1060, EPHA1061, EPHA1062, EPHA1063, EPHA1064, EPHA1065, EPHA1066, EPHA1067, EPHA1068, EPHA1069, EPHA1070, EPHA1071, EPHA1072, EPHA1073, EPHA1074, EPHA1075, EPHA1076, EPHA1077, EPHA1078, EPHA1079, EPHA1080, EPHA1081, EPHA1082, EPHA1083, EPHA1084, EPHA1085, EPHA1086, EPHA1087, EPHA1088, EPHA1089, EPHA1090, EPHA1091, EPHA1092, EPHA1093, EPHA1094, EPHA1095, EPHA1096, EPHA1097, EPHA1098, EPHA1099, EPHA1100, EPHA1101, EPHA1102, EPHA1103, EPHA1104, EPHA1105, EPHA1106, EPHA1107, EPHA1108, EPHA1109, EPHA1110, EPHA1111, EPHA1112, EPHA1113, EPHA1114, EPHA1115, EPHA1116, EPHA1117, EPHA1118, EPHA1119, EPHA1120, EPHA1121, EPHA1122, EPHA1123, EPHA1124, EPHA1125, EPHA1126, EPHA1127, EPHA1128, EPHA1129, EPHA1130, EPHA1131, EPHA1132, EPHA1133, EPHA1134, EPHA1135, EPHA1136, EPHA1137, EPHA1138, EPHA1139, EPHA1140, EPHA1141, EPHA1142, EPHA1143, EPHA1144, EPHA1145, EPHA1146, EPHA1147, EPHA1148, EPHA1149, EPHA1150, EPHA1151, EPHA1152, EPHA1153, EPHA1154, EPHA1155, EPHA1156, EPHA1157, EPHA1158, EPHA1159, EPHA1160, EPHA1161, EPHA1162, EPHA1163, EPHA1164, EPHA1165, EPHA1166, EPHA1167, EPHA1168, EPHA1169, EPHA1170, EPHA1171, EPHA1172, EPHA1173, EPHA1174, EPHA1175, EPHA1176, EPHA1177, EPHA1178, EPHA1179, EPHA1180, EPHA1181, EPHA1182, EPHA1183, EPHA1184, EPHA1185, EPHA1186, EPHA1187, EPHA1188, EPHA1189, EPHA1190, EPHA1191, EPHA1192, EPHA1193, EPHA1194, EPHA1195, EPHA1196, EPHA1197, EPHA1198, EPHA1199, EPHA1200, EPHA1201, EPHA1202, EPHA1203, EPHA1204, EPHA1205, EPHA1206, EPHA1207, EPHA1208, EPHA1209, EPHA1210, EPHA1211, EPHA1212, EPHA1213, EPHA1214, EPHA1215, EPHA1216, EPHA1217, EPHA1218, EPHA1219, EPHA1220, EPHA1221, EPHA1222, EPHA1223, EPHA1224, EPHA1225, EPHA1226, EPHA1227, EPHA1228, EPHA1229, EPHA1230, EPHA1231, EPHA1232, EPHA1233, EPHA1234, EPHA1235, EPHA1236, EPHA1237, EPHA1238, EPHA1239, EPHA1240, EPHA1241, EPHA1242, EPHA1243, EPHA1244, EPHA1245, EPHA1246, EPHA1247, EPHA1248, EPHA1249, EPHA1250, EPHA1251, EPHA1252, EPHA1253, EPHA1254, EPHA1255, EPHA1256, EPHA1257, EPHA1258, EPHA1259, EPHA1260, EPHA1261, EPHA1262, EPHA1263, EPHA1264, EPHA1265, EPHA1266, EPHA1267, EPHA1268, EPHA1269, EPHA1270, EPHA1271, EPHA1272, EPHA1273, EPHA1274, EPHA1275, EPHA1276, EPHA1277, EPHA1278, EPHA1279, EPHA1280, EPHA1281, EPHA1282, EPHA1283, EPHA1284, EPHA1285, EPHA1286, EPHA1287, EPHA1288, EPHA1289, EPHA1290, EPHA1291, EPHA1292, EPHA1293, EPHA1294, EPHA1295, EPHA1296, EPHA1297, EPHA1298, EPHA1299, EPHA1300, EPHA1301, EPHA1302, EPHA1303, EPHA1304, EPHA1305, EPHA1306, EPHA1307, EPHA1308, EPHA1309, EPHA1310, EPHA1311, EPHA1312, EPHA1313, EPHA1314, EPHA1315, EPHA1316, EPHA1317, EPHA1318, EPHA1319, EPHA1320, EPHA1321, EPHA1322, EPHA1323, EPHA1324, EPHA1325, EPHA1326, EPHA1327, EPHA1328, EPHA1329, EPHA1330, EPHA1331, EPHA1332, EPHA1333, EPHA1334, EPHA1335, EPHA1336, EPHA1337, EPHA1338, EPHA1339, EPHA1340, EPHA1341, EPHA1342, EPHA1343, EPHA1344, EPHA1345, EPHA1346, EPHA1347, EPHA1348, EPHA1349, EPHA1350, EPHA1351, EPHA1352, EPHA1353, EPHA1354, EPHA1355, EPHA1356, EPHA1357, EPHA1358, EPHA1359, EPHA1360, EPHA1361, EPHA1362, EPHA1363, EPHA1364, EPHA1365, EPHA1366, EPHA1367, EPHA1368, EPHA1369, EPHA1370, EPHA1371, EPHA1372, EPHA1373, EPHA1374, EPHA1375, EPHA1376, EPHA1377, EPHA1378, EPHA1379, EPHA1380, EPHA1381, EPHA1382, EPHA1383, EPHA1384, EPHA1385, EPHA1386, EPHA1387, EPHA1388, EPHA1389, EPHA1390, EPHA1391, EPHA1392, EPHA1393, EPHA1394, EPHA1395, EPHA1396, EPHA1397, EPHA1398, EPHA1399, EPHA1400, EPHA1401, EPHA1402, EPHA1403, EPHA1404, EPHA1405, EPHA1406, EPHA1407, EPHA1408, EPHA1409, EPHA1410, EPHA1411, EPHA1412, EPHA1413, EPHA1414, EPHA1415, EPHA1416, EPHA1417, EPHA1418, EPHA1419, EPHA1420, EPHA1421, EPHA1422, EPHA1423, EPHA1424, EPHA1425, EPHA1426, EPHA1427, EPHA1428, EPHA1429, EPHA1430, EPHA1431, EPHA1432, EPHA1433, EPHA1434, EPHA1435, EPHA1436, EPHA1437, EPHA1438, EPHA1439, EPHA1440, EPHA1441, EPHA1442, EPHA1443, EPHA1444, EPHA1445, EPHA1446, EPHA1447, EPHA1448, EPHA1449, EPHA1450, EPHA1451, EPHA1452, EPHA1453, EPHA1454, EPHA1455, EPHA1456, EPHA1457, EPHA1458, EPHA1459, EPHA1460, EPHA1461, EPHA1462, EPHA1463, EPHA1464, EPHA1465, EPHA1466, EPHA1467, EPHA1468, EPHA1469, EPHA1470, EPHA1471, EPHA1472, EPHA1473, EPHA1474, EPHA1475, EPHA1476, EPHA1477, EPHA1478, EPHA1479, EPHA1480, EPHA1481, EPHA1482, EPHA1483, EPHA1484, EPHA1485, EPHA1486, EPHA1487, EPHA1488, EPHA1489, EPHA1490, EPHA1491, EPHA1492, EPHA1493, EPHA1494, EPHA1495, EPHA1496, EPHA1497, EPHA1498, EPHA1499, EPHA1500, EPHA1501, EPHA1502, EPHA1503, EPHA1504, EPHA1505, EPHA1506, EPHA1507, EPHA1508, EPHA1509, EPHA1510, EPHA1511, EPHA1512, EPHA1513, EPHA1514, EPHA1515, EPHA1516, EPHA1517, EPHA1518, EPHA1519, EPHA1520, EPHA1521, EPHA1522, EPHA1523, EPHA1524, EPHA1525, EPHA1526, EPHA1527, EPHA1528, EPHA1529, EPHA1530, EPHA1531, EPHA1532, EPHA1533, EPHA1534, EPHA1535, EPHA1536, EPHA1537, EPHA1538, EPHA1539, EPHA1540, EPHA1541, EPHA1542, EPHA1543, EPHA1544, EPHA1545, EPHA1546, EPHA1547, EPHA1548, EPHA1549, EPHA1550, EPHA1551, EPHA1552, EPHA1553, EPHA1554, EPHA1555, EPHA1556, EPHA1557, EPHA1558, EPHA1559, EPHA1560, EPHA1561, EPHA1562, EPHA1563, EPHA1564, EPHA1565, EPHA1566, EPHA1567, EPHA1568, EPHA1569, EPHA1570, EPHA1571, EPHA1572, EPHA1573, EPHA1574, EPHA1575, EPHA1576, EPHA1577, EPHA1578, EPHA1579, EPHA1580, EPHA1581, EPHA1582, EPHA1583, EPHA1584, EPHA1585, EPHA1586, EPHA1587, EPHA1588, EPHA1589, EPHA1590, EPHA1591, EPHA1592, EPHA1593, EPHA1594, EPHA1595, EPHA1596, EPHA1597, EPHA1598, EPHA1599, EPHA1600, EPHA1601, EPHA1602, EPHA1603, EPHA1604, EPHA1605, EPHA1606, EPHA1607, EPHA1608, EPHA1609, EPHA1610, EPHA1611, EPHA1612, EPHA1613, EPHA1614, EPHA1615, EPHA1616, EPHA1617, EPHA1618, EPHA1619, EPHA1620, EPHA1621, EPHA1622, EPHA1623, EPHA1624, EPHA1625, EPHA1626, EPHA1627, EPHA1628, EPHA1629, EPHA1630, EPHA1631, EPHA1632, EPHA1633, EPHA1634, EPHA1635, EPHA1636, EPHA1637, EPHA1638, EPHA1639, EPHA1640, EPHA1641, EPHA1642, EPHA1643, EPHA1644, EPHA1645, EPHA1646, EPHA1647, EPHA1648, EPHA1649, EPHA1650, EPHA1651, EPHA1652, EPHA1653, EPHA1654, EPHA1655, EPHA1656, EPHA1657, EPHA1658, EPHA1659, EPHA1660, EPHA1661, EPHA1662, EPHA1663, EPHA1664, EPHA1665, EPHA1666, EPHA1667, EPHA1668, EPHA1669, EPHA1670, EPHA1671, EPHA1672, EPHA1673, EPHA1674, EPHA1675, EPHA1676, EPHA1677, EPHA1678, EPHA1679, EPHA1680, EPHA1681, EPHA1682, EPHA1683, EPHA1684, EPHA1685, EPHA1686, EPHA1687, EPHA1688, EPHA1689, EPHA1690, EPHA1691, EPHA1692, EPHA1693, EPHA1694, EPHA1695, EPHA1696, EPHA1697, EPHA1698, EPHA1699, EPHA1700, EPHA1701, EPHA1702, EPHA1703, EPHA1704, EPHA1705, EPHA1706, EPHA1707, EPHA1708, EPHA1709, EPHA1710, EPHA1711, EPHA1712, EPHA1713, EPHA1714, EPHA1715, EPHA1716, EPHA1717, EPHA1718, EPHA1719, EPHA1720, EPHA1721, EPHA1722, EPHA1723, EPHA1724, EPHA1725, EPHA1726, EPHA1727, EPHA1728, EPHA1729, EPHA1730, EPHA1731, EPHA1732, EPHA1733, EPHA1734, EPHA1735, EPHA1736, EPHA1737, EPHA1738, EPHA1739, EPHA1740, EPHA1741, EPHA1742, EPHA1743, EPHA1744, EPHA1745, EPHA1746, EPHA1747, EPHA1748, EPHA1749, EPHA1750, EPHA1751, EPHA1752, EPHA1753, EPHA1754

5 IL17A (CTLA8), IL18, IL23A, IL24, IL-29 (IFNL1); ID Gen NCBI: 3552, 3553, 3558, 3562, 3565, 3569, 3574, 3586, 3592, 3593, 3600, 3605, 3606, 11009, 51561, 282618); isocitrato deshidrogenasas (NADP(+))1 (p. ej., IDH1, IDH2; ID Gen NCBI: 3417, 3418); Janus quinasas (p. ej., JAK1, JAK2, JAK3; ID Gen NCBI: 3716, 3717, 3718); peptidasa 3 relacionada con la calicreína (KLK3; ID Gen NCBI: 354); receptor de células asesinas similar a la inmunoglobulina, dominios Ig y largas colas citoplasmáticas (p. ej., KIR2DL1 (CD158A), KIR2DL2 (CD158B1), KIR2DL3 (CD158B), KIR2DL4 (CD158D), KIR2DL5A (CD158F), KIR2DL5B, KIR3DL1 (CD158E1), KIR3DL2 (CD158K), KIR3DLP1 (CD158c), KIR2DS2 (CD158J); ID Gen NCBI: 3802, 3803, 3804, 3805, 3811, 3812, 57292, 553128, 548594, 100132285); receptores similares a lectinas de células asesinas (p. ej., KLRC1 (CD159A), KLRC2 (CD159c), KLRC3, KLRR4, KLRD1 (CD94), KLRG1, KLRK1 (NKG2D, CD314); ID Gen NCBI: 3821, 3822, 3823, 3824, 8302, 10219, 22914); receptor de dominio de inserción de quinasa (KDR, CD309, VEGFR2; ID Gen NCBI: 3791); miembro 11 de la familia de la kinesina (KIF11; ID Gen NCBI: 3832); supresor de metástasis KISS-1 (KISS1; ID Gen NCBI: 3814); protooncogén KIT, receptor tirosina quinasa (KIT, C-KIT, CD117; ID Gen NCBI: 3815); protooncogén KRAS, GTPasa (KRAS; ID Gen NCBI: 3845); lactotransferrina (LTF; ID Gen NCBI: 4057); protooncogén LCK, tirosina quinasa de la familia Src (LCK; ID Gen NCBI: 3932); proteína 1 relacionada con el receptor de LDL (LRP1, CD91, IGFBP3R; ID Gen NCBI: 4035); leucine rich repeat containing 15 (LRR15; ID Gen NCBI: 131578); receptores leucocitarios similares a las inmunoglobulinas (p. ej., LILRB1 (ILT2, CD85J), LILRB2 (IL1T4, CD85D); ID Gen NCBI: 10288, 10859); leucotrieno A4 hidrolasa (LTA4H; ID Gen NCBI: 4048); enlazador para la activación de células T (LAT; ID Gen NCBI: 27040); receptor de la hormona luteinizante/coriogonadotropina (LHCGR; ID Gen NCBI: 3973); proteína que contiene el dominio LY6/PLAUR 3 (LYPD3; ID Gen NCBI: 27076); activador de linfocitos 3 (LAG3, CD223; ID Gen NCBI: 3902); antígenos linfocitarios (p. ej., LY9 (CD229), LY75 (CD205); ID Gen NCBI: 4063, 17076); protooncogén LYN, tirosina quinasa de la familia Src (LYN; ID Gen NCBI: 4067); proteína citosólica lipofóbica 2 (LCP2; ID Gen NCBI: 3937); lisina desmetilasa 1A (KDM1A; ID Gen NCBI: 23028); receptor 1 del ácido lisofosfatídico (LTPAR1, EDG2, LPA1, GPR26; ID Gen NCBI: 1902); lisil oxidasa (LOX; ID Gen NCBI: 4015); lisil oxidasa tipo 2 (LOXL2; ID Gen NCBI: 4017); factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF, GIF; ID Gen NCBI: 4282); receptor estimulante de macrófagos 1 (MST1R, CD136; ID Gen NCBI: 4486); miembros de la familia MAGE (p. ej., MAGEA1, MAGEA2, MAGEA2B, MAGEA3, MAGEA4, MAGEA5, MAGEA6, MAGEA10, MAGEA11, MAGEC1, MAGEC2, MAGED1, MAGED2; ID Gen NCBI: 4100, 4101, 4102, 4103, 4104, 4105, 4109, 4110, 9500, 9947, 10916, 51438, 266740); complejos mayores de histocompatibilidad (p. ej., HLA-A, HLA-E, HLA-F, HLA-G; ID Gen NCBI: 3105, 3133, 3134, 3135); proteína mayor de la bóveda (MVP, VAULT1; ID Gen NCBI: 9961); MALT1 paracaspasa (MALT1; ID Gen NCBI: 10892); proteína quinasa 2 activada por MAPK (MAPKAPK2; ID Gen NCBI: 9261); serina/treonina quinasas que interactúan con MAPK (p. ej., MKNK1, MKNK2; ID Gen NCBI: 2872, 8569); metalopéptidasas de matriz (p. ej., MMP1, MMP2, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9, MMP10, MMP11, MMP12, MMP13, MMP14, MMP15, MMP16, MMP17, MMP19, MMP20, MMP21, MMP24, MMP25, MMP26, MMP27, MMP28; ID Gen NCBI: 4312, 4313, 4314, 4316, 4317, 4318, 4319, 4320, 4321, 4322, 4323, 4324, 4325, 4326, 4327, 9313, 10893, 56547, 64066, 64386, 79148, 118856); regulador de la apoptosis MCL1, miembro de la familia BCL2 (MCL1; ID Gen NCBI: 4170); protooncogén MDM2 (MDM2; ID Gen NCBI: 4193); MDM4 regulador de p53 (MDM4, BMFS6; ID Gen NCBI: 4194); diana mecanicista de la rapamicina quinasa (MTOR, FRAP1; ID Gen NCBI: 2475); melan-A (MLANA; ID Gen NCBI: 2315); receptores de melanocortina (MC1R, MC2R; ID Gen NCBI: 4157, 4148); MER proto-oncogén, tirosina quinasa (MERTK; ID Gen NCBI: 10461); mesotelina (MSLN; ID Gen NCBI: 10232); protooncogén MET, receptor tirosina quinasa (MET, c-Met, HGFR; ID Gen NCBI: 4233); metionil aminopeptidasa 2 (METAP2, MAP2; ID Gen NCBI: 10988); secuencias relacionadas con el polipéptido MHC de clase I (p. ej., MICA, MICB; ID Gen NCBI: 4277, 100507436); proteínas quinasas activadas por mitógenos (p. ej., MAPK1 (ERK2), MAPK3 (ERK1), MAPK8 (JNK1), MAPK9 (JNK2), MAPK10 (JNK3), MAPK11 (p38 beta), MAPK12; ID Gen NCBI: 5594, 5595, 5599, 5600, 5601, 5602, 819251); proteínas quinasas activadas por mitógenos (p. ej., MAP3K5 (ASK1), MAP3K8 (TPL2, AURA2); ID Gen NCBI: 4217, 1326); proteína quinasa activada por mitógenos quinasa quinasa 1 (MAP4K1, HPK1; ID Gen NCBI: 11184); proteínas quinasas activadas por mitógenos (p. ej., MAP2K1 (MEK1), MAP2K2 (MEK2), MAP2K7 (MEK7); ID Gen NCBI: 5604, 5605, 5609); protooncogén MPL, receptor de trombopoyetina (MPL; ID Gen NCBI: 4352); mucinas (p. ej., MUC1 [incluidas sus variantes de empalme (p. ej., incluidas MUC1/A, C, D, X, Y, Z y REP)], MUC5AC, MUC16 (CA125); ID Gen NCBI: 4582, 4586, 94025); protooncogén MYC, factor de transcripción bHLH (MYC; ID Gen NCBI: 4609); miostatina (MSTN, GDF8; ID Gen NCBI: 2660); sustrato de proteína quinasa C rica en alanina miristoilada (MARCKS; ID Gen NCBI: 4082); receptor 3 del péptido natriurético (NPR3; ID Gen NCBI: 4883); receptor de citotoxicidad de células asesinas naturales 3 ligando 1 (NCR3LG1, B7; ID Gen NCBI: 374383); necdina, miembro de la familia MAGE (NDN; ID Gen NCBI: 4692); moléculas de adhesión celular nectina (p. ej., NECTIN2 (CD112, PVRL2), NECTIN4 (PVRL4); ID Gen NCBI: 5819, 81607); molécula de adhesión celular neural 1 (NCAM1, CD56; ID Gen NCBI: 4684); neuropilinas (p. ej., NRP1 (CD304, VEGF165R), NRP2 (VEGF165R2); ID Gen NCBI: 8828, 8829); tirosina quinasas receptoras neurotróficas (p. ej., NTRK1 (TRKA), NTRK2 (TRKB), NTRK3 (TRKC); ID Gen NCBI: 4914, 4915, 4916); proteína activadora de NFkB (NKAP; ID Gen NCBI: 79576); NIMA quinasa relacionada 9 (NEK9; ID Gen NCBI: 91754); pirin de la familia NLR que contiene dominio 3 (NLRP3, NALP3; ID Gen NCBI: 114548); receptores Notch (p. ej., NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NOTCH4; ID Gen NCBI: 4851, 4853, 4854, 4855); protooncogén NRAS, GTPasa (NRAS; ID Gen NCBI: 4893); factor nuclear kappa B (NFkB1, NFkB2; ID Gen NCBI: 4790, 4791); estimuladores de factor nuclear, eritroide 2 tipo 2 (NFE2L2; NRF2; ID Gen NCBI: 4780); receptor nuclear subfamilia 4 grupo A miembro 1 (NR4A1; ID Gen NCBI: 3164); nucleolina (NCL; ID Gen NCBI: 4691); nucleofosmina 1 (NPM1; ID Gen NCBI: 4869); oligomerización de unión al nucleótido que contiene dominio 2 (NOD2; ID Gen NCBI: 64127); nudix hidrolasa 1 (NUDT1; ID Gen NCBI: 4521); O-6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT; ID Gen NCBI: 4255); receptor opioide delta 1 (OPRD1; ID Gen NCBI: 4985); ornitina descarboxilasa 1 (ODC1; ID Gen NCBI: 4953); oxoglutarato deshidrogenasa (OGDH; ID Gen NCBI: 4967); hormona paratiroidea (PTH; ID Gen NCBI: 5741); PD-L1 (CD274; ID Gen NCBI: 29126); periostina (POSTN; ID Gen NCBI: 10631); receptores activados por proliferadores de peroxisomas (p. ej., PPARA (PPAR alfa), PPARD (PPAR delta), PPARG (PPAR gamma); ID Gen NCBI: 5465, 5467, 5468); fosfatasa y tensina homóloga (PTEN; ID Gen NCBI: 5728); fosfatidilinositol

4,5-bisfosfato 3-quinasa (PIK3CA (PI3K alfa), PIK3CB (PI3K beta), PIK3CD (PI3K delta), PIK3CG (PI3K gamma); ID Gen NCBI: 5290, 5291, 5293, 5294); fosfolipasas (p. ej., PLA2G1B, PLA2G2A, PLA2G2D, PLA2G3, PLA2G4A, PLA2G5, PLA2G7, PLA2G10, PLA2G12A, PLA2G12B, PLA2G15; ID Gen NCBI: 5319, 5320, 5321, 5322, 7941, 8399, 50487, 23659, 26279, 81579, 84647); protooncogén Pim, serina/treonina quinasa (p. ej., PIM1, PIM2, PIM3; ID Gen NCBI: 5292, 11040, 415116); factor de crecimiento placentario (PGF; ID Gen NCBI: 5228); activador del plasminógeno, uroquinasa (PLAU, u-PA, ATF; ID Gen NCBI: 5328); receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (p. ej., PDGFRA (CD140A, PDGFR2), PDGFRB (CD140B, PDGFR1); ID Gen NCBI: 5156, 5159); plexina B1 (PLXNB1; ID Gen NCBI: 5364); molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (PVR) (PVR, CD155; ID Gen NCBI: 5817); quinasa similar a polo 1 (PLK1; ID Gen NCBI: 5347); poli(ADP-ribosa) polimerasas (p. ej., PARP1, PARP2, PARP3; ID Gen NCBI: 142, 10038, 10039); proteína policomb EED (EED; ID Gen NCBI: 8726); puercoespín O-aciltransferasa (PORCN; ID Gen NCBI: 64840); regulador transcripcional de receptores nucleares PRAME (PRAME; ID Gen NCBI: 23532); proteína premelanosómica (PMEL; ID Gen NCBI: 6490); receptor de progesterona (PGR; ID Gen NCBI: 5241); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD-1, CD279; ID Gen NCBI: 5133); ligando 2 de la muerte celular programada 1 (PDCD1LG2, CD273, PD-L2; ID Gen NCBI: 80380); prominina 1 (PROM1, CD133; ID Gen NCBI: 8842); leucemia promielocítica (PMI; ID Gen NCBI: 5371); prosaposina (PSAP; ID Gen NCBI: 5660); receptor 4 de prostaglandina E (PTGER4; ID Gen NCBI: 5734); prostaglandina E sintasa (PTGES; ID Gen NCBI: 9536); prostaglandina-endoperoxido sintasas (PTGS1 (COX1), PTGS2 (COX2); ID Gen NCBI: 5742, 5743); proteasoma 20S subunidad beta 9 (PSMB9; ID Gen NCBI: 5698); proteína arginina metiltransferasas (p. ej., PRMT1, PRMT5; ID Gen NCBI: 3276, 10419); proteína quinasa N3 (PKN3; ID Gen NCBI: 29941); proteína fosfatasa 2A (PPP2CA; ID Gen NCBI: 5515); proteína tirosina quinasa 7 (inactiva) (PTK7; ID Gen NCBI: 5754); receptores de proteína tirosina fosfatasa (PTPRB (PTPB), PTPRC (CD45R); ID Gen NCBI: 5787, 5788); protimosina alfa (PTMA; ID Gen NCBI: 5757); purina nucleósido fosforilasa (PNP; ID Gen NCBI: 4860); receptor purinérgico P2X 7 (P2RX7; ID Gen NCBI: 5027); Dominio que contiene inmunoglobulina relacionada con PVR (PVRIG, CD112R; ID Gen NCBI: 79037); protooncogén Raf-1, serina/treonina quinasa (RAF1, c-Raf; ID Gen NCBI: 5894); receptor huérfano gamma relacionado con RAR (RORC; ID Gen NCBI: 6097); miembro C de la familia homóloga ras (RHOC; ID Gen NCBI: 389); Ras homólogo, unión a mTORC1 (RHEB; ID Gen NCBI: 6009); corepresor transcripcional RB 1 (RB1; ID Gen NCBI: 5925); proteína quinasa 1 de serina/treonina que interactúa con el receptor (RIPK1; ID Gen NCBI: 8737); protooncogén ret (RET; ID Gen NCBI: 5979); transcritos tempranos del ácido retinoico (p. ej., RAET1E, RAET1G, RAET1L; ID Gen NCBI: 135250, 154064, 353091); receptores alfa del ácido retinoico (p. ej., RARA, RARG; ID Gen NCBI: 5914, 5916); receptores retinoides X (p. ej., RXRA, RXRB, RXRG; ID Gen NCBI: 6256, 6257, 6258); Rho associated coiled-coil containing protein kinases (e.g., ROCK1, ROCK2; ID Gen NCBI: 6093, 9475); proteína ribosómica S6 quinasa B1 (RPS6KB1, S6K-beta 1; ID Gen NCBI: 6198); proteína dedo anular 128 (RNF128, GRAIL; ID Gen NCBI: 79589); ROS proto-oncogén 1, receptor tirosina quinasa (ROS1; ID Gen NCBI: 6098); receptor de guía rotatoria 4 (ROBO4; ID Gen NCBI: 54538); factor de transcripción 3 de la familia RUNX (RUNX3; ID Gen NCBI: 864); S 100 proteína de unión al calcio A9 (S100A9; ID Gen NCBI: 6280); proteína 2 relacionada frizzled secretada (SFRP2; ID Gen NCBI: 6423); fosfoproteína secretada 1 (SPP1; ID Gen NCBI: 6696); secretoglobina familia 1A miembro 1 (SCGB1A1; ID Gen NCBI: 7356); selectinas (p. ej., SELE, SELL (CD62L), SELP (CD62); ID Gen NCBI: 6401, 6402, 6403); semaforina 4D (SEMA4D; CD100; ID Gen NCBI: 10507); lectinas similares a Ig de unión a ácido siálico (SIGLEC7 (CD328), SIGLEC9 (CD329), SIGLEC10; ID Gen NCBI: 27036, 27180, 89790); proteína reguladora de señales alfa (SIRPA, CD172A; ID Gen NCBI: 140885); transductor de señales y activador de la transcripción (p. ej., STAT1, STAT3, STAT5A, STAT5B; ID Gen NCBI: 6772, 6774, 6776, 6777); sirtuina-3 (SIRT3; ID Gen NCBI: 23410); miembros de la familia de la molécula de activación linfocítica de señalización (SLAM) (p. ej., SLAMF1 (CD150), SLAMF6 (CD352), SLAMF7 (CD319), SLAMF8 (CD353), SLAMF9; ID Gen NCBI: 56833, 57823, 89886, 114836); miembro 6 de la familia similar a SLIT y NTRK (SLITRK6; ID Gen NCBI: 84189); receptor de clase frizzled y smoothened (SMO; ID Gen NCBI: 6608); epóxido hidrolasa soluble 2 (EPHX2; ID Gen NCBI: 2053); miembros de la familia de los transportadores de solutos (p. ej., SLC3A2 (CD98), SLC5A5, SLC6A2, SLC10A3, SLC34A2, SLC39A6, SLC43A2 (LAT4), SLC44A4; ID Gen NCBI: 6520, 6528, 6530, 8273, 10568, 25800, 80736, 124935); receptores de somatostatina (p. ej., SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4, SSTR5; ID Gen NCBI: 6751, 6752, 6753, 6754, 6755); molécula de señalización sonic hedgehog (SHH; ID Gen NCBI: 6469); factor de transcripción Sp1 (SP1; ID Gen NCBI: 6667); esfingosina quinasa (p. ej., SPHK1, SPHK2; ID Gen NCBI: 8877, 56848); receptor de esfingosina-1-fosfato 1 (S1PR1, CD363; ID Gen NCBI: 1901); tirosina quinasa asociada al bazo (SYK; ID Gen NCBI: 6850); factor de empalme 3B factor 1 (SF3B1; ID Gen NCBI: 23451); Protooncogén SRC, tirosina quinasa no receptora (SRC; ID Gen NCBI: 6714); estabilina 1 (STAB1, CLEVER-1; ID Gen NCBI: 23166); miembro 1 de la familia STEAP (STEAP1; ID Gen NCBI: 26872); esteroide sulfatasa (STS; ID Gen NCBI: 412); estimulador de la respuesta al interferón cGAMP interactivo 1 (STING1; ID Gen NCBI: 340061); superóxido dismutasa 1 (SOD1, ALS1; ID Gen NCBI: 6647); supresores de la señalización de citoquinas (SOCS1 (CISH1), SOCS3 (CISH3); ID Gen NCBI: 8651, 9021); sinapsina 3 (SYN3; ID Gen NCBI: 8224); sindecano 1 (SDC1, CD138, syndecan; ID Gen NCBI: 6382); sinucleína alfa (SNCA, PARK1; ID Gen NCBI: 6622); dominio 4 que contiene inmunoglobulina de células T y mucina (TIMD4, SMUCKLER; ID Gen NCBI: 91937); inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT; ID Gen NCBI: 201633); receptores de taquiquinina (p. ej., TACR1, TACR3; ID Gen NCBI: 6869, 6870); quinasa de unión a TANK 1 (TBK1; ID Gen NCBI: 29110); tanquiase (TNKS; ID Gen NCBI: 8658); factor asociado a la proteína de unión TATA-box, subunidad B de la ARN polimerasa I (TAF1B; ID Gen NCBI: 9014); factor de transcripción T-box (TBXT; ID Gen NCBI: 6862); poli(ADP-ribosa) polimerasa inducible por TCDD (TIPARP, PAPR7; ID Gen NCBI: 25976); tec proteína tirosina quinasa (TEC; ID Gen NCBI: 7006); receptor tirosina quinasa TEK (TEK, CD202B, TIE2; ID Gen NCBI: 7010); transcriptasa inversa telomerasa (TERT; ID Gen NCBI: 7015); tenascina C (TNC; ID Gen NCBI: 3371); tres exonucleasas de reparación primaria (p. ej., TREX1, TREX2; ID Gen NCBI: 11277, 11219); trombomodulina (THBD, CD141; ID Gen NCBI: 7056); timidina quinasa (p. ej., TK1, TK2; ID Gen NCBI: 7083, 7084); timidina fosforilasa (TYMP; ID Gen NCBI: 1890); timidilato sintasa (TYMS; ID Gen NCBI: 7298); receptor de la hormona tiroidea (THRA, THRB; ID Gen NCBI: 7606, 7608); receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSHR; ID Gen NCBI:

7253); miembros de la superfamilia TNF (p. ej., TNFSF4 (OX40L, CD252), TNFSF5 (CD40L), TNFSF7 (CD70), TNFSF8 (CD153, CD30L), TNFSF9 (4-1BB-L, CD137L), TNFSF10 (TRAIL, CD253, APO2L), TNFSF11 (CD254, RANKL2, TRANCE), TNFSF13 (APRIL, CD256, TRAIL2), TNFSF13b (BAFF, BLYS, CD257), TNFSF14 (CD258, LIGHT), TNFSF18 (GITRL); ID Gen NCBI: 944, 959, 970, 7292, 8600, 8740, 8741, 8743, 8744, 8995); receptores tipo Toll (p. ej., TLR1 (CD281), TLR2 (CD282), TLR3 (CD283), TLR4 (CD284), TLR5, TLR6 (CD286), TLR7, TLR8 (CD288), TLR9 (CD289), TLR10 (CD290); ID Gen NCBI: 7096, 7097, 7098, 7099, 10333, 51284, 51311, 54106, 81793); transferrina (TF; ID Gen NCBI: 7018); receptor de transferrina (TFRC, CD71; ID Gen NCBI: 7037); factores de crecimiento transformadores (p. ej., TGFA, TGFB1; ID Gen NCBI: 7039, 7040); receptores del factor de crecimiento transformante (p. ej., TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3; ID Gen NCBI: 7046, 7048, 7049); proteína transformante E7 (E7; ID Gen NCBI: 1489079); transglutaminasa 5 (TGM5; ID Gen NCBI: 9333); canal de cationes potenciales receptores transitorios subfamilia V miembro 1 (TRPV1, VR1; ID Gen NCBI: 7442); dominio 2 que contiene inmunoglobulina y transmembrana (TMIGD2, CD28H; ID Gen NCBI: 126259); receptores desencadenantes expresados en células mieloides (p. ej., TREM1 (CD354), TREM2; ID Gen NCBI: 54209, 54210); trofina (TRO, MAGED3; ID Gen NCBI: 7216); glicoproteína de trofoblasto (TPBG; ID Gen NCBI: 7162); triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO2; ID Gen NCBI: 6999); triptófano hidroxilasas (p. ej., TPH1, TPH2; ID Gen NCBI: 7166, 121278); transductor de señales de calcio asociado a tumores 2 (TACSTD2, TROP2, EGP1; ID Gen NCBI: 4070); factor de necrosis tumoral (TNF; ID Gen NCBI: 7124); miembros de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF) (p. ej., TNFRSF1A (CD120a), TNFRSF1B (CD120b), TNFRSF4 (OX40), TNFRSF5 (CD40), TNFRSF6 (CD95, receptor FAS), TNFRSF7 (CD27), TNFRSF8 (CD30), TNFRSF9 (CD137, 4-1BB), TNFRSF10A (CD261), TNFRSF10B (TRAIL, DR5, CD262), TNFRSF10C, TNFRSF10D, TNFRSF11A, TNFRSF11B (OPG), TNFRSF12A, TNFRSF13B, TNFRSF13C (, CD268, BAFFR), TNFRSF14 (CD270, LIGHTR), TNFRSF16, TNFRSF17 (CD269, BCMA), TNFRSF18 (GITR, CD357), TNFRSF19, TNFRSF21, TNFRSF25,; ID Gen NCBI: 355, 608, 939, 943, 958, 3604, 4804, 4982, 7132, 7133, 7293, 8718, 8764, 8784, 8792, 8793, 8794, 8795, 8797, 23495, 27242, 51330, 55504); proteína tumoral p53 (TP53; ID Gen NCBI: 7157); supresor tumoral 2, regulador del calcio mitocondrial (TUSC2; ID Gen NCBI: 11334); proteína tirosina quinasa TYRO3 (TYRO3; BYK; ID Gen NCBI: 7301); tirosinasa (TYR; ID Gen NCBI: 7299); tirosina hidroxilasa (TH; ID Gen NCBI: 7054); tirosina quinasa con dominios similares a la inmunoglobulina y al EGF 1 (p. ej., TIE1, TIE1; ID Gen NCBI: 7075); fosfatasa tirosina-proteína no receptora tipo 11 (PTPN11, SHP2; ID Gen NCBI: 5781); enzima conjugadora de ubiquitina E2 I (UBE2I, UBC9; ID Gen NCBI: 7329); ubiquitina C-terminal hidrolasa L5 (UCHL5; ID Gen NCBI: 51377); ubiquitina peptidasa específica 7 (USP7; ID Gen NCBI: 7874); enzima activadora de modificadores similares a la ubiquitina 1 (UBA1; ID Gen NCBI: 7317); proteínas de unión a UL16 (p. ej., ULBP1, ULBP2, ULBP3; ID Gen NCBI: 79465, 80328, 80328); proteína que contiene valosina (VCP, CDC48; ID Gen NCBI: 7415); molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM1, CD106; ID Gen NCBI: 7412); factores de crecimiento endotelial vascular (p. ej., VEGFA, VEGFB; ID Gen NCBI: 7422, 7423); vimentina (VIM; ID Gen NCBI: 7431); receptor de la vitamina D (VDR; ID Gen NCBI: 7421); inhibidor 1 de la activación de células T que contiene dominio V-set (VTCN1, B7; ID Gen NCBI: 79679); receptor inmunorregulador V-set (VSIR, VISTA, B7-H5; ID Gen NCBI: 64115); punto de control quinasa WEE1 G2 (WEE1; ID Gen NCBI: 7465); helicasa similar a WRN RecQ (WRN; RECQ3; ID Gen NCBI: 7486); factor de transcripción WT1 (WT1; ID Gen NCBI: 7490); regulador de transcripción 1 con dominio WW (WWTR1; TAZ; ID Gen NCBI: 25937); ligando 1 de quimocina motivo X-C (XCL1, ATAC; ID Gen NCBI: 6375); receptor 1 de quimocina motivo X-C (XCR1, GPR5, CCXCR1; ID Gen NCBI: 2829); regulador transcripcional asociado a Yes1 (YAP1; ID Gen NCBI: 10413); o la proteína quinasa 70 asociada a la cadena zeta (ZAP70; ID Gen NCBI: 7535).

**[0214]** En algunas realizaciones, uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen, por ejemplo, un agente dirigido a la 5'-nucleotidasa ecto (NT5E o CD73; ID Gen NCBI: 4907); receptor de adenosina A<sub>2A</sub> (ADORA2A; ID Gen NCBI: 135); receptor de adenosina A<sub>2B</sub> (ADORA2B; ID Gen NCBI: 136); receptor de quimocina 8 con motivo C-C (CCR8, CDw198; ID Gen NCBI: 1237); proteína SH2 inducible por citocinas (CISH; ID Gen NCBI: 1154); diacilglicerol quinasa alfa (DGKA, DAGK, DAGK1 o DGK-alfa; ID Gen NCBI: 1606); tirosina quinasa 3 similar a fms (FLT3, CD135; ID Gen NCBI: 2322); proteína asociada a la integrina (IAP, CD47; ID Gen NCBI: 961); interleucina-2 (IL2; ID Gen NCBI: 3558); receptor de interleucina 2 (IL2RA, IL2RB, IL2RG; ID Gen NCBI: 3559, 3560, 3561); virus del sarcoma de rata de Kirsten (KRAS; ID Gen NCBI: 3845; incluidas mutaciones, como KRAS G12C o G12D); proteína quinasa quinasa activada por mitógenos 1 (MAP4K1) (también denominada quinasa progenitora hematopoyética 1 (HPK1), ID Gen NCBI: 11184); regulador de la apoptosis de la secuencia 1 de la leucemia de células mieloides (MCL1; ID Gen NCBI: 4170); fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa, subunidad catalítica delta (PIK3CD; ID Gen NCBI: 5293); ligando de muerte programada 1 (PD-L1, CD274; ID Gen NCBI: 29126); proteína de muerte celular programada 1 (PD-1, CD279; ID Gen NCBI: 5133); protooncogén c-KIT (KIT, CD117; ID Gen NCBI: 3815); proteína reguladora de señales alfa (SIRPA, CD172A; ID Gen NCBI: 140885); poli(ADP-ribosa) polimerasa inducible por TCDD (TIPARP, PARP7; ID Gen NCBI: 25976); inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT; ID Gen NCBI: 201633); receptor desencadenante expresado en células mieloides 1 (TREM1; ID Gen NCBI: 54210); receptor desencadenante expresado en células mieloides 2 (TREM2; ID Gen NCBI: 54209); transductor de señales de calcio asociado a tumores 2 (TACSTD2, TROP2, EGP1; ID Gen NCBI: 4070); superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, miembro 4 (TNFRSF4, CD134, OX40; ID Gen NCBI: 7293); superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, miembro 9 (TNFRSF9, 4-1BB, CD137; ID Gen NCBI: 3604); superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, miembro 18 (TNFRSF18, CD357, GITR; ID Gen NCBI: 8784); helicasa similar a WRN RecQ (WRN; ID Gen NCBI: 7486); o la proteína dedo de zinc Helios (IKZF2; ID Gen NCBI: 22807).

### **Mecanismos de acción ilustrativos**

65 *Moduladores del Punto de Control Inmunitario*

**[0215]** En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), previstos en el presente documento, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con uno o más bloqueantes o inhibidores de proteínas o receptores de punto de control inmunitario inhibitorios y/o con uno o más estimuladores, activadores o agonistas de una o más proteínas o receptores de punto de control inmunitario estimuladores. El bloqueo o la inhibición de los puntos de control inmunitarios inhibitorios puede regular positivamente la activación de las células T o NK e impedir el escape inmunitario de las células cancerosas dentro del microentorno tumoral. La activación o estimulación de puntos de control inmunitarios estimuladores puede aumentar el efecto de los inhibidores de puntos de control inmunitarios en la terapéutica del cáncer. En algunas realizaciones, las proteínas o receptores de punto de control inmunitario regulan las respuestas de las células T (*p. ej.*, revisado en Xu, et al., *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110). En algunas realizaciones, las proteínas o receptores de punto de control inmunitario regulan las respuestas de las células NK (*p. ej.*, revisado en Davis, et al., *Semin Immunol.* (2017) 31:64-75 y Chiossone, et al., *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688). La inhibición de las células T reguladoras (Treg) o el agotamiento de las Treg puede aliviar su supresión de las respuestas inmunitarias antitumorales y tener efectos anticancerígenos (*p. ej.*, revisado en Plitas y Rudensky, *Annu. Rev. Cancer Biol.* (2020) 4:459-77; Tanaka y Sakaguchi, *Eur. J. Immunol.* (2019) 49:1140-1146).

**[0216]** Ejemplos de proteínas o receptores de punto de control inmunitario que pueden combinarse con un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen CD27 (ID Gen NCBI: 939); CD70 (ID Gen NCBI: 970); CD40 (ID Gen NCBI: 958); CD40LG (ID Gen NCBI: 959); CD47 (ID Gen NCBI: 961), SIRPA (ID Gen NCBI: 140885); CD48 (SLAMF2; ID Gen NCBI: 962); dominio 2 que contiene inmunoglobulina y transmembrana (TMIGD2, CD28H; ID Gen NCBI: 126259); CD84 (LY9B, SLAMF5; ID Gen NCBI: 8832); CD96 (ID Gen NCBI: 10225); CD160 (ID Gen NCBI: 11126); MS4A1 (CD20; ID Gen NCBI: 931); CD244 (SLAMF4; ID Gen NCBI: 51744); CD276 (B7H3; ID Gen NCBI: 80381); inhibidor 1 de la activación de células T que contiene dominio V-set (VTCN1, B7H4); receptor inmunorregulador V-set (VSIR, B7H5, VISTA; ID Gen NCBI: 64115); miembro 11 de la superfamilia de inmunoglobulinas (IGSF11, VSIG3; ID Gen NCBI: 152404); receptor de citotoxicidad de células asesinas naturales 3 ligando 1 (NCR3LG1, B7H6; ID Gen NCBI: 374383); proteína 2 de asociación HERV-H LTR (HHLA2, B7H7; ID Gen NCBI: 11148); coestimulador inducible de células T (ICOS, CD278; ID Gen NCBI: 29851); ligando coestimulador inducible de células T (ICOSLG, B7H2; ID Gen NCBI: 23308); miembro 4 de la superfamilia de receptores TNF (TNFRSF4, OX40; ID Gen NCBI: 7293); miembro 4 de la superfamilia de receptores TNF (TNFSF4, OX40L; ID Gen NCBI: 7292); TNFRSF8 (CD30; ID Gen NCBI: 943); TNFSF8 (CD30L; ID Gen NCBI: 944); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1; ID Gen NCBI: 8797); TNFRSF9 (CD137; ID Gen NCBI: 3604); TNFSF9 (CD137L; ID Gen NCBI: 8744); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2; ID Gen NCBI: 8795); TNFRSF10 (TRAIL; ID Gen NCBI: 8743); TNFRSF14 (HVEM, CD270; ID Gen NCBI: 8764); TNFSF14 (HVEML; ID Gen NCBI: 8740); CD272 (asociado a linfocitos B y T (BTLA); ID Gen NCBI: 151888); TNFRSF17 (BCMA, CD269; ID Gen NCBI: 608); TNFSF13B (BAFF; ID Gen NCBI: 10673); TNFRSF18 (GITR; ID Gen NCBI: 8784); TNFSF18 (GITRL; ID Gen NCBI: 8995); secuencia A relacionada con el polipéptido MHC de clase I (MICA; ID Gen NCBI: 100507436); secuencia B relacionada con el polipéptido del CMH de clase I (MICB; ID Gen NCBI: 4277); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1; ID Gen NCBI: 29126); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1; ID Gen NCBI: 5133); proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (CTLA4, CD152; ID Gen NCBI: 1493); CD80 (B7-1; ID Gen NCBI: 941); CD28 (ID Gen NCBI: 940); molécula 2 de adhesión celular nectina (NECTIN2, CD112; ID Gen NCBI: 5819); CD226 (DNAM-1; ID Gen NCBI: 10666); molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (PVR) (PVR, CD155; ID Gen NCBI: 5817); Dominio que contiene inmunoglobulina relacionada con PVR (PVRIG, CD112R; ID Gen NCBI: 79037); inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT; ID Gen NCBI: 201633); dominio 4 que contiene inmunoglobulina de células T y mucina (TIMD4; TIM4; ID Gen NCBI: 91937); receptor celular 2 del virus de la hepatitis A (HAVCR2, TIMD3, TIM3; ID Gen NCBI: 84868); galectina 9 (LGALS9; ID Gen NCBI: 3965); activador de linfocitos 3 (LAG3, CD223; ID Gen NCBI: 3902); molécula de activación linfocítica señalizadora miembro de la familia 1 (SLAMF1, SLAM, CD150; ID Gen NCBI: 6504); antígeno linfocitario 9 (LY9, CD229, SLAMF3; ID Gen NCBI: 4063); miembro 6 de la familia SLAM (SLAMF6, CD352; ID Gen NCBI: 114836); miembro 7 de la familia SLAM (SLAMF7, CD319; ID Gen NCBI: 57823); Proteína 1 de unión a UL16 (ULBP1; ID Gen NCBI: 80329); proteína de unión a UL16 2 (ULBP2; ID Gen NCBI: 80328); Proteína 3 de unión a UL16 (ULBP3; ID Gen NCBI: 79465); transcripción temprana del ácido retinoico 1E (RAET1E; ULBP4; ID Gen NCBI: 135250); transcripción temprana del ácido retinoico 1G (RAET1G; ULBP5; ID Gen NCBI: 353091); transcripción temprana del ácido retinoico 1L (RAET1L; ULBP6; ID Gen NCBI: 154064); receptor de células asesinas similar a la inmunoglobulina, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (CD158E1, KIR, CD158E1; ID Gen NCBI: 3811, *p. ej.*, lirilumab (IPH-2102, IPH-4102)); receptor C1 similar a la lectina de células asesinas (KLRC1, NKG2A, CD159A; ID Gen NCBI: 3821); receptor K1 similar a la lectina de células asesinas (KLRK1, NKG2D, CD314; ID Gen NCBI: 22914); receptor C2 similar a la lectina de células asesinas (KLRC2, CD159c, NKG2C; ID Gen NCBI: 3822); receptor C3 similar a la lectina de células asesinas (KLRC3, NKG2E; ID Gen NCBI: 3823); receptor C4 similar a la lectina de células asesinas (KLRC4, NKG2F; ID Gen NCBI: 8302); receptor de células asesinas similar a la inmunoglobulina, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR2DL1; ID Gen NCBI: 3802); receptor de células asesinas similar a la inmunoglobulina, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 2 (KIR2DL2; ID Gen NCBI: 3803); receptor de células asesinas similar a la inmunoglobulina, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3; ID Gen NCBI: 3804); receptor similar a la lectina de células asesinas D1 (KLRD1; ID Gen NCBI: 3824); receptor G1 similar a la lectina de células asesinas (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1; ID Gen NCBI: 10219); lectina 7 similar a la Ig de unión al ácido siálico (SIGLEC7; ID Gen NCBI: 27036); y lectina 9 similar a la Ig de unión a ácido siálico (SIGLEC9; ID Gen NCBI: 27180).

**[0217]** En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj),

(IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIff), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con uno o más bloqueantes o inhibidores de una o más proteínas o receptores de punto de control inmunitario inhibidores de células T. Las proteínas o receptores de punto de control inmunitario inhibitorios de células T ilustrativos incluyen CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); ligando 2 de muerte celular programada 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1); proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); inhibidor 1 de la activación de células T con dominio V-set (VTCN1, B7H4); receptor inmunorregulador V-set (VSIR, B7H5, VISTA); miembro 11 de la superfamilia de inmunoglobulinas (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEM); CD272 (asociado a linfocitos B y T (BTLA)); dominio de inmunoglobulinas relacionado con PVR (PVRIG, CD112R); inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT); activador de linfocitos 3 (LAG3, CD223); receptor celular 2 del virus de la hepatitis A (HAVCR2, TIMD3, TIM3); galectina 9 (LGALS9); receptor similar a la inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1); receptor similar a la inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR2DL1); receptor similar a la inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a la inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); y receptor similar a la inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1). En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se proporciona en el presente documento se administra con uno o más agonistas o activadores de una o más proteínas o receptores de punto de control inmunitario estimuladores de células T. Las proteínas o receptores de punto de control inmunitario estimuladores de células T ilustrativos incluyen, sin limitación, CD27, CD70; CD40, CD40LG; coestimulador inducible de células T (ICOS, CD278); ligando coestimulador inducible de células T (ICOSLG, B7H2); miembro 4 de la superfamilia de receptores TNF (TNFRSF4, OX40); miembro 4 de la superfamilia TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; molécula 2 de adhesión celular nectina (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4), molécula de adhesión celular del receptor de poliovirus (PVR) (PVR, CD155). Véase, *p. ej.*, Xu, et al., *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110.

**[0218]** En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (IIff), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIff), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con uno o más bloqueantes o inhibidores de una o más proteínas o receptores de punto de control inmunitario inhibidores de células NK. Las proteínas o receptores de punto de control inmunitario inhibitorios de células NK ilustrativos incluyen el receptor similar a la inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR, CD158E1); el receptor similar a la inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR2DL1); el receptor similar a la inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 2 (KIR2DL2); receptor similar a la inmunoglobulina de células asesinas, dos dominios Ig y cola citoplasmática larga 3 (KIR2DL3); receptor similar a la inmunoglobulina de células asesinas, tres dominios Ig y cola citoplasmática larga 1 (KIR3DL1); receptor similar a la lectina de células asesinas C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); el receptor D1 similar a la lectina de células asesinas (KLRD1, CD94), el receptor G1 similar a la lectina de células asesinas (KLRG1; CLEC15A, MAFA, 2F1); la lectina 7 similar a la Ig de unión al ácido siálico (SIGLEC7); y la lectina 9 similar a la Ig de unión al ácido siálico (SIGLEC9). En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo aquí proporcionado se administra con uno o más agonistas o activadores de una o más proteínas o receptores de punto de control inmunitario estimuladores de células NK. Las proteínas o receptores de punto de control inmunitario estimuladores de células NK ilustrativos incluyen CD16, CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4); receptor K1 similar a la lectina de células asesinas (KLRK1, NKG2D, CD314); miembro 7 de la familia SLAM (SLAMF7). Véase, *p. ej.*, Davis, et al., *Semin Immunol.* (2017) 31:64-75; Fang, et al., *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54; y Chiossone, et al., *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688.

**[0219]** En algunas realizaciones, el uno o más inhibidores de puntos de control inmunitarios comprenden un inhibidor proteínico (*p. ej.*, anticuerpo o fragmento del mismo, o anticuerpo mimético) de PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1), CTLA4 o TIGIT. En algunas realizaciones, uno o más inhibidores de puntos de control inmunitarios comprenden una pequeña molécula orgánica inhibidora de PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1), CTLA4 o TIGIT. En algunas realizaciones, el uno o más inhibidores del punto de control inmunitario comprenden un inhibidor proteínico (*p. ej.*, anticuerpo o fragmento del mismo, o anticuerpo mimético) de LAG3.

**[0220]** Ejemplos de inhibidores de CTLA4 que pueden coadministrarse incluyen ipilimumab, tremelimumab, BMS-986218, AGEN1181, zalifrelimab (AGEN1884), BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002 (biosimilar de ipilimumab), BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, HBM-4003, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002, así como los inhibidores multiespecíficos FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4) y AK-104 (CTLA4/PD-1).

**[0221]** Ejemplos de inhibidores de PD-L1 (CD274) o PD-1 (PDCD1) que pueden coadministrarse incluyen pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab, pidilizumab, AMP-224, MEDI0680 (AMP-514), spartalizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, BMS-936559, cosibelimab (CK-301), sasanlimab (PF-06801591), tislelizumab (BGB-A317), GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), AK-105, CS-1003, HLX-10, retifanlimab (MGA-012), BI-754091, balstilimab (AGEN-2034), AMG-404, toripalimab (JS-001), cetrelimab (JNJ-63723283), genolimzumab (CBT-501), LZM-009, prolgolimab (BCD-100), lodapolimab (LY-3300054), SHR-1201, camrelizumab (SHR-1210), Sym-021, budigalimab (ABBV-181), PD1-PIK, BAT-

1306, avelumab (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, dostarlimab (TSR-042), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155), envafohimab (KN-035), sintilimab (IBI-308), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015 (IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181, zimberelimab (AB122), spartalizumab (PDR-001), y compuestos divulgados en WO2018195321, WO2020014643, WO2019160882, o WO2018195321, así como inhibidores multiespecíficos FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1), RO-7247669 (PD-1/LAG-3), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), RG7769 (PD-1/TIM-3), TAK-252 (PD-1/OX40L), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), AK-104 (CTLA4/PD-1), FS-118 (LAG-3/PD-L1), FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), GEN-1046 (PD-L1/4-1BB), bintrafusp alfa (M7824; PD-L1/TGF $\beta$ -dominio CE), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM3/PDL1) e INBRX-105 (4-1BB/PDL1). En algunas realizaciones, el inhibidor de PD-L1 es un inhibidor de molécula pequeña, como CA-170, GS-4224, GS-4416 y lazertinib (GNS-1480; PD-L1/EGFR).

**[0222]** Ejemplos de inhibidores de TIGIT que pueden ser coadministrados incluyen tiragolumab (RG-6058), vibostolimab, domvanalimab (AB154), AB308, BMS-986207, AGEN-1307, COM-902, o etigilimab.

**[0223]** Ejemplos de inhibidores de LAG3 que pueden ser coadministrados incluyen leramilimab (LAG525).

**[0224]** La inhibición de la actividad de las células T reguladoras (Treg) o el agotamiento de las Treg puede aliviar su supresión de las respuestas inmunitarias antitumorales y tener efectos anticancerígenos. Véase, p. ej., Plitas y Rudensky, Annu. Rev. Cancer Biol. (2020) 4:459-77; Tanaka y Sakaguchi, Eur. J. Immunol. (2019) 49:1140-1146. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionado en el presente documento se administra con uno o más inhibidores de la actividad de Treg o un agente depletor de Treg. La inhibición o depleción de las Treg puede aumentar el efecto de los inhibidores de los puntos de control inmunitarios en la terapéutica del cáncer.

**[0225]** En algunas realizaciones, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo aquí proporcionado se administra con uno o más inhibidores de Treg. En algunas realizaciones, el inhibidor de Treg puede suprimir la migración de Tregs al microambiente tumoral. En algunas realizaciones, el inhibidor de Treg puede reducir la función inmunosupresora de las Treg. En algunas realizaciones, el inhibidor de Treg puede modular el fenotipo celular e inducir la producción de citoquinas proinflamatorias. Los inhibidores de Treg ejemplares incluyen, sin limitación, CCR4 (ID Gen NCBI: 1233) antagonistas y degradadores de proteínas de dedo de zinc de Ikaros (p. ej., Ikaros (IKZF1; ID Gen NCBI: 10320), Helios (IKZF2; ID Gen NCBI: 22807), Aiolos (IKZF3; ID Gen NCBI: 22806), y Eos (IKZF4; ID Gen NCBI: 64375).

**[0226]** Ejemplos de degradadores de Helios que pueden ser coadministrados incluyen sin limitación I-57 (Novartis) y compuestos divulgados en los documentos WO2019038717, WO2020012334, WO20200117759, y WO2021101919.

**[0227]** En algunas realizaciones, un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionado en el presente documento se administra con uno o más agentes agotadores de Treg. En algunas realizaciones, el agente depletor de Treg es un anticuerpo. En algunas realizaciones, el anticuerpo depletor de Treg tiene actividad citotóxica dependiente de anticuerpos (ADCC). En algunas realizaciones, el anticuerpo depletor de Treg está diseñado con Fc para poseer una actividad ADCC mejorada. En algunas realizaciones, el anticuerpo depletor de Treg es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC). Las dianas ilustrativas de los agentes depletores de Treg incluyen, sin limitación, CD25 (IL2RA; ID Gen NCBI: 3559), CTLA4 (CD152; ID Gen NCBI: 1493); GITR (TNFRSF18; ID Gen NCBI: 8784); 4-1BB (CD137; ID Gen NCBI: 3604), OX-40 (CD134; ID Gen NCBI: 7293), LAG3 (CD223; ID Gen NCBI: 3902), TIGIT (ID Gen NCBI: 201633), CCR4 (ID Gen NCBI: 1233), y CCR8 (ID Gen NCBI: 1237).

**[0228]** En algunas realizaciones, el inhibidor de Treg o agente depletor de Treg que puede coadministrarse comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une selectivamente a un receptor de superficie celular seleccionado del grupo que consiste en receptor de quimioquina 4 con motivo C-C (CCR4), receptor de quimioquina 7 con motivo C-C (CCR7), receptor de quimioquina 8 con motivo C-C (CCR8), receptor de quimioquina 4 con motivo C-X-C (CXCR4; CD184), TNFRSF4 (OX40), TNFRSF18 (GITR, CD357), TNFRSF9 (4-1BB, CD137), proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (CTLA4, CD152), muerte celular programada 1 (PDCD1, PD-1), Sialil Lewis x (CD15s), CD27, ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 1 (ENTPD1; CD39), receptor de proteína tirosina fosfatasa tipo C (PTPRC; CD45), molécula de adhesión celular neural 1 (NCAM1; CD56), selectina L (SELL; CD62L), subunidad alfa E de integrina (ITGAE; CD103), receptor de interleucina 7 (IL7R; CD127), ligando CD40 (CD40LG; CD154), receptor de folato alfa (FOLR1), receptor de folato beta (FOLR2), repetición rica en leucina que contiene 32 (LRRC32; GARP), dedo de zinc 2 de la familia IKAROS (IKZF2; HELIOS), coestimulador inducible de células T (ICOS; CD278), activador de linfocitos 3 (LAG3; CD223), factor de crecimiento transformante beta 1 (TGFB1), receptor celular 2 del virus de la hepatitis A (HAVCR2; CD366; TIM3), inmunorreceptor de células T con dominios Ig e ITIM (TIGIT), miembro 1B de la superfamilia de receptores TNF (CD120b; TNFR2), IL2RA (CD25) o una combinación de los mismos.

**[0229]** Ejemplos de anticuerpos anti-CCR8 depletors de Treg que pueden administrarse incluyen sin limitación JTX-1811 (GS-1811) (Jounce Therapeutics, Gilead Sciences), BMS-986340 (Bristol Meyers Squibb), S-531011 (Shionogi), FPA157 (Five Prime Therapeutics), SRF-114 (Surface Oncology), HBM1022 (Harbor BioMed), IO-1 (Oncurious), y anticuerpos divulgados en los documentos WO2021163064, WO2020138489, y WO2021152186.

[0230] Ejemplos de anticuerpos anti-CCR4 depletors de Treg que pueden administrarse incluyen mogamulizumab.

[0231] La inhibición, depleción o reprogramación de células mieloides no estimuladoras en el microambiente tumoral puede mejorar las respuestas inmunitarias contra el cáncer (véase, p. ej., Binnewies et al., Nat. Med. (2018) 24(5): 541-550; WO2016049641). Entre las dianas ilustrativas para la depleción o reprogramación de células mieloides no estimuladoras se incluyen los receptores desencadenantes expresados en células mieloides, TREM-1 (CD354, ID Gen NCBI: 54210) y TREM-2 (ID Gen NCBI: 54209). En algunas realizaciones, un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionado en el presente documento se administra con uno o más agentes reductores o reprogramadores de células mieloides, como un anticuerpo anti-TREM-1 (p. ej., PY159; anticuerpos divulgados en el documento WO2019032624) o un anticuerpo anti-TREM-2 (p. ej., PY314; anticuerpos divulgados en el documento WO2019118513).

#### Cúmulo de Diferenciación Agonistas o Activadores

[0232] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), o (Ic) aquí proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con agentes dirigidos a un marcador de clúster de diferenciación (CD). Algunos ejemplos de agentes dirigidos a marcadores de EC que pueden coadministrarse son, entre otros, A6, AD-II,24, neratinib, tucatinib (ONT 380), mobocertinib (TAK-788), tesevatinib, trastuzumab (HERCEPTIN®), trastuzumab biosimilarmar (HLX-02), margetuximab, BAT-8001, pertuzumab (Perjeta), pegfilgrastim, RG6264, zanidatamab (ZW25), cavatak, AIC-100, tagraxofusp (SL-401), vacuna peptídica de epítipo restringido HLA-A2402/HLA-A0201, dasatinib, imatinib, nilotinib, sorafenib, mesilato de lenvatinib, ofranergeno obadenovec, malato de cabozantinib, AL-8326, ZLJ-33, KBP-7018, malato de sunitinib, derivados del pazopanib, AGX-73, rebastinib, NMS-088, clorhidrato de lucitanib, midostaurina, cediranib, dovitinib, sitravatinib, tivozanib, masitinib, regorafenib, dimesilato de olverembatinib (HQP-1351), cabozantinib, ponatinib y L-malato de famitinib, CX-2029 (ABBV-2029), SCB-313, CA-170, COM-701, CDX-301, GS-3583, asunercept (APG-101), APO-010, y compuestos divulgados en WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386, WO199203459, WO199221766, WO2004080462, WO2005020921, WO2006009755, WO2007078034, WO2007092403, WO2007127317, WO2008005877, WO2012154480, WO2014100620, WO2014039714, WO2015134536, WO2017167182, WO2018112136, WO2018112140, WO2019155067, WO2020076105, PCT/US2019/063091, WO19173692, WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281, WO2018089628, WO2017096179, WO2018089628, WO2018195321, WO2020014643, WO2019160882, WO2018195321, WO200140307, WO2002092784, WO2007133811, WO2009046541, WO2010083253, WO2011076781, WO2013056352, WO2015138600, WO2016179399, WO2016205042, WO2017178653, WO2018026600, WO2018057669, WO2018107058, WO2018190719, WO2018210793, WO2019023347, WO2019042470, WO2019175218, WO2019183266, WO2020013170, WO2020068752, Cancer Discov. 2019 Jan 9(1):8; and Gariepy J., et al. 106th Annu Meet Am Assoc Immunologists (AAI) (9-13 de mayo, San Diego) 2019, Abst 71,5).

[0233] En algunas realizaciones, los agentes dirigidos a marcadores de CD que pueden coadministrarse incluyen inhibidores de moléculas pequeñas, como PBF-1662, BLZ-945, pemigatinib (INCB-054828), rogaratinib (BAY-1163877), AZD4547, roblitinib (FGF-401), dihidrocloruro de quizartinib, SX-682, AZD-5069, PLX-9486, avapritinib (BLU-285), ripretinib (DCC-2618), mesilato de imatinib, JSP-191, BLU-263, CD117-ADC, AZD3229, telatinib, vorolanib, GO-203-2C, AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425, CB-708, HM-30181A, motixafortida (BL-8040), LY2510924, burixafor (TG-0054), X4P-002, mavorixafor (X4P-001-IO), plerixafor, CTX-5861 y REGN-5678 (PSMA/CD28).

[0234] En algunas realizaciones, el agente dirigido al marcador de CD que puede coadministrarse incluye agonistas de moléculas pequeñas, como la subunidad gamma del receptor de interleucina 2, eltrombopag, rintatolimod, poli-ICLC (NSC-301463), Riboxxon, Apoxsim, RIBOXXIM®, MCT-465, MCT-475, G100, PEPA-10, eftozanermin alfa (ABBV-621), E-6887, motolimod, resiquimod, selgantolimod (GS-9688), VTX-1463, NKTR-262, AST-008, CMP-001, cobitolimod, tilsotolimod, litenimod, MGN-1601, BB-006, IMO-8400, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1079, lefitolimod (MGN-1703), CYT-003 y PUL-042.

[0235] En algunas realizaciones, el agente dirigido al marcador de EC que puede coadministrarse incluye anticuerpos, como tafasitamab (MOR208; MorphoSys AG), Inebilizumab (MEDI-551), obinutuzumab, IGN-002, biosimilar de rituximab (PF-05280586), varilumab (CDX-1127), AFM-13 (CD16/CD30), AMG330, otlertuzumab (TRU-016), isatuximab, felzartamab (MOR-202), TAK-079, TAK573, daratumumab (DARZALEX®), TTX-030, selicrelumab (RG7876), APX-005M, ABBV-428, ABBV-927, mitazalimab (JNJ-64457107), lenziluma, alemtuzuma, emactuzumab, AMG-820, FPA-008 (cabiralizumab), PRS-343 (CD-137/Her2), AFM-13 (CD16/CD30), belantamab mafodotin (GSK-2857916), AFM26 (BCMA/CD16A), simlukafusp alfa (RG7461), urelumab, utomilumab (PF-05082566), AGEN2373, ADG-106, BT-7480, PRS-343 (CD-137/HER2), FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP), ramucirumab, CDX-0158, CDX-0159 y FSI-174, relatlimab (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, fianlimab (REGN-3767), INCAGN2385, encelimab (TSR-033), atipotuzumab, Brevax (Mab-AR-20.5), MEDI-9447 (oleclumab), CPX-006, IPH-53, BMS-986179, NZV-930, CPI-006, PAT-SC1, liriumab (IPH-2102), lacutamab (IPH-4102), monalizumab, BAY-1834942, NEO-201 (CEACAM 5/6), yodo (131I) apamistamab (131I-BC8 (lomab-B)), MEDI0562 (tavolixizumab), GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, denosumab, BION-1301, MK-4166, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323, CTB-006, INBRX-109, GEN-1029, pepinemab (VX-15), vopratelimab (JTX-2011), GSK3359609, cobolimab (TSR-022), MBG-453, INCAGN-2390 y compuestos divulgados en WO 2017096179, WO2017096276, WO2017096189 y WO2018089628.

**[0236]** En algunas modalidades, el agente dirigido a marcador de CD que se puede administrar conjuntamente incluye tratamientos celulares, tales como CD19-ARTEMIS, TBI-1501, células CTL-119 huCART-19 T, I iso-cel, lisocabtagen maraleucel (JCAR-017), axicabtagen ciloleucel (KTE-C19, Yescarta®), axicabtagen ciloleucel (KTE-X19), US7741465, US6319494, UCART-19, tabeceleucel (EBV-CTL), T tisagenlecleucel-T (CTL019), células T que expresan CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt, terapia con células CAR T armada de CD19/4-1BBL, C-CAR-011, CIK-CAR.CD19, células T CD19CAR-28-zeta, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01, IM19 CAR-T, TC-110, terapia con células CAR T anti-CD19 (leucemia linfoblástica aguda de células B, Universidad Kebangsaan de Malasia), terapia con células CAR T anti-CD19 (leucemia linfoblástica aguda/linfoma no Hodgkin, University Hospital Heidelberg), terapia con células CAR T anti-CD19 (expresión IL-6 silenciada, cáncer, Shanghai Unicar-Therapy Bio-medicine Technology), MB-CART2019.1 (CD19/CD20), GC-197 (CD19/CD7), CLIC-1901, ET-019003, células anti-CD19-STAR-T, AVA-001, BCMA-CD19 cCAR (CD19/APRIL), ICG-134, ICG-132 (CD19/CD20), CTA-101, WZTL-002, células CAR T anti-CD19/anti-CD20 duales (leucemia linfocítica crónica/linfomas de células B), HY-001, ET-019002, YTB-323, GC-012 (CD19/APRIL), GC-022 (CD19/CD22), Tn/mem que expresan CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt, UCAR-011, ICTCAR-014, GC-007F, PTG-01, CC-97540, GC-007G, TC-310, GC-197, tisagenlecleucel-T, CART-19, tisagenlecleucel (CTL-019)), terapia con células CAR T anti-CD20 (linfoma no Hodgkin), MB-CART2019.1 (CD19/CD20), WZTL-002 células CAR T anti-CD19/anti-CD20 duales, ICG-132 (CD19/CD20), ACTR707 ATTCK-20, PBCAR-20A, LB-1905, CIK-CAR.CD33, CD33CART, terapia con células CAR T anti-BCMA/anti-CD38 dual, CART-ddBCMA, MB-102, IM-23, JEZ-567, UCART-123, terapia con células T con inactivación de genes dirigida PD-1 (cáncer esofágico/NSCLC), ICTCAR-052, Tn MUC-1 CAR-T, ICTCAR-053, terapia con células T con inactivación génica dirigida PD-1 (cáncer esofágico/NSCLC), AUTO-2, terapia con células T anti-BCMA CAR, Descartes-011, terapia con células CAR T anti-BCMA/anti-CD38, CART-ddBCMA, BCMA-CS1 cCAR, CYAD-01 (NKG2D LIGAND MODULATOR), KD-045, PD-L1 t-haNK, BCMA-CS1 cCAR, MEDI5083, anti-CD276 CART, y terapias descritas en WO2012079000 o WO2017049166.

#### *Inhibidores del Cúmulo de Diferenciación 47 (CD47)*

**[0237]** En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIla), (IIlb), (IIlc), (IIld), (IIle), (IIlf), (IVa), (IVa-1), o (IVa-2), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un inhibidor de CD47 (IAP, MER6, OA3; ID Gen NCBI: 961). Ejemplos de inhibidores de CD47 incluyen mAbs anti-CD47 (Vx-1004), mAbs anti-CD47 humanos (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, anticuerpo humanizado anti-CD47 o un agente bloqueante de CD47, NI-1701, NI-1801, RCT-1938, ALX148, SG-404, SRF-231 y TTI-621. Otros anticuerpos anti-CD47 ejemplares incluyen CC-90002, magrolimab (Hu5F9-G4), AO-176 (Vx-1004), letaplimab (IBI-188) (letaplimab), lempoparlimab (TJC-4), SHR-1603, HLX-24, LQ-001, IMC-002, ZL-1201, IMM-01, B6H12, GenSci-059, TAY-018, PT-240, 1F8-GMCSF, SY-102, KD-015, ALX-148, AK-117, TTI-621, TTI-622, o compuestos divulgados en WO199727873, WO199940940, WO2002092784, WO2005044857, WO2009046541, WO2010070047, WO2011143624, WO2012170250, WO2013109752, WO2013119714, WO2014087248, WO2015191861, WO2016022971, WO2016023040, WO2016024021, WO2016081423, WO2016109415, WO2016141328, WO2016188449, WO2017027422, WO2017049251, WO2017053423, WO2017121771, WO2017194634, WO2017196793, WO2017215585, WO2018075857, WO2018075960, WO2018089508, WO2018095428, WO2018137705, WO2018233575, WO2019027903, WO2019034895, WO2019042119, WO2019042285, WO2019042470, WO2019086573, WO2019108733, WO2019138367, WO2019144895, WO2019157843, WO2019179366, WO2019184912, WO2019185717, WO2019201236, WO2019238012, WO2019241732, WO2020019135, WO2020036977, WO2020043188 y WO2020009725. En algunas realizaciones, el inhibidor de CD47 es RRx-001, DSP-107, VT-1021, IMM-02, SGN-CD47M, o SIRPa-Fc-CD40L (SL-172154). En algunas realizaciones, el inhibidor de CD47 es magrolimab.

**[0238]** En algunas realizaciones, el inhibidor de CD47 es un anticuerpo biespecífico dirigido a CD47, como IBI-322 (CD47/PD-L1), IMM-0306 (CD47/CD20), TJ-L1C4 (CD47/PD-L1), HX-009 (CD47/PD-1), PMC-122 (CD47/PD-L1), PT-217, (CD47/DLL3), IMM-26011 (CD47/FLT3), IMM-0207 (CD47/VEGF), IMM-2902 (CD47/HER2), BH29xx (CD47/PD-L1), IMM-03 (CD47/CD20), IMM-2502 (CD47/PD-L1), HMBD-004B (CD47BCMA), HMBD-004A (CD47/CD33), TG-1801 (NI-1701), o NI-1801.

#### *Agentes dirigidos SIRPa*

**[0239]** En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIld), (IIle), (IIlf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un agente dirigido a SIRPa (ID Gen NCBI: 140885; UniProt P78324). Ejemplos de agentes dirigidos a SIRPa que pueden coadministrarse incluyen inhibidores de SIRPa, como AL-008, RRx-001 y CTX-5861, y anticuerpos anti-SIRPa, como FSI-189 (GS-0189), ES-004, BI-765063, ADU1805, CC-95251, Q-1801 (SIRPa/PD-L1). En los documentos WO200140307, WO2002092784, WO2007133811, WO2009046541, WO2010083253, WO2011076781, WO2013056352, WO2015138600, WO2016179399, WO2016205042, WO2017178653, WO2018026600, WO2018057669, WO2018107058, WO2018190719, WO2018210793, WO2019023347, WO2019042470, WO2019175218, WO2019183266, WO2020013170 y WO2020068752, se describen, por ejemplo, otros agentes dirigidos contra SIRPa.

#### *Agonistas de FLT3R*

5 [0240] En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIld), (IIle), (IIlf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un agonista de FLT3R. En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con un ligando FLT3. En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con una proteína de fusión FLT3L-Fc, *por ejemplo*, como se describe en WO2020263830. En algunas realizaciones, el compuesto aquí proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con GS-3583 o CDX-301. En algunas realizaciones, el compuesto aquí proporcionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra con GS-3583.

#### *Agonistas o Activadores Miembros de la Superfamilia de Receptores del TNF (TNFRSF)*

15 [0241] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIld), (IIle), (IIlf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un agonista de uno o más miembros de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF), *por ej.g.*, un agonista de uno o más de TNFRSF1A (ID Gen NCBI: 7132), TNFRSF1B (ID Gene NCBI: 7133), TNFRSF4 (OX40, CD134; ID Gene NCBI: 7293), TNFRSF5 (CD40; ID Gene NCBI: 958), TNFRSF6 (FAS, ID Gene NCBI: 355), TNFRSF7 (CD27, ID Gene NCBI: 939), TNFRSF8 (CD30, ID Gene NCBI: 943), TNFRSF9 (4-1BB, CD137, ID Gene NCBI: 3604), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1, ID Gene NCBI: 8797), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2, ID Gene NCBI: 8795), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3, ID Gene NCBI: 8794), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4, ID Gene NCBI: 8793), TNFRSF11A (CD265, RANK, ID Gene NCBI: 8792), TNFRSF11B (ID Gene NCBI: 4982), TNFRSF12A (CD266, ID Gene NCBI: 51330), TNFRSF13B (CD267, ID Gene NCBI: 23495), TNFRSF13C (CD268, ID Gene NCBI: 115650), TNFRSF16 (NGFR, CD271, ID Gene NCBI: 4804), TNFRSF17 (BCMA, CD269, ID Gene NCBI: 608), TNFRSF18 (GITR, CD357, ID Gene NCBI: 8784), TNFRSF19 (ID Gene NCBI: 55504), TNFRSF21 (CD358, DR6, ID Gene NCBI: 27242), y TNFRSF25 (DR3, ID Gene NCBI: 8718).

30 [0242] Ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF4 (OX40) que pueden coadministrarse incluyen MED16469, MED16383, tavolixizumab (MEDI0562), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, y los descritos en los documentos WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281 y WO2018089628.

35 [0243] Ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF5 (CD40) que pueden ser coadministrados incluyen RG7876, SEA-CD40, APX-005M, y ABBV-428.

[0244] En algunas realizaciones, se coadministra el anticuerpo anti-TNFRSF7 (CD27) varilumab (CDX-1127).

40 [0245] Ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF9 (4-1BB, CD137) que pueden ser coadministrados incluyen urelumab, utomilumab (PF-05082566), AGEN-2373, y ADG-106.

[0246] En algunas realizaciones, se coadministra el anticuerpo anti-TNFRSF17 (BCMA) GSK-2857916.

45 [0247] Ejemplos de anticuerpos anti-TNFRSF18 (GITR) que pueden coadministrarse incluyen MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323, y los descritos en WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189, y WO2018089628. En algunas realizaciones, se coadministra un anticuerpo, o fragmento del mismo, dirigido a TNFRSF4 (OX40) y TNFRSF18 (GITR). Tales anticuerpos se describen, *p. ej.*, en los documentos WO2017096179 y WO2018089628.

50 [0248] Los anticuerpos biespecíficos dirigidos a miembros de la familia TNFRSF que pueden coadministrarse incluyen PRS-343 (CD-137/HER2), AFM26 (BCMA/CD16A), AFM-13 (CD16/CD30), odronextamab (REGN-1979; CD20/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), INHIBRX-105 (4-1BB/PDL1), FAP-4-IBBL (4-1BB/FAP), plamotamab (XmAb-13676; CD3/CD20), RG-7828 (CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA) e IMM-0306 (CD47/CD20).

#### *Antagonistas del TGFβ*

60 [0249] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIld), (IIle), (IIlf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un antagonista de TGFβ. En algunas realizaciones, el antagonista del TGFβ es un anticuerpo específico del TGFβ. Los anticuerpos específicos de TGFβ pueden prepararse y caracterizarse utilizando métodos conocidos por los expertos en la materia, como los descritos en la publicación de solicitud internacional PCT n.º WO 2018/129329 y en la publicación de EE. UU. Patente de EE. UU. N.º 9,518,112. En algunas realizaciones, el antagonista de TGFβ se une a un péptido asociado a latencia (LAP) de TGFβ, *por ejemplo*, TGFβ 1-LAP. Los anticuerpos específicos de TGFβ 1-LAP pueden prepararse y caracterizarse utilizando métodos conocidos por los expertos en la materia, como los descritos en Patente de EE.UU. n.º 8.198.412 o Patente de EE. UU. N.º 10,017,567. En algunas realizaciones, el antagonista de TGFβ se une

a TGFβ (*p. ej.*, TGFβ 1) de una manera independiente del contexto (*p. ej.*, independiente de la presentación de TGF β en un tejido u órgano específico). En algunas realizaciones, el antagonista de TGFβ se une a TGFβ (*p. ej.*, TGFβ 1) de una manera dependiente del contexto. En algunas realizaciones, el antagonista de TGFβ bloquea la activación de TGFβ latente (*p. ej.*, TGFβ 1 latente) que se localiza en la matriz extracelular, por *ejemplo*, en el tejido conectivo del hígado. En algunas realizaciones, el antagonista de TGFβ bloquea la activación de TGFβ latente (*p. ej.*, TGFβ 1 latente) que se localiza en el timo, en un ganglio linfático o en un microambiente tumoral (*p. ej.*, en un paciente con cáncer de hígado). En algunas realizaciones, el antagonista de TGFβ bloquea la activación de TGFβ latente (*p. ej.*, TGFβ 1 latente) por la proteína de unión a TGFβ latente (LTBP). En algunas realizaciones, el antagonista de TGFβ bloquea la activación de TGFβ latente (*p. ej.*, TGFβ 1 latente) por la proteína predominante de repeticiones de glicoproteína A (GARP), como se describe, por *ejemplo*, en el documento U.S. Patente de EE. UU. N.º 10,000,572. En algunas realizaciones, el antagonista de TGFβ es ARGX-115. En algunas realizaciones, el antagonista de TGFβ es SK-181. En algunas realizaciones, el antagonista de TGFβ es un anticuerpo contra el péptido asociado a la latencia (LAP) que se une específicamente a un complejo LAP-TGFβ. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-LAP se une específicamente a complejos LAP-TGFβ en matriz extracelular (ECM), *p. ej.*, de tejido conectivo en el hígado. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-LAP se une específicamente a complejos LAP-TGFβ en las superficies de ciertos tipos de células inmunosupresoras, como células T reguladoras (Tregs), macrófagos asociados a tumores o células supresoras derivadas de mieloides, *por ejemplo*, en un microambiente tumoral. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-LAP es un anticuerpo TLS-01. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-LAP se une específicamente a complejos LAP-TGFβ en cualquier contexto. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-LAP es un anticuerpo TLS-02. En algunas realizaciones, el antagonista de TGFβ comprende un receptor de TGFβ. En algunas realizaciones, el antagonista de TGFβ es una proteína de fusión receptor-Fc de TGFβ. En algunas realizaciones, el antagonista de TGFβ es un anticuerpo que comprende un receptor de TGFβ. Los antagonistas de TGFβ que comprenden un receptor de TGFβ que pueden ser útiles en relación con las composiciones y métodos proporcionados en el presente documento se han descrito, *p. ej.*, en la Publicación Internacional PCT N.º. WO 2019/113123 A1 y WO 2019/113464 A1.

25

#### *Activadores biespecíficos de células T*

**[0250]** En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIld), (IIle), (IIlf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un activador de células T biespecífico (*p. ej.*, un activador de células T biespecífico), *g.*, sin Fc) o un anticuerpo biespecífico anti-CD3 (*p. ej.*, con Fc). Entre los anticuerpos bi-específicos anti-CD3 o BiTEs ilustrativos que pueden coadministrarse se incluyen duvortuxizumab (JNJ-64052781; CD19/CD3), AMG-211 (CEA/CD3), AMG-160 (PSMA/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3), PF-06671008 (Caderinas/CD3), APVO436 (CD123/CD3), flotetuzumab (CD123/CD3), odronextamab (REGN-1979; CD20/CD3), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), JNJ-0819 (hemo/CD3), JNJ-7564 (CD3/heme), AMG-757 (DLL3-CD3), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), AMG-427 (FLT3/CD3), AMG-562 (CD19/CD3), AMG-596 (EGFRvIII/CD3), AMG-673 (CD33/CD3), AMG-701 (BCMA/CD3), AMG-757 (DLL3/CD3), AMG-211 (CEA/CD3), blinatumomab (CD19/CD3), huGD2-BsAb (CD3/GD2), ERY974 (GPC3/CD3), GEMoab (CD3/PSCA), RG6026 (CD20/CD3), RG6194 (HER2/CD3), PF-06863135 (BCMA/CD3), SAR440234 (CD3/CDw123), JNJ-9383 (MGD-015), AMG-424 (CD38/CD3), tidutamab (XmAb-18087 (SSTR2/CD3)), JNJ-63709178 (CD123/CD3), MGD-007 (CD3/gpA33), MGD-009 (CD3B7H3), IMCgp100 (CD3/gp100), XmAb-14045 (CD123/CD3), XmAb-13676 (CD3/CD20), tidutamab (XmAb-18087; SSTR2/CD3), catumaxomab (CD3/EpCAM), REGN-4018 (MUC16/CD3), mosunetuzumab (RG-7828; CD20/CD3), CC-93269 (CD3/BCMA), REGN-5458 (CD3/BCMA), GRB-1302 (CD3/Erbb2), GRB-1342 (CD38/CD3), GEM-333 (CD3/CD33). Según proceda, las moléculas biespecíficas de unión anti-CD3 pueden tener o no un Fc. Los captadores de células T biespecíficos que pueden coadministrarse se dirigen a CD3 y a un antígeno asociado al tumor, como se describe en el presente documento, *p. ej.*, CD19 (*p. ej.*, blinatumomab); CD33 (*p. ej.*, AMG330); CEA (*p. ej.*, MEDI-565); receptor huérfano similar a la tirosina quinasa (ROR1) (Gohil, et al., *Oncoimmunology*. (2017) May 17;6(7):e1326437); PD-L1 (Horn, et al., *Oncotarget*. 2017); y EGFRvIII (Yang, et al., *Cancer Lett*. 2017 Sep10;403:224-230).

50

#### *Activadores Biespecíficos y Triespecíficos de Células Asesinas Naturales (NK)*

**[0251]** En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIld), (IIle), (IIlf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un activador de células NK bi-específico (BiKE) o un activador de células NK tri-específico (TriKE) (*p. ej.*, un activador de células NK bi-específico) (*p. ej.*, con Fc) o un anticuerpo biespecífico (*p. ej.*, con Fc) contra un receptor activador de células NK, *p. ej.*, CD16A, receptores de lectina de tipo C (CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/H y NKG2F), receptores de citotoxicidad natural (NKp30, NKp44 y NKp46), receptor de lectina de tipo C de células asesinas (NKp65, NKp80), receptor Fc FcγR (que media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos), receptores de la familia SLAM (*p. ej.*, 2B4, SLAMF6 y SLAMF7), receptores tipo inmunoglobulina de células asesinas (KIR) (KIR-2DS y KIR-3DS), DNAM-1 y CD137 (41BB). Algunos anticuerpos bi-específicos anti-CD16, BiKEs o TriKEs ilustrativos que pueden ser coadministrados incluyen AFM26 (BCMA/CD16A) y AFM-13 (CD16/CD30). Según proceda, las moléculas biespecíficas de unión anti-CD16 pueden tener o no un Fc. Los captadores de células NK biespecíficos ilustrativos que pueden coadministrarse se dirigen a CD16 y a uno o más antígenos asociados a tumores según se describe en el presente documento, incluidos, por *ejemplo*, CD19,

65

CD20, CD22, CD30, CD33, CD123, EGFR, EpCAM, gangliósido GD2, HER2/neu, HLA Clase II y FOLR1. Las BIKE y TriKE se describen, *p. ej.*, en Felices, et al., *Methods Mol Biol.* (2016) 1441:333-346; Fang, et al., *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54.

5 *Regulador de la apoptosis MCL1, miembro de la familia BCL2 (MCL1) Inhibidores*

10 **[0252]** En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIld), (IIle), (IIlf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), aquí proporcionados, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un inhibidor del regulador de la apoptosis MCL1, miembro de la familia BCL2 (MCL1, TM; EAT; MCL1L; MCL1S; Mcl-1; BCL2L3; MCL1-ES; bc12-L-3; mcl1/EAT; ID Gen NCBI: 4170). Ejemplos de inhibidores de MCL1 incluyen tapotoclax (AMG-176), AMG-397, S-64315, AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037, PRT-1419, GS-9716, y los descritos en WO2018183418, WO2016033486, y WO2017147410.

15 *Inhibidores de SHP2*

20 **[0253]** En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIld), (IIle), (IIlf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 11 (PTPN11; BPTP3, CFC, JMML, METCDS, NS1, PTP-1D, PTP2C, SH-PTP2, SH-PTP3, SHP2; ID Gen NCBI: 5781). Ejemplos de inhibidores de SHP2 incluyen TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, RMC-4630, y los descritos en WO2018172984 y WO2017211303.

25 *Inhibidores y degradadores de la quinasa progenitora hematopoyética 1 (HPK1)*

30 **[0254]** En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIld), (IIle), (IIlf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), aquí proporcionados, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógenos quinasa 1 (MAP4K1, HPK1; ID Gen NCBI: 11184). Entre los ejemplos de inhibidores de la quinasa progenitora hematopoyética 1 (HPK1) se incluyen, sin limitación, los descritos en WO2020092621, WO2018183956, WO2018183964, WO2018167147, WO2018049152, WO2020092528, WO2016205942, WO2016090300, WO2018049214, WO2018049200, WO2018049191, WO2018102366, WO2018049152 y WO2016090300.

35 *Inhibidores de la quinasa reguladora de la señal de la apoptosis (ASK)*

40 **[0255]** En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIld), (IIle), (IIlf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un inhibidor de ASK, *p. ej.*, la proteína quinasa quinasa activada por mitógenos 5 (MAP3K5; ASK1, MAPKKK5, MEKK5; ID Gen NCBI: 4217). Algunos ejemplos de inhibidores de ASK1 son los descritos en los documentos WO2011008709 (Gilead Sciences) y WO 2013112741 (Gilead Sciences).

45 *Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK)*

50 **[0256]** En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIld), (IIle), (IIlf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), aquí proporcionados, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, AGMX1, AT, ATK, BPK, IGHD3, IMD1, PSCTK1, XLA; ID Gen NCBI: 695). Algunos ejemplos de inhibidores de la BTK son (S)-6-amino-9-(1-(but-2-inóil)pirrolidin-3-il)-7-(4-fenoxifenil)-7H-purin-8(9H)-ona, acalabrutinib (ACP-196), zanubrutinib (BGB-3111), CB988, HM71224, ibrutinib, M-2951 (evobrutinib), M7583, tirabrutinib (ONO-4059), PRN-1008, spebrutinib (CC-292), TAK-020, vecabrutinib, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12, PCI-32765 y TAS-5315.

55 *Inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina (CDK)*

60 **[0257]** En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIld), (IIle), (IIlf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), aquí proporcionados, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina 1 (CDK1, CDC2; CDC28A; P34CDC2; ID Gen NCBI: 983); quinasa dependiente de ciclina 2 (CDK2, CDKN2; p33(CDK2); ID Gen NCBI: 1017); quinasa dependiente de ciclina 3 (CDK3; ID Gen NCBI: 1018); quinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4, CMM3; PSK-J3; ID Gen NCBI: 1019); quinasa dependiente de ciclina 6 (CDK6, MCPH12; PLSTIRE; ID Gen NCBI: 1021); quinasa dependiente de ciclina 7 (CDK7, CAK; CAK1; HCAK; MO15; STK1; CDKN7; p39MO15; ID Gen NCBI: 1022); o quinasa dependiente de ciclina 9 (CDK9, TAK; C-2k; CTK1; CDC2L4; PITALRE; ID Gen NCBI: 1025). Los inhibidores de CDK 1, 2, 3, 4, 6, 7 y/o 9, incluyen abemaciclib, alvocidib (HMR-1275, flavopiridol), AT-7519, dinaciclib, ibrance, FLX-925, LEE001, palbociclib, samuraciclib, ribociclib, rigosertib, selinexor, UCN-01, SY1365, CT-7001, SY-1365, G1T38, milciclib, trilaciclib, hidrato de simurosertib (TAK931) y TG-02.

*Inhibidores del receptor del dominio de la discoidina (DDR)*

5 **[0258]** En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIld), (IIle), (IIlf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se combina con un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor de dominio discoidina 1 (DDR1, CAK, CD167, DDR, EDDR1, HGK2, MCK10, NEP, NTRK4, PTK3, PTK3A, RTK6, TRKE; ID Gen NCBI: 780); y/o receptor tirosina quinasa de dominio discoidina 2 (DDR2, MIG20a, NTRKR3, TKT, TYRO10, WRCN; ID Gen NCBI: 4921). Algunos ejemplos de inhibidores de la DDR son el dasatinib y los descritos en los documentos WO2014/047624 (Gilead Sciences), US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical) y WO2013/034933 (Imperial Innovations).

*Conjugados de ligando de ligasa E3 dirigidos*

15 **[0259]** En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIld), (IIle), (IIlf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un conjugado E3 ligasa ligando dirigido. Tales conjugados tienen una fracción de unión a la proteína diana y una fracción de unión a E3 ligasa (*p. ej.*, un inhibidor de la proteína de la apoptosis (IAP) (*p. ej.*, XIAP, c-IAP1, c-IAP2, NII, -IAP, Bruce y superviviente), una fracción de unión a E3 ubiquitina ligasa, una fracción de unión a E3 ubiquitina ligasa de Von Hippel-Lindau (VHL), una fracción de unión a E3 ubiquitina ligasa de cereblón, una fracción de unión a E3 ubiquitina ligasa de homóloga doble minuto 2 de ratón (MDM2)), y pueden utilizarse para promover o aumentar la degradación de proteínas diana, *p. ej.*, un inhibidor de apoptosis *p. ej.*, a través de la vía de la ubiquitina. En algunas realizaciones, los conjugados de ligando E3 ligasa diana comprenden una fracción diana o de unión que se dirige o une a una proteína descrita en el presente documento, y un ligando E3 ligasa o fracción de unión. En algunas realizaciones, los conjugados de ligando de E3 ligasa diana comprenden una fracción diana o de unión que se dirige o une a una proteína seleccionada del protooncogén B de Cbl (CBLB; Cbl-b, Nbla00127, RNF56; ID Gen NCBI: 868); subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia (HIF1A; ID Gen NCBI: 3091). En algunas realizaciones, los conjugados de ligando de E3 ligasa diana comprenden un inhibidor de quinasa (*p. ej.*, un inhibidor de quinasa de molécula pequeña, *p. ej.*, de BTK y un ligando de E3 ligasa o una fracción de unión. Véase, *p. ej.*, WO2018098280. En algunas realizaciones, los conjugados de ligando E3 ligasa dirigido comprenden una fracción de unión dirigida o que se une a la quinasa-4 asociada al receptor de interleucina-1 (IL-1) (IRAK-4); fibrosarcoma de aceleración rápida (RAF, como c-RAF, A-RAF y/o B-RAF), c-Met/p38, o una proteína BRD; y un ligando E3 ligasa o fracción de unión. Véanse, *p. ej.*, WO2019099926, WO2018226542, WO2018119448, WO2018223909, WO2019079701. En los documentos WO2018237026, WO2019084026, WO2019084030, WO2019067733, WO2019043217, WO2019043208 y WO2018144649 se describen conjugados de ligando de E3 ligasa dirigidos adicionales que pueden administrarse.

*Inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC)*

40 **[0260]** En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIld), (IIle), (IIlf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un inhibidor de una histona desacetilasa, *p. ej.*, histona deacetilasa 9 (HDAC9, HD7, HD7b, HD9, HDAC, HDAC7, HDAC7B, HDAC9B, HDAC9FL, HDRP, MITR; Gene ID: 9734). Algunos ejemplos de inhibidores de HDAC son abexinostat, ACY-241, AR-42, BEBT-908, belinostat, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CUDC-907 (fimepinostat), entinostat, givinostat, mocetinostat, panobinostat, pracinostat, quisinostat (JNJ-26481585), resminostat, ricolinostat, SHP-141, ácido valproico (VAL-001), vorinostat, tinostamustina, remetinostat y entinostat.

*Inhibidores de la indolamina-pirrol-2,3-dioxigenasa (IDO1)*

50 **[0261]** En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIld), (IIle), (IIlf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un inhibidor de la indoleamina 2,3-dioxigenasa 1 (IDO1; ID Gen NCBI: 3620). Algunos ejemplos de inhibidores de IDO1 son BLV-0801, epacadostat, linrodostat (F-001287, BMS-986205), GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, indoximod, NKTR-218, vacuna basada en NLG-919, PF-06840003, derivados de piranoaftoquinona (SN-35837), resminostat, SBLK-200802, y shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455, y LY-3381916.

*Inhibidores de la quinasa Janus (JAK)*

60 **[0262]** En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIld), (IIle), (IIlf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), aquí proporcionados, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un inhibidor de la Janus quinasa 1 (JAK1, JAK1A, JAK1B, JTK3; ID Gen NCBI: 3716); Janus quinasa 2 (JAK2, JTK10, THCYT3; ID Gen NCBI: 3717); y/o Janus quinasa 3 (JAK3, JAK-3, JAK3, JAKL, L-JAK, LJAK; ID Gen NCBI: 3718). Algunos ejemplos de inhibidores de JAK

son AT9283, AZD1480, baricitinib, BMS-911543, fedratinib, filgotinib (GLPG0634), gandotinib (LY2784544), INCB039110 (itacitinib), lestaurtinib, momelotinib (CYT0387), maleato de ilginatinib (NS-018), pacritinib (SB1518), peficitinib (ASP015K), ruxolitinib, tofacitinib (antes tasocitinib), INCB052793 y XL019.

5 *Inhibidores de la proteína lisil oxidasa (LOXL)*

**[0263]** En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIId), (IIle), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un inhibidor de una proteína LOXL, *p. ej.*, LOXL1 (ID Gen NCBI: 4016), LOXL2 (ID Gen NCBI: 4017), LOXL3 (ID Gen NCBI: 84695), LOXL4 (ID Gen NCBI: 84171), y/o LOX (ID Gen NCBI: 4015). Ejemplos de inhibidores de LOXL2 incluyen los anticuerpos descritos en WO 2009017833 (Arresto Biosciences), WO 2009035791 (Arresto Biosciences), y WO 2011097513 (Gilead Biologics).

15 *Inhibidores de la metaloproteasa de la matriz (MMP)*

**[0264]** En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIId), (IIle), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un inhibidor de una metalopéptidasa de matriz (MMP), *p. ej.*, un inhibidor de MMP1 (ID Gen NCBI: 4312), MMP2 (ID Gen NCBI: 4313), MMP3 (ID Gen NCBI: 4314), MMP7 (ID Gen NCBI: 4316), MMP8 (ID Gen NCBI: 4317), MMP9 (ID Gen NCBI: 4318); MMP10 (ID Gen NCBI: 4319); MMP11 (ID Gen NCBI: 4320); MMP12 (ID Gen NCBI: 4321), MMP13 (ID Gen NCBI: 4322), MMP14 (ID Gen NCBI: 4323), MMP15 (ID Gen NCBI: 4324), MMP16 (ID Gen NCBI: 4325), MMP17 (ID Gen NCBI: 4326), MMP19 (ID Gen NCBI: 4327), MMP20 (ID Gen NCBI: 9313), MMP21 (ID Gen NCBI: 118856), MMP24 (ID Gen NCBI: 10893), MMP25 (ID Gen NCBI: 64386), MMP26 (ID Gen NCBI: 56547), MMP27 (ID Gen NCBI: 64066) y/o MMP28 (ID Gen NCBI: 79148). Algunos ejemplos de inhibidores de MMP9 son marimastat (BB-2516), cipemastat (Ro 32-3555), GS-5745 (andecaliximab) y los descritos en WO 2012027721 (Gilead Biologics).

30 *Inhibidores de la vía RAS y RAS*

**[0265]** En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIId), (IIle), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un inhibidor del protooncogén KRAS, GTPasa (KRAS; *también conocido como*, NS; NS3; CFC2; RALD; K-Ras; KRAS1; KRAS2; RASK2; KI-RAS; C-K-RAS; K-RAS2A; K-RAS2B; K-RAS4A; K-RAS4B; c-Ki-ras2; ID Gen NCBI: 3845); protooncogén NRAS, GTPasa (NRAS; *también conocido como* NS6; CMNS; NCMS; ALPS4; N-ras; NRAS1; ID Gen NCBI: 4893); o proto-oncogén HRAS, GTPasa (HRAS; *también conocido como* CTLO; KRAS; HAMSU; HRAS1; KRAS2; RASH1; RASK2; Ki-Ras; p21ras; C-H-RAS; c-K-ras; H-RASIDX; c-Ki-ras; C-BAS/HAS; C-HA-RAS1; ID Gen NCBI: 3265). Los inhibidores de Ras pueden inhibir Ras a nivel polinucleotídico (*p. ej.*, inhibidor transcripcional) o polipeptídico (*p. ej.*, inhibidor de la enzima GTPasa). En algunas realizaciones, los inhibidores se dirigen a una o más proteínas de la vía Ras, por *ejemplo*, inhiben una o más de EGFR, Ras, Raf (A-Raf, B-Raf, C-Raf), MEK (MEK1, MEK2), ERK, PI3K, AKT y mTOR. Los inhibidores ilustrativos de K-Ras que pueden administrarse incluyen sotorasib (AMG-510), COTI-219, ARS-3248, WDB-178, BI-3406, BI-1701963, SML-8-73-1 (G12C), adagrasib (MRTX-849), ARS-1620 (G12C), SML-8-73-1 (G12C), compuesto 3144 (G12D), Kobe0065/2602 (Ras GTP), RT11, MRTX-849 (G12C) y péptidos inhibidores selectivos de K-Ras(G12D), incluidos KRpep-2y KRpep-2d. Entre los inhibidores ilustrativos del ARNm de KRAS se incluyen el adaptador anti-KRAS U1, AZD-4785, siG12D-LODER™ y los exosomas siG12D. Algunos inhibidores de MEK ilustrativos que pueden administrarse son binimetinib, cobimetinib, PD-0325901, pimasertib, RG-7304, selumetinib, trametinib y los descritos a continuación y en el presente documento. Los inhibidores ilustrativos del dímero Raf que pueden administrarse incluyen BGB-283, HM-95573, LXH-254, LY-3009120, RG7304 y TAK-580. Algunos inhibidores de ERK ilustrativos que pueden administrarse son LTT-462, LY-3214996, MK-8353, ravoxertinib y ulixertinib. Entre los inhibidores ilustrativos de la Ras GTPasa que pueden administrarse se incluye el rigosertib. Algunos inhibidores de PI3K ilustrativos que pueden administrarse son idelalisib (Zydelig®), alpelisib, buparlisib, pictilisib, inavolisib (RG6114), ASN-003. Entre los inhibidores de AKT que pueden administrarse se encuentran capivasertib y GSK2141795. Entre los inhibidores ilustrativos de PI3K/mTOR que pueden administrarse figuran dactolisib, omipalisib, voxalisib, gedatolisib, GSK2141795, GSK-2126458, inavolisib (RG6114), sapanisertib, ME-344, sirolimus (formulación nanoamorfa oral, cáncer), racemetirosina (TYME-88 (mTOR/citocromo P450 3A4)), temsirolimus (TORISEL®, CCI-779), CC-115, onatasertib (CC-223), SF-1126 y PQR-309 (bimiralisib). En algunas realizaciones, los cánceres impulsados por Ras (*p. ej.*, NSCLC) que tienen mutaciones CDKN2A pueden ser inhibidos por la coadministración del inhibidor MEK selumetinib y el inhibidor CDK4/6 palbociclib. Véase, por *ejemplo*, Zhou, et al., Cancer Lett. 2017. Además, K-RAS y N-RAS mutante pueden reducirse mediante el inhibidor irreversible de ERBB1/2/4 neratinib. Véase, por *ejemplo*, Booth, et al., Cancer Biol Ther. 2018. Feb 1;19(2):132-137.

65 *Inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógenos (MEK)*

**[0266]** En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIId), (IIle), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa),

proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógenos 7 (MAP2K7, JNKK2, MAPKK7, MEK, MEK 7, MKK7, PRKMK7, SAPKK-4, SAPKK4; ID Gen NCBI: 5609). Algunos ejemplos de inhibidores de MEK son antroquinonol, binimetinib, cobimetinib (GDC-0973, XL-518), MT-144, selumetinib (AZD6244), sorafenib, trametinib (GSK1120212), uprosertib + trametinib, PD-0325901, pimasertib, LTT462, AS703988, CC-90003 y refametinib.

#### *Inhibidores de la Fosfatidilinositol 3-Quinasa (PI3K)*

**[0267]** En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un inhibidor de una subunidad catalítica de la fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa, *p. ej.*, subunidad catalítica alfa de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PIK3CA, CLAPO, CLOVE, CWS5, MCAP, MCM, MCMTC, PI3K, PI3K-alfa, p110-alfa; ID Gen NCBI: 5290); fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa subunidad catalítica beta (PIK3CB, P110BETA, PI3K, PI3KBETA, PIK3C1; ID Gen NCBI: 5291); subunidad catalítica gamma de la fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato-3-quinasa (PIK3CG, PI3CG, PI3K, PI3Kgamma, PIK3, p110gamma, p120-PI3K; Gene ID: 5494); y/o fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa subunidad catalítica delta (PIK3CD, APDS, IMD14, P110DELTA, PI3K, p110D, ID Gen NCBI: 5293). En algunas realizaciones, el inhibidor de PI3K es un inhibidor pan-PI3K. Algunos ejemplos de inhibidores de PI3K son ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, buparlisib (BKM120), BYL719 (alpelisib), CH5132799, copanlisib (BAY 80-6946), duvelisib, GDC-0032, GDC-0077, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, idelalisib (Zydelig®), INCB50465, IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, rigosertib, RP5090, RP6530, SRX3177, taselisib, TG100115, TGR-1202 (umbralisib), TGX221, WX-037, X-339, X-414, XI,147 (SAR245408), XI,499, XI,756, wortmannin, ZSTK474, y los compuestos descritos en WO2005113556 (ICOS), WO 2013/052699 (Gilead Calistoga), WO2013116562 (Gilead Calistoga), WO2014100765 (Gilead Calistoga), WO2014100767 (Gilead Calistoga) y WO2014201409 (Gilead Sciences).

#### *Inhibidores de la tirosina quinasa del bazo (SYK)*

**[0268]** En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), aquí proporcionados, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un inhibidor de la tirosina quinasa asociada al bazo (SYK, p72-Syk, ID Gen NCBI: 6850). Algunos ejemplos de inhibidores de SYK son 6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-morfolinofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina, BAY-61-3606, cerdulatinib (PRT-062607), entospletinib, fostamatinib (R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, tamarinib (R406), gusacitinib (ASN-002), y los descritos en US8450321 (Gilead Connecticut) y US20150175616.

#### *Agonistas de los receptores tipo Toll (TLR)*

**[0269]** En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un agonista de un receptor tipo Toll (TLR), *p. ej.*, un agonista de TLR1 (ID Gene NCBI: 7096), TLR2 (ID Gene NCBI: 7097), TLR3 (ID Gene NCBI: 7098), TLR4 (ID Gene NCBI: 7099), TLR5 (ID Gene NCBI: 7100), TLR6 (ID Gene NCBI: 10333), TLR7 (ID Gene NCBI: 51284), TLR8 (ID Gene NCBI: 51311), TLR9 (ID Gene NCBI: 54106), y/o TLR10 (ID Gene NCBI: 81793). Algunos ejemplos de agonistas de TLR7 que pueden coadministrarse son DS-0509, GS-9620 (vesatolimod), análogos de vesatolimod, LHC-165, TMX-101 (imiquimod), GSK-2245035, resiquimod, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, BDB-001, DSP-0509, y los compuestos divulgados en US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences), y US20090047249 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014056953 (Janssen), WO2014076221 (Janssen), WO2014128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventrix Pharma), US20110092485 (Ventrix Pharma), US20110118235 (Ventrix Pharma), US20120082658 (Ventrix Pharma), US20120219615 (Ventrix Pharma), US20140066432 (Ventrix Pharma), US20140088085 (Ventrix Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics) y US20130251673 (Novira Therapeutics). Un agonista de TLR7/TLR8 que puede coadministrarse es NKTR-262. Algunos ejemplos de agonistas de TLR8 que pueden coadministrarse incluyen E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, motolimod, resiquimod, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052, y los compuestos divulgados en US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), documento WO2014/056953 (Janssen), documento WO2014/076221 (Janssen), documento WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), documento WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventrix Pharma), US20110092485 (Ventrix Pharma), US20110118235 (Ventrix Pharma), US20120082658 (Ventrix Pharma), US20120219615 (Ventrix Pharma), US20140066432 (Ventrix Pharma), US20140088085 (Ventrix Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics) y US20130251673 (Novira Therapeutics). Algunos ejemplos de agonistas de TLR9 que pueden coadministrarse incluyen AST-008, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, litemimod, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, agatolimod, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, leftolimod (MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10 y PUL-042. Algunos ejemplos de moduladores de TLR3 son rintatolimod, poli-ICLC, RIBOXXON®, Apoxsim, RIBOXXIM®, IPH-

33, MCT-465, MCT-475 y ND-1. 1.

*Inhibidores de la tirosina quinasa (TKI)*

5 **[0270]** En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa),  
 10 proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI). Los TKI pueden dirigirse a los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y a los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Ejemplos de TKI incluyen sin limitación afatinib, ARQ-087 (derazantinib), asp5878, AZD3759, AZD4547, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, dacomitinib, dasatinib, dovitinib, E-6201, erdafitinib, erlotinib, gefitinib, gilteritinib (ASP-2215), FP-1039, HM61713, icotinib, imatinib, KX2-391 (Src), lapatinib, lestaurtinib, lenvatinib, midostaurina, nintedanib, ODM-203, osimertinib (AZD-9291), ponatinib, poziotinib, quizartinib, radotinib, rociletinib, sulfatinib (HMPL-012), sunitinib, famitinib L-malato, (MAC-4), tivoanib, TH-4000, y MEDI-575 (anticuerpo anti-PDGFR). Algunos agentes diana del EGFR ejemplares son neratinib, tucatinib (ONT-380), tesevatinib, mobocertinib (TAK-788), DZD-9008, varlitinib, abivertinib (ACEA-0010), EGF816 (nazartinib), olmutinib (BI-1482694), osimertinib (AZD-9291), AMG-596 (EGFRvIII/CD3), lifirafenib (BGB-283), vectibix, lazertinib (<sup>LECLAZA®</sup>), y compuestos divulgados en Booth, et al., Cancer Biol Ther. 2018. Los anticuerpos dirigidos contra el EGFR incluyen, sin limitación, modotuximab, cetuximab sarotalocan (RM-1929), seribantumab, necitumumab, depatuzizumab mafodotin (ABT-414), tomzotuximab, depatuzizumab (ABT-806) y cetuximab.

*Agentes Quimioterapéuticos*

25 **[0271]** En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un agente quimioterapéutico o un agente antineoplásico.

30 **[0272]** Como se usa aquí, el término "agente quimioterapéutico" o "quimioterapéutico" (o "quimioterapia" en el caso de tratamiento con un agente quimioterapéutico) se entiende que abarca cualquier compuesto químico no proteico (p. ej., no peptídico) útil en el tratamiento del cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN®); alquilsulfonatos, tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas, tales como benzodepa, carbocuoona, meturedpa y uredepa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen alretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiófosforamida y trimemilolomelamina; acetogeninas, p. ej., bullatacina y bullatacinona; una camptotecina, que incluye topotecán de análogo sintético; briostatina, callistatina; CC-1065, que incluye sus análogos sintéticos de adozelesina, carzelesina y bizelesina; criptoficinas, particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8; dolastatina; duocarmicina, que incluye los análogos sintéticos KW-2189 y CBI-TMI; eleuterobina; 5-azacitidina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiostatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucil, clornafazina, ciclofosfamida, glufosfamida, evofosfamida, bendamustina, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalano, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida y mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, foremustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos enediinos (p. ej., caliqueamicina, especialmente, caliqueamicina gamma II y caliqueamicina phil1), dinemicina que incluye dinemina A, bifosfonatos tales como clodronato, una esperamicina, cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos antibióticos enediinos de cromoproteína relacionados, aclacinomicinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carrinomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina (que incluye morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y deoxidoxorrubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina y zorrubicina; antimetabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como demopterinina, metotrexato, pteropterina y trimetrexato; análogos de purina tales como cladribina, pentostatina, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina y tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina y floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano y testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano y trilostano; reforzadores de ácido fólico tales como ácido frolínico; agentes radioterapéuticos tales como radio-223; tricotecenos, especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina; taxoides tales como paclitaxel (TAXOL®), abraxano, docetaxel (TAXOTERE®), cabazitaxel, BIND-014, tasetaxel; sabizabulina (Veru-111); análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino, nanoplatino NC-6004; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; hestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elformtina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglucido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinano; leucovorina; lonidamina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; fluoropirimidina; ácido folínico; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; polisacárido-K (PSK); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; trabectedina, triaziquona; 2,2',2"-triclorotriemetilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinosida ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; clorambucilo; gemcitabina (GEMZAR®); 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitroxantrona; vancristina; vinorelbina (NAVELBINE®);

novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeoloda; ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DFMO); retinoides tales como ácido retinoico; capecitabina; NUC-1031; FOLFOX (ácido folínico, 5-fluorouracilo, oxaliplatino); FOLFIRI (ácido folínico, 5-fluorouracilo, irinotecán); FOLFOXIRI (ácido folínico, 5-fluorouracilo, oxaliplatino, irinotecán), FOLFIRINOX (ácido folínico, 5-fluorouracilo, irinotecán, oxaliplatino) y sales, ácidos farmacéuticamente aceptables o derivados de cualquiera de los anteriores. Dichos agentes pueden conjugarse con un anticuerpo o cualquier agente diana descrito en el presente documento para crear un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) o un conjugado de fármaco diana.

#### *Agentes antihormonales*

**[0273]** También se incluyen en la definición de "agente quimioterapéutico" los agentes antihormonales como los antiestrógenos y los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), los inhibidores de la enzima aromatasa, los antiandrógenos y las sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre los tumores.

**[0274]** Ejemplos de antiestrógenos y SERMs incluyen tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX™), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y toremifeno (FARESTON®).

**[0275]** Los inhibidores de la enzima aromatasa regulan la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales. Algunos ejemplos son los 4(5)-imidazoles, la aminoglutetimida, el acetato de megesterol (MEGACE®), el exemestano, el formestano, el fadrozol, el vorozol (RIVISOR®), el letrozol (FEMARA®) y el anastrozol (ARIMIDEX®).

**[0276]** Ejemplos de antiandrógenos incluyen apalutamida, abiraterona, enzalutamida, flutamida, galeterona, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, goserelina, ODM-201, APC-100, ODM-204, enobosarm (GTX-024), darolutamida e IONIS-AR-2.5Rx (antisentido).

**[0277]** Un ejemplo de antagonista del receptor de progesterona incluye la onapristona. Otros agentes dirigidos a la progesterona son TRI-CYCLEN LO (noretindrona + etinilestradiol), norgestimato + etinilestradiol (Tri-Cyclen) y levonorgestrel.

#### *Agentes antiangiogénicos*

**[0278]** En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un agente antiangiogénico. Los agentes antiangiogénicos que pueden administrarse incluyen el ácido retinoico y sus derivados, 2-metoxiestradiol, ANGIOSTATIN®, ENDOSTATIN®, regorafenib, necuparanib, suramina, escualamina, inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1, inhibidor tisular de la metaloproteinasa-2, inhibidor del activador del plasminógeno-1, inhibidor del activador del plasminógeno-2, inhibidor derivado del cartílago, paclitaxel (nab-paclitaxel), factor plaquetario 4, sulfato de protamina (clupeína), derivados sulfatados de quitina (preparados a partir de caparazones de cangrejo reina), complejo polisacárido peptidoglicano sulfatado (sp-pg), estaurosporina, moduladores del metabolismo de la matriz, incluidos análogos de la prolina como el ácido 2-azetidina-3,4-carboxílico (LACA), cishidroxi prolina, d,1-4,4-dehidroprolina, tiaprolina,  $\alpha,\alpha'$ -dipiridil, beta-aminopropionitrilo fumarato, 5-propil-4-(2-piridinil)-2(3h)-oxazolona, metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, 3 macroglobulina-suero, inhibidor de la metaloproteinasa-3 de pollo (ChIMP-1), quimostatina, beta-ciclodextrina tetradecasulfato, eponemycin, fumagillin, tiomalato sódico de oro, d-penicilamina, beta-2-anticolagenasa-suero, alfa-2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit disódico, ácido n-4-carboxifenil-94-cloroantronílico disódico o "CCA", talidomida, esteroide angiostático, carboxi aminoimidazol, inhibidores de metaloproteinasas como BB-94, inhibidores de S100A9 como tasquinimod. Otros agentes antiangiogénicos incluyen anticuerpos, preferiblemente anticuerpos monoclonales contra estos factores de crecimiento angiogénicos: beta-FGF, alfa-FGF, FGF-5, isoformas de VEGF, VEGF-C, HGF/SF y Ang-1/Ang-2. Algunos ejemplos de anticuerpos anti-VEGFA que pueden administrarse son bevacizumab, vanucizumab, faricimab, dilpacimab (ABT-165; DLL4/VEGF) o navicixizumab (OMP-305B83; DLL4/VEGF).

#### *Agentes antifibróticos*

**[0279]** En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un agente antifibrótico. Los agentes antifibróticos que pueden administrarse incluyen compuestos como el beta-aminopropionitrilo (BAPN), así como los compuestos descritos en el documento US4965288 relativo a los inhibidores de la lisil oxidasa y su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con el depósito anormal de colágeno y el documento US4997854 relativo a los compuestos que inhiben la LOX para el tratamiento de diversos estados fibróticos patológicos. Otros inhibidores ejemplares se describen en los documentos US4943593, relativo a compuestos como 2-isobutil-3-fluoro-, cloro- o bromo-alilamina, US5021456, US5059714, US5120764, US5182297, US5252608, relativo a 2-(1-naftiloximamil)-3-fluoroalilamina, y US 20040248871.

5 **[0280]** Los agentes antifibróticos ejemplares también incluyen las aminas primarias que reaccionan con el grupo carbonilo del sitio activo de las lisiloxidasas, y más particularmente aquellas que producen, después de unirse con el carbonilo, un producto estabilizado por resonancia, tales como las siguientes aminas primarias emilenemamina, hidrazina, fenilhidrazina y sus derivados; semicarbazida y derivados de la urea; aminonitrilos como BAPN o 2-nitroetilamina; haloaminas insaturadas o saturadas como 2-bromo-etilamina, 2-cloroetilamina, 2-trifluoroetilamina, 3-bromopropilamina y p-halobenzilaminas; y selenohomocisteína lactona.

10 **[0281]** Otros agentes antifibróticos son agentes quelantes de cobre que penetran o no penetran en las células. Los compuestos ejemplares incluyen inhibidores indirectos que bloquean los derivados aldehídicos originados por la desaminación oxidativa de los residuos lisil e hidroxilisil por las lisil oxidasas. Algunos ejemplos son las tiolaminas, en particular la D-penicilamina, y sus análogos como el ácido 2-amino-5-mercapto-5-metilhexanoico, el ácido D-2-amino-3-metil-3-((2-acetamidoetil)ditio)butanoico, ácido p-2-amino-3-metil-3-((2-aminoetil)ditio)butanoico, sulfurato de sodio-4-((p-1-dimetil-2-amino-2-carboxietil)ditio)butano, sulfanato de 2-acetamidoetil-2-acetamidoetanotiol y trihidrato de sodio-4-mercaptobutanosulfato.

15 *Agentes antiinflamatorios*

20 **[0282]** En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIId), (IIle), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un agente antiinflamatorio. Ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen, sin limitación, inhibidores de uno o más de arginasa (ARG1 (ID Gen NCBI: 383), ARG2 (ID Gene NCBI: 384)), anhidrasa carbónica (CA1 (ID Gene NCBI: 759), CA2 (ID Gene NCBI: 760), CA3 (ID Gene NCBI: 761), CA4 (ID Gene NCBI: 762), CA5A (ID Gene NCBI: 763), CA5B (ID Gene NCBI: 11238), CA6 (ID Gene NCBI: 765), CA7 (ID Gene NCBI: 766), CA8 (ID Gene NCBI: 767), CA9 (ID Gene NCBI: 768), CA10 (ID Gene NCBI: 56934), CA11 (ID Gene NCBI: 770), CA12 (ID Gene NCBI: 771), CA13 (ID Gene NCBI: 377677), CA14 (ID Gene NCBI: 23632)), prostaglandina-endoperóxido sintasa 1 (PTGS1, COX-1; ID Gene NCBI: 5742), prostaglandina-endoperóxido sintasa 2 (PTGS2, COX-2; ID Gene NCBI: 5743), fosfolipasa A2 secretada, prostaglandina E sintasa (PTGES, PGES; Gene ID: 9536), araquidonato 5-lipoxigenasa (ALOX5, 5-LOX; ID Gene NCBI: 240), epóxido hidrolasa soluble 2 (EPHX2, SEH; ID Gen NCBI: 2053) y/o la proteína quinasa activada por mitógenos quinasa 8 (MAP3K8, TPL2; ID Gen NCBI: 1326). En algunas realizaciones, el inhibidor es un inhibidor dual, por *ejemplo*, un inhibidor dual de COX-2/COX-1, COX-2/SEH, COX-2/CA, COX-2/5-LOX.

30 **[0283]** Ejemplos de inhibidores de la prostaglandina-endoperóxido sintasa 1 (PTGS1, COX-1; ID Gen NCBI: 5742) que pueden coadministrarse incluyen mofezolac, GLY-230 y TRK-700.

35 **[0284]** Ejemplos de inhibidores de la prostaglandina-endoperóxido sintasa 2 (PTGS2, COX-2; ID Gen NCBI: 5743) que pueden coadministrarse incluyen diclofenaco, meloxicam, parecoxib, etoricoxib, AP-101, celecoxib, AXS-06, diclofenaco potásico, DRGT-46, AAT-076, meisuoshuli, lumiracoxib, meloxicam, valdecoxib, zaltoprofeno, nimesulida, anitrazafeno, apricoxib, cimicoxib, deracoxib, flumizol, firocoxib, mavacoxib, NS-398, pamicogrel, parecoxib, robenacoxib, rofecoxib, rutcarpina, tilmacoxib y zaltoprofeno. Ejemplos de inhibidores duales COX1/COX2 que pueden coadministrarse incluyen HP-5000, lornoxicam, ketorolaco trometamina, bromfenaco sódico, ATB-346, HP-5000. Algunos ejemplos de inhibidores duales de la COX-2/anhidrasa carbónica (AC) que pueden administrarse conjuntamente son el polmacoxib y el imrecoxib.

40 **[0285]** Ejemplos de inhibidores de la fosfolipasa A2 secretada, prostaglandina E sintasa (PTGES, PGES; Gene ID: 9536) que pueden coadministrarse incluyen LY3023703, GRC 27864, y los compuestos descritos en el documento WO2015158204, documento WO2013024898, documento WO2006063466, documento WO2007059610, documento WO2007124589, documento WO2010100249, documento WO2010034796, documento WO2010034797, documento WO2012022793, documento WO2012076673, documento WO2012076672, documento WO2010034798, documento WO2010034799, documento WO2012022792, documento WO2009103778, documento WO2011048004, documento WO2012087771, documento WO2012161965, documento WO2013118071, documento WO2013072825, documento WO2014167444, documento WO2009138376, documento WO2011023812, documento WO2012110860, documento WO2013153535, documento WO2009130242, documento WO2009146696, documento WO2013186692, documento WO2015059618, documento WO2016069376, documento WO2016069374, documento WO2009117985, documento WO2009064250, documento WO2009064251, documento WO2009082347, documento WO2009117987 y WO2008071173. Además, se ha descubierto que la metformina reprime el eje COX2/PGE2/STAT3 y puede administrarse conjuntamente. Véase, por *ejemplo*, Tong, et al., Cancer Lett. (2017) 389:23-32; and Liu, et al., Oncotarget. (2016) 7(19):28235-46.

45 **[0286]** Ejemplos de inhibidores de la anhidrasa carbónica (*p. ej.*, uno o más de CA1 (ID Gen NCBI: 759), CA2 (ID Gene NCBI: 760), CA3 (ID Gene NCBI: 761), CA4 (ID Gene NCBI: 762), CA5A (ID Gene NCBI: 763), CA5B (ID Gene NCBI: 11238), CA6 (ID Gene NCBI: 765), CA7 (ID Gene NCBI: 766), CA8 (ID Gene NCBI: 767), CA9 (ID Gene NCBI: 768), CA10 (ID Gene NCBI: 56934), CA11 (ID Gene NCBI: 770), CA12 (ID Gene NCBI: 771), CA13 (ID Gene NCBI: 377677), CA14 (ID Gene NCBI: 23632)) que pueden coadministrarse incluyen acetazolamida, metazolamida, dorzolamida, zonisamida, brinzolamida y diclorfenamida. Un inhibidor dual de la COX-2/CA1/CA2 que puede administrarse conjuntamente es el CG100649.

**[0287]** Ejemplos de inhibidores de araquidonato 5-lipoxigenasa (ALOX5, 5-LOX; ID Gen NCBI: 240) que pueden coadministrarse incluyen meclofenamato sódico, zileutón.

5 **[0288]** Ejemplos de inhibidores de la epóxido hidrolasa soluble 2 (EPHX2, SEH; ID Gen NCBI: 2053) que pueden coadministrarse incluyen los compuestos descritos en el documento WO2015148954. Entre los inhibidores duales de la COX-2/SEH que pueden coadministrarse se encuentran los compuestos descritos en el documento WO2012082647. Inhibidores duales de la SEH y de la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH; ID Gen NCBI: 2166) que pueden coadministrarse incluyen los compuestos descritos en el documento WO2017160861.

10 **[0289]** Ejemplos de inhibidores de la proteína quinasa quinasa activada por mitógenos 8 (MAP3K8, loci de progresión tumoral-2, TPL2; ID Gen NCBI: 1326) que pueden coadministrarse incluyen GS-4875, GS-5290, BHM-078 y los descritos en WO2006124944, WO2006124692, WO2014064215, WO2018005435, Teli, et al., J Enzyme Inhib Med Chem. (2012) 27(4):558-70; Gangwall, et al., Curr Top Med Chem. (2013) 13(9):1015-35; Wu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2009) 19(13):3485-8; Kaila, et al., Bioorg Med Chem. (2007) 15(19):6425-42; and Hu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2011) 21(16):4758-61.

#### *Agentes de oxigenación tumoral*

20 **[0290]** En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIId), (IIle), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un agente que promueve o aumenta la oxigenación o reoxigenación tumoral, o previene o reduce la hipoxia tumoral. Los agentes ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen, *p. ej.*, inhibidores del factor-1 alfa inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ), como PT-2977, PT-2385; inhibidores del VEGF, como bevasizumab, IMC-3C5, GNR-011, tanibirumab, LYN-00101, ABT-165; y/o una proteína transportadora de oxígeno (*p. ej.*, una proteína hemo de unión al óxido nítrico y/o al oxígeno (HNOX)), como las proteínas OMX-302 y HNOX descritas en los documentos WO2007137767, WO2007139791, WO2014107171 y WO2016149562.

#### *Agentes inmunoterapéuticos*

30 **[0291]** En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIId), (IIle), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con un agente inmunoterapéutico. En algunas realizaciones, el agente inmunoterapéutico es un anticuerpo. Los agentes inmunoterapéuticos ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen abagovomab, AB308, ABP-980, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, altumomab, amatuximab, anatumomab, arcitumomab, atezolizumab, bavixumab, bectumomab, bevacizumab, bivatuzumab, blinatumomab, brentuximab, camidanlumab, cantuzumab, catumaxomab, CC49, cetuximab, citatuzumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumumab, dacetuzumab, dalotuzumab, daratumumab, detumomab, dinutuximab, domvanalimab, drozitumab, duligotumab, dusigitumab, ecromeximab, elotuzumab, emibetuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, farletuzumab, ficlatuzumab, figitumumab, flavotumab, futuximab, ganitumab, gemtuzumab, girentuximab, glembatumumab, ibritumomab, igovomab, imgatuzumab, indatuximab, inotuzumab, intetumumab, ipilimumab (YERVOY®, MDX-010, BMS-734016 y MDX-101), iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lorvotuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, minretumomab, mitumomab, mogamulizumab, moxetumomab, naptumomab, narnatumab, necitumumab, nimotuzumab, nofetumomab, OBI-833, obinutuzumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, onartuzumab, oportuzumab, oregovomab, panitumumab, parsatuzumab, pasudotox, patritumab, pentumomab, pertuzumab, pintumomab, pritumumab, racotumomab, radretumab, ramucirumab (Cyramza®), rilotumumab, rituximab, robatumumab, samalizumab, satumomab, sibrotuzumab, siltuximab, solitumab, simtuzumab, tacatuzumab, taplitumomab, tenatumomab, teprotumumab, tigatuzumab, tositumomab, trastuzumab, tucotuzumab, ubilituximab, veltuzumab, vorsetuzumab, votumumab, zalutumumab, zimberelimab y 3F8. El rituximab puede utilizarse para el tratamiento de cánceres indolentes de células B, como el linfoma de la zona marginal, el WM, la CLL y el linfoma linfocítico pequeño. La combinación de rituximab y agentes quimioterápicos es especialmente eficaz.

55 **[0292]** Los anticuerpos terapéuticos ejemplificados pueden marcarse adicionalmente o combinarse con una partícula radioisotópica como indio-111, itrio-90 (90Y-clivatuzumab) o yodo-131.

60 **[0293]** En algunas realizaciones, el agente inmunoterapéutico que puede coadministrarse es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC). Los ADC ilustrativos que pueden coadministrarse incluyen, sin limitación, anticuerpos conjugados con fármacos, fragmentos de los mismos o miméticos de anticuerpos dirigidos a las proteínas o antígenos enumerados anteriormente y en el presente documento. Algunos ejemplos de ADC que pueden coadministrarse son gemtuzumab, brentuximab, belantamab (*p. ej.*, belantamab mafodotin), camidanlumab (*p. ej.*, camidanlumab tesirine), trastuzumab (*p. ej.*, trastuzumab deruxtecan; trasuzumab emtansine), inotuzumab, glembatumumab, anetumab, mirvetuximab (*p. ej.*, mirvetuximab soravtansine), depatuzumab, vadastuximab, labetuzumab, ladiratuzumab (*p. ej.*, ladiratuzumab vedotin), loncastuximab (*p. ej.*, loncastuximab tesirina), sacituzumab (*p. ej.*, sacituzumab govitecan), datopotamab (*p. ej.*, datopotamab deruxtecan; DS-1062; Dato-DXd), patritumab (*p. ej.*, patritumab deruxtecan), lifastuzumab, indusatumab, polatuzumab (*p. ej.*, polatuzumab vedotin), pinatumumab, coltuximab, upifitamab (*p. ej.*, upifitamab rilsodotin), indatuximab,

milatuzumab, rovalpituzumab (*p. ej.*, rovalpituzumab tesirine), enfortumab (*p. ej.*, enfortumab vedotin), tisotumab (*p. ej.*, tisotumab vedotin), tusamitamab (*p. ej.*, tusamitamab ravtansine), disitamab (*p. ej.*, disitamab vedotin), telisotuzumab vedotin (ABBV-399), AGS-16C3F, ASG-22ME, AGS67E, AMG172, AMG575, BAY1129980, BAY1187982, BAY94-9343, GSK2857916, Humax-TF-ADC, IMG289, IMG151, IMG529, IMG632, IMG853, IMG936, LOP628, PCA062, MDX-1203 (BMS936561), MEDI-547, PF-06263507, PF-06647020, PF-06647263, PF-06664178, RG7450, RG7458, RG7598, SAR566658, SGN-CD19A, SGN-CD33A, SGN-CD70A, SGN-LIV1A, SYD985, DS-7300, XMT-1660, IMMU-130 e IMMU-140. Los ADC que pueden administrarse se describen, por *ejemplo*, en Lambert, et al., *Adv Ther* (2017) 34:1015-1035 y en de Goeij, *Current Opinion in Immunology* (2016) 40:14-23.

10 **[0294]** Agentes terapéuticos ilustrativos (*p. ej.*, agentes anticancerígenos o antineoplásicos) que pueden conjugarse con los anticuerpos conjugados con fármacos, fragmentos de los mismos, o miméticos de anticuerpos incluyen sin limitación monometil auristatina E (MMAE), monometil auristatina F (MMAF), una calicheamicina, ansamitocina, maytansina o un análogo de la misma (*por ejemplo*, mertansina/emtansina (DM1), ravtansina/soravtansina (DM4)), una antracilina (*p. ej.*, doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina), un agente de reticulación del ADN con pirrolobenzodiazepinas (PBD) SC-DR002 (D6.5), duocarmicina, un inhibidor de los microtúbulos (ITM) (*p. ej.*, un taxano, un alcaloide de vinca, una epothilona), una pirrolobenzodiazepina (PBD) o dímero de la misma, una duocarmicina (A, B1, B2, C1, C2, D, SA, CC-1065), y otros agentes anticancerígenos o antineoplásicos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el agente terapéutico conjugado con el anticuerpo conjugado con fármaco es un inhibidor de la topoisomerasa I (*p. ej.*, un análogo de la camptotecina, como el irinotecán o su metabolito activo SN38). En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos (*p. ej.*, agentes anticancerígenos o antineoplásicos) que pueden conjugarse con los anticuerpos conjugados con fármacos, fragmentos de los mismos o miméticos de anticuerpos incluyen un inhibidor del punto de control inmunitario. En algunas realizaciones, el inhibidor de puntos de control inmunitarios conjugado es una molécula pequeña conjugada inhibidora de CD274 (PDL1, PD-L1), muerte celular programada 1 (PDCD1, PD1, PD-1) o CTLA4. En algunas realizaciones, el inhibidor de molécula pequeña de CD274 o PDCD1 se selecciona del grupo que consiste en GS-4224, GS-4416, INCB086550 y MAX10181. En algunas realizaciones, la pequeña molécula conjugada inhibidora de CTLA4 comprende BPI-002.

30 **[0295]** En algunas realizaciones los ADCs que pueden ser administrados incluyen un anticuerpo dirigido al transductor de señal de calcio asociado a tumor 2 (TROP-2; TACSTD2; EGP-1; ID Gen NCBI: 4070). Los anticuerpos anti-TROP-2 ilustrativos incluyen, entre otros, TROP2-XPAT (Amunix), BAT-8003 (Bio-Thera Solutions), TROP-2-IR700 (Chiome Bioscience), datopotamab deruxtecan (Daiichi Sankyo, AstraZeneca), GQ-1003 (Genequantum Healthcare, Samsung BioLogics), DAC-002 (Hangzhou DAC Biotech, Shanghai Junshi Biosciences), sacituzumab govitecan (Gilead Sciences), E1-3s (Immunomedics/Gilead, IBC Pharmaceuticals), TROP2-TRACTr (Janux Therapeutics), LIV-2008 (LivTech/Chiome, Yakult Honsha, Shanghai Henlius BioTech), LIV-2008b (LivTech/Chiome), anti-TROP-2a (Oncoxx), anti-TROP-2b (Oncoxx), OXG-64 (Oncoxx), OXS-55 (Oncoxx), anticuerpo humanizado anti-Trop2-SN38 conjugado (Shanghai Escugen Biotechnology, TOT Biopharma), anticuerpo anti-Trop2-CLB-SN-38 conjugado (Shanghai Fudan-Zhangjiang Biopharmaceutical), SKB-264 (Sichuan Kelun Pharmaceutical/Klus Pharma), TROP2-Ab8 (Abmart), Trop2-IgG (Universidad Médica de Nanjing (NMU)), 90Y-DTPA-AF650 (Primer Hospital de la Universidad de Pekín), hRS7-CM (SynAffix), 89Zr-DFO-AF650 (Universidad de Wisconsin-Madison), anticuerpo anti-Trop2 (Mediterranea Theranostic, LegoChem Biosciences), KD-065 (Nanjing KAEDI Biotech), y los descritos en WO2020016662 (Abmart), WO2020249063 (Bio-Thera Solutions), US20190048095 (Bio-Thera Solutions), WO2013077458 (LivTech/Chiome), EP20110783675 (Chiome), WO2015098099 (Daiichi Sankyo), WO2017002776 (Daiichi Sankyo), WO2020130125 (Daiichi Sankyo), WO2020240467 (Daiichi Sankyo), US2021093730 (Daiichi Sankyo), US9850312 (Daiichi Sankyo), CN112321715 (Biosion), US2006193865 (Immunomedics/Gilead), WO2011068845 (Immunomedics/Gilead), US2016296633 (Immunomedics/Gilead), US2017021017 (Immunomedics/Gilead), US2017209594 (Immunomedics/Gilead), US2017274093 (Immunomedics/Gilead), US2018110772 (Immunomedics/Gilead), US2018185351 (Immunomedics/Gilead), US2018271992 (Immunomedics/Gilead), WO2018217227 (Immunomedics/Gilead), US2019248917 (Immunomedics/Gilead), CN111534585 (Immunomedics/Gilead), US2021093730 (Immunomedics/Gilead), US2021069343 (Immunomedics/Gilead), US8435539 (Immunomedics/Gilead), US8435529 (Immunomedics/Gilead), US9492566 (Immunomedics/Gilead), WO2003074566 (Gilead), WO2020257648 (Gilead), US2013039861 (Gilead), WO2014163684 (Gilead), US9427464 (LivTech/Chiome), US10501555 (Abruzzo Theranostic/Oncoxx), WO2018036428 (Sichuan Kelun Pharma), WO2013068946 (Pfizer), WO2007095749 (Roche) y WO2020094670 (SynAffix). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-Trop-2 se selecciona entre hRS7, Trop-2-XPAT y BAT-8003. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-Trop-2 es hRS7. En algunas realizaciones, hRS7 es como se describe en Pat. de EE. UU. N.º 7,238,785; 7,517,964 y 8,084,583. En algunas realizaciones, el conjugado anticuerpo-fármaco comprende un anticuerpo anti-Trop-2 y un agente anticancerígeno unidos por un enlazador. En algunas realizaciones, el enlazador incluye los enlazadores divulgados en USPN 7,999,083. En algunas realizaciones, el enlazador es CL2A. En algunas realizaciones, la fracción farmacológica del conjugado anticuerpo-fármaco es un agente quimioterapéutico. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico se selecciona entre doxorubicina (DOX), epirubicina, morfolinodoxorrubicina (morfolino-DOX), cianomorfolino-doxorrubicina (cianomorfolinoDOX), 2-pirrolino-doxorrubicina (2-PDOX), CPT, 10-hidroxi-camptotecina, SN-38, topotecán, lurtotecán, 9-aminocamptotecina, 9-nitrocantotecina, taxanos, geldanamicina, ansamicinas y epotilonas. En algunas realizaciones, la fracción quimioterapéutica es SN-38. En algunas realizaciones, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en el presente documento se administran con sacituzumab govitecan.

65 **[0296]** En algunas realizaciones, los ADC que pueden administrarse incluyen un anticuerpo dirigido a la molécula de

5 adhesión celular 1 relacionada con el antígeno carcinoembrionario (CEACAM1; CD66a; ID Gen NCBI: 634). En algunas realizaciones, el anticuerpo CEACAM1 es hMN-14 (p. ej., como se describe en WO1996011013). En algunas realizaciones, el CEACAM1-ADC es como se describe en el documento WO2010093395 (anti-CEACAM-1-CL2A-SN38). En algunas realizaciones, el anticuerpo y/o la proteína de fusión proporcionados en el presente documento se administran con el CEACAM1-ADC IMMU-130.

10 **[0297]** En algunas realizaciones, los ADC que pueden coadministrarse incluyen un anticuerpo dirigido al receptor de superficie celular MHC clase II codificado por el complejo antígeno leucocitario humano (HLA-DR). En algunas realizaciones, el anticuerpo HLA-DR es hL243 (p. ej., como se describe en WO2006094192). En algunas realizaciones, el HLA-DR-ADC es el descrito en WO2010093395 (anti-HLA-DR-CL2A-SN38). En algunas realizaciones, el anticuerpo y/o la proteína de fusión aquí proporcionados se administran con la IMMU-140 HLA-DR-ADC.

#### *Terapia Génica y Terapia Celular del Cáncer*

15 **[0298]** En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIId), (IIle), (IIIf), (IIVa), (IIVa-1), (IIVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con una terapia génica y celular contra el cáncer. La terapia génica y la terapia celular del cáncer incluyen la inserción de un gen normal en las células cancerosas para sustituir a un gen mutado o alterado; la modificación genética para silenciar un gen mutado; enfoques genéticos para destruir directamente las células cancerosas; incluida la infusión de células inmunitarias diseñadas para sustituir a la mayor parte del sistema inmunitario del propio paciente con el fin de potenciar la respuesta inmunitaria frente a las células cancerosas, o activar el propio sistema inmunitario del paciente (células T o linfocitos asesinos) para destruir las células cancerosas, o encontrar y destruir las células cancerosas; enfoques genéticos para modificar la actividad celular con el fin de alterar aún más la respuesta inmunitaria endógena frente al cáncer.

#### *Terapias celulares*

25 **[0299]** En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIla), (IIla-1), (IIla-2), (IIla-3), (IIlb), (IIlc), (IIId), (IIle), (IIIf), (IIVa), (IIVa-1), (IIVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con una o más terapias celulares. Las terapias celulares ilustrativas incluyen sin limitación la coadministración de una o más de una población de células asesinas naturales (NK), células NK-T, células T, células asesinas inducidas por citocinas (CIK), células macrófagas (MAC), linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) y/o células dendríticas (DC). En algunas realizaciones, la terapia celular implica una terapia de células T, por ejemplo, la coadministración de una población de células T TCR alfa/beta, células TCR gamma/delta, células T reguladoras (Treg) y/o células T TRuC™. En algunas realizaciones, la terapia celular conlleva una terapia de células NK, por ejemplo, la coadministración de células NK-92. Según proceda, una terapia celular puede conllevar la coadministración de células autólogas, singénicas o alogénicas al sujeto.

30 **[0300]** En algunas realizaciones, la terapia celular implica la coadministración de células que comprenden receptores antigénicos quiméricos (CAR). En tales terapias, una población de células efectoras inmunitarias diseñadas para expresar un CAR, en el que el CAR comprende un dominio de unión a antígeno tumoral. En las terapias con células T, los receptores de células T (TCR) se diseñan para dirigirse a péptidos derivados de tumores que se presentan en la superficie de las células tumorales.

35 **[0301]** Con respecto a la estructura de un CAR, en algunas realizaciones, el CAR comprende un dominio de unión a antígeno, un dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular. En algunas realizaciones, el dominio intracelular comprende un dominio de señalización primario, un dominio costimulador, o ambos, un dominio de señalización primario y un dominio costimulador. En algunas realizaciones, el dominio de señalización primario comprende un dominio de señalización funcional de una o más proteínas seleccionadas del grupo que consiste en CD3 zeta, CD3 gamma, CD3 delta, CD3 épsilon, FcR gamma común (FCERIG), FcR beta (Fc Epsilon RIb), CD79a, CD79b, Fc gamma RIa, DAP10 y DAP12.

40 **[0302]** En algunas realizaciones, el dominio coestimulador comprende un dominio funcional de una o más proteínas seleccionadas del grupo que consiste en CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, antígeno-1 asociado a función linfocitaria (LFA-6), B7, H3-CD83, un ligando que se une específicamente con SLAMF7, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), NKp80, CD160 (KLRFI), CD19, CD4, CD8alpha, CD8alfa, IL2R, IL2R beta, IL7R gamma, ITGA4 alfa, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, CD49f, VLA-6, CD103, ITGAD, ITGAE, CD1A, ITGAL, CD1A (ID Gen NCBI: 909), CD1B (ID Gen NCBI: 910), CD1C (ID Gen NCBI: 911), CD1D (ID Gen NCBI: 912), CD1E (ID Gen NCBI: 913), ITGAM, ITGAX, ITGB1, CD29, ITGB2 (CD18, LFA-1), ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Lyl08), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 y NKG2D.

45 **[0303]** En algunas realizaciones, el dominio transmembrana comprende un dominio transmembrana de una proteína seleccionada del grupo que consiste en la cadena alfa, beta o zeta del receptor de células T, CD28, CD3 épsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2,

CD27, LFA-6 (CD278 la, 1BB), ICOS (CD137), 4-CD40(SLAMF7), GATR, NKp80, BAFFR, HVEM (LIGHTR), KLRF1, CD160 (CD19), IL2R, IL2R, IL7R beta, ITGA1 gamma, VLA1 u, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, CD49f, CD1A, VLA-1, CD1B, ITGAD, CD1C Id, ITGAE, CD1D, ITGAL, CD1E la, LFA-3, ITGAM, CD103 lb, ITGAX, ITGB1 lc, CD29, ITGB2, CD18, ITGB7, LFA-1, TNFR2, DNAM1, CD226 (SLAMF4), CD244 (2B4, CD84), CD96, CEACAM1 (Tactile), Ly9, CRTAM, CD229 (CD160), BY55 (PSGL1), CD100, SEMA4D (SLAMF6), Lyl08 (NTB-A, SLAMF1), SLAM (CD150, SLAMF8, IPO-3), BLAME (CD162), SELPLG (NKp44), LTBR, PAG/Cbp, NKp30, NKp46, NKG2D, NKG2C y NKG2C.

**[0304]** En algunas realizaciones, el dominio de unión a antígeno del TCR o CAR o el agente inmunoterapéutico descrito en el presente documento (*p. ej.*, anticuerpo mono específico o multiespecífico o fragmento de unión a antígeno del mismo o anticuerpo mimético) se une a un antígeno asociado a tumor (TAA). En algunas realizaciones, el antígeno asociado al tumor se selecciona del grupo que consiste en: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (también denominado como subconjunto 1 de CD2, CRACC, SLAMF7, CD319 y 19A24); molécula 1 similar a lectina tipo C (CLL-1 o CLECLI); CD33; receptor del factor de crecimiento epidérmico, variante III (EGFRvIII); gangliósido G2 (GD2); gangliósido GD3 ( $\alpha$ NeuSAc(2-8) $\alpha$ NeuSAc(2-3) $\beta$ DGalp(1-4) $\beta$ DGlc(1-1)Cer); gangliósido GM3 ( $\alpha$ NeuSAc(2-3) $\beta$ DGalp(1-4) $\beta$ DGlc(1-1)Cer); miembro 17 de la superfamilia de receptores del TNF (TNFRSF17, BCMA); antígeno Tn ((Tn Ag) o (GalNAcu-Ser/Thr)); antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA); receptor 1 huérfano similar al receptor tirosina quinasa (RORI); glicoproteína asociada al tumor 72 (TAG72); CD38; CD44v6; antígeno carcinoembrionario (CEA); molécula de adhesión de células epiteliales (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); subunidad alfa-2 del receptor de interleucina-13 (IL-13Ra2 o CD213A2); mesotelina; receptor alfa de interleucina 11 (IL-11Ra); antígeno de células madre de próstata (PSCA, por sus siglas en inglés); proteasa serina 21 (Testisin o PRSS21); receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR2); antígeno Lewis(Y); CD24; receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-beta); antígeno embrionario específico de etapa-4 (SSEA-4); CD20; delta tipo 3 (DLL3); receptor alfa de folato; receptor de proteína tirosina quinasa, ERBB2 (Her2/neu); mucina 1, asociada a la superficie celular (MUC1); receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); molécula de adhesión celular neural (NCAM, por sus siglas en inglés); prostasa; fosfatasa de ácido prostático (PAP, por sus siglas en inglés); factor de elongación 2 mutado (ELF2M, por sus siglas en inglés); efrina B2; proteína de activación de fibroblastos alfa (FAP, por sus siglas en inglés); receptor del factor 1 de crecimiento similar a la insulina (receptor de IGF-I), anhidrasa carbónica IX (CAIX); subunidad del proteasoma (prosoma, macropain), tipo beta, 9 (LMP2); glicoproteína 100 (gp100); proteína de fusión de oncogén que consiste en la región de agrupamiento del punto de ruptura (BCR, por sus siglas en inglés) y homólogo 1 del oncogén viral de leucemia murina Abelson (Abl) (bcr-abl); tirosinasa; receptor 2 de efrina tipo A (EphA2); fucosilo GM1; molécula de adhesión de sialil Lewis (sLe); transglutaminasa 5 (TGS5, por sus siglas en inglés); antígeno de alto peso molecular asociado al melanoma (HMWMAA, por sus siglas en inglés); gangliósido de o-acetil-GD2 (OAcGD2); receptor beta de folato; marcador endotelial tumoral 1 (TEM1/CD248); marcador endotelial tumoral 7-relacionado (TEM7R, por sus siglas en inglés); antígeno seis epitelial transmembrana de la próstata I (STEAP1, por sus siglas en inglés); claudina 6 (CLDN6); receptor de la hormona estimuladora de la tiroides (TSHR, por sus siglas en inglés); miembro D del grupo 5 clase C del receptor acoplado a la proteína G (GPRCSD, con sus siglas en inglés); marco de lectura abierto 61 de cromosoma X (CXORF61); CD97; CD179a; quinasa de linfoma anaplásico (ALK, por sus siglas en inglés); ácido polisialílico; placenta específica 1 (PLAC1); porción de hexasacárido de glicoceramida globoH (GloboH); antígeno de diferenciación de la glándula mamaria (NY-BR-1); uroplaquina 2 (UPK2); receptor celular 1 de virus de la hepatitis A (HAVCR1); adrenoceptor beta 3 (ADRB3); panexina 3 (PANX3); receptor 20 acoplado a la proteína G (GPR20); complejo de antígeno linfocitario 6, locus K 9 (LY6K); receptor olfatorio 51E2 (ORS 1E2); proteína de marco de lectura alternativo del TCR gamma (TARP, por sus siglas en inglés); proteína de tumor de Wilms (WT1); antígeno de cáncer testicular 1 (NY-ESO-1); antígeno de cáncer testicular 2 (LAGE-la); antígeno asociado a melanoma 1 (MAGE-A1); gen 6 de variante de translocación de ETS, ubicado en el cromosoma 12p (ETV6-AML); proteína espermática 17 (SPA17); familia de antígeno X, miembro 1A (XAGE1); receptor de superficie celular de unión a la angiopoyetina 2 (Tie 2); antígeno de melanoma cáncer de testículo 1 (MADCT-1); antígeno de melanoma cáncer de testículo 2 (MAD-CT-2); antígeno 1 relacionado con Fos; proteína tumoral p53 (p53); p53 mutante; prostefina; survivina; telomerasa; antígeno tumoral de carcinoma de próstata 1 (PCTA-1 o galectina 8), antígeno de melanoma reconocido por células T 1 (MelanA o MART1); mutante (Ras) de sarcoma de rata; transcriptasa inversa de telomerasa humana (hTERT); puntos de ruptura de la translocación del sarcoma; inhibidor de apoptosis de melanoma (ML-IAP); ERG (gen de fusión de proteasa transmembrana, serina 2 (TMPRSS2); N-acetilglucosaminil-transferasa V (NA17); proteína de caja pareada Pax-3 (PAX3); receptor de andrógeno; ciclina B1; homólogo derivado de neuroblastoma del oncogén de mielocitomatosis aviar viral v-myc (MYCN); miembro C de la familia de homólogos de Ras (RhoC); proteína relacionada con tirosinasa 2 (TRP-2); citocromo P450 1B1(CYP 1B1); (BORIS o hermano del regulador de sitios impresos) similar a factor de unión a CCCTC (proteína con dedo de zinc), antígeno de carcinoma de células escamosas reconocido por células T 3 (SART3); proteína de caja pareada Pax-5 (PAX5); proteína de unión a la proacrosina sp32 (OY-TES I); proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (LCK); una proteína de anclaje a quinasa 4 (AKAP-4); sarcoma sinovial, punto de ruptura X 2 (SSX2); receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE-I); ubicuo renal 1 (RUI); ubicuo renal 2 (RU2); legumain; virus del papiloma humano E6 (VPH E6); virus del papiloma humano E7 (VPH E7); carboxil esterasa intestinal; proteína de choque térmico 70-2 mutada (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; receptor 1 similar a la inmunoglobulina asociado a leucocitos (LAIR1); fragmento Fc del receptor de IgA (FCAR o CD89); miembro 2 de la subfamilia A de receptores similares a la inmunoglobulina leucocitaria (LILRA2); miembro f de la familia similar a la molécula CD300 (CD300LF); miembro A de la familia 12 de dominio de lectina tipo C (CLEC12A); antígeno 2 de células estromales de médula ósea (BST2); módulo similar al EGF que contiene el receptor de la hormona similar a la mucina tipo 2 (EMR2); antígeno linfocitario 75 (LY75); glipicano-3 (GPC3); receptor Fc tipo 5 (FCRL5); y polipéptido similar a inmunoglobulina lambda 1 (IGLL1). En algunas realizaciones, la diana es un epítipo del antígeno asociado al tumor presentado en un CMH.

**[0305]** En algunas realizaciones, el antígeno tumoral se selecciona entre CD150, 5T4, ActRIIA, B7, TNF receptor superfamily member 17 (TNFRSF17, BCMA), CA-125, CCNA1, CD123, CD126, CD138, CD14, CD148, CD15, CD19, CD20, CD200, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD261, CD262, CD30, CD33, CD362, CD37, CD38, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD46, CD5, CD52, CD53, CD54, CD56, CD66a-d, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, ED-B fibronectina, EGFR, EGFRvIII, EGP-2, EGP-4, EPHA2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, HER1-HER2 en combinación, HER2-HER3 en combinación, HERV-K, glicoproteína gp120 de la envoltura del VIH-1, glicoproteína gp41 de la envoltura del VIH-1, HLA-DR, HM1.24, HMW-MAA, Her2, Her2/neu, IGF-1R, IL-11R-alfa, IL-13R-alfa2, IL-2, IL-22R-alfa, IL-6, IL-6R, la, li, L1-CAM, molécula de adhesión celular L1, Lewis Y, LI-CAM, MAGE A3, MAGE-A1, MART-1, MUC1, ligandos NKG2C, ligandos NKG2D, NYESO-1, OEPHa2, PIGF, PSCA, PSMA, ROR1, T101, TAC, TAG72, TIM-3, TRAIL-R1, TRAIL-R1 (DR4), TRAIL-R2 (DR5), VEGF, VEGFR2, WT-1, un receptor acoplado a proteína G, alfafetoproteína (AFP), un factor de angiogénesis, una molécula exógena de unión a cognado (ExoCBM), producto oncogénico, receptor antifolato, c-Met, antígeno carcinoembrionario (CEA), ciclina (D 1), efrinaB2, antígeno tumoral epitelial, receptor de estrógenos, receptor fetal de acetilcolina e, proteína de unión a folatos, gp100, antígeno de superficie de la hepatitis B, cadena kappa, cadena ligera kappa, kdr, cadena lambda, livina, antígeno asociado a melanoma, mesotelina, homólogo doble minuto 2 de ratón (MDM2), mucina 16 (MUC16), p53 mutado, ras mutado, antígenos de necrosis, antígeno oncofetal, ROR2, receptor de progesterona, antígeno prostático específico, tEGFR, tenascina, P2-Microglobulina, Receptor Fc tipo 5 (FcRL5).

**[0306]** En algunas realizaciones, el dominio de unión a antígeno se une a un epítipo de una diana o antígeno asociado a tumor (TAA) presentado en una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). En algunas realizaciones, el TAA es un antígeno testicular canceroso. En algunas realizaciones, el antígeno testicular canceroso se selecciona del grupo que consiste en la proteína de unión a la acrosina (ACRBP; CT23, OY-TES-1, SP32; ID Gen NCBI: 84519), alfa fetoproteína (AFP; AFPD, FETA, HPAFP; ID Gen NCBI: 174); proteína de anclaje de la A-quinasa 4 (AKAP4; AKAP 82, AKAP-4, AKAP82, CT99, FSC1, HI, PRKA4, hAKAP82, p82; ID Gen NCBI: 8852), ATPase family AAA domain containing 2 (ATAD2; ANCCA, CT137, PRO2000; ID Gen NCBI: 29028), andamio cinetocoro 1 (KNL1; AF15Q14, CASC5, CT29, D40, MCPH4, PPP1R55, Spc7, hKNL-1, hSpc105; ID Gen NCBI: 57082), proteína centrosomal 55 (CEP55; C10orf3, CT111, MARCH, URCC6; ID Gen NCBI: 55165), antígeno cáncer/testículo 1A (CTAG1A; ESO1; CT6.1; LAGE-2; LAGE2A; NY-ESO-1; ID Gen NCBI: 246100), antígeno cáncer/testículo 1B (CTAG1B; CT6.1, CTAG, CTAG1, ESO1, LAGE-2, LAGE2B, NY-ESO-1; ID Gen NCBI: 1485), antígeno cáncer/testículo 2 (CTAG2; CAMEL, CT2, CT6.2, CT6.2a, CT6.2b, ESO2, LAGE-1, LAGE2B; ID Gen NCBI: 30848), similar al factor de unión a CCCTC (CTCF; BORIS, CT27, CTCF-T, HMGB1L1, dJ579F20.2; ID Gen NCBI: 140690), catenina alfa 2 (CTNNA2; CAP-R, CAPR, CDCBM9, CT114, CTNR; ID Gen NCBI: 1496), antígeno de cáncer testicular 83 (CT83; CXorf61, KK-LC-1, KKL1; ID Gen NCBI: 203413), ciclina A1 (CCNA1; CT146; ID Gen NCBI: 8900), DEAD-box helicase 43 (DDX43; CT13, HAGE; ID Gen NCBI: 55510), pluripotencia asociada al desarrollo 2 (DPPA2; CT100, ECAT15-2, PESCRG1; ID Gen NCBI: 151871), testículo fetal y adulto expresado 1 (FATE1; CT43, FATE; ID Gen NCBI: 89885), FMR1 vecino (FMR1NB; CT37, NY-SAR-35, NYSAR35; ID Gen NCBI: 158521), dominio HORMA que contiene 1 (HORMAD1; CT46, NOHMA; ID Gen NCBI: 84072), proteína 3 de unión al ARNm del factor de crecimiento 2 similar a la insulina (IGF2BP3; CT98, IMP-3, IMP3, KOC, KOC1, VICKZ3; ID Gen NCBI: 10643), proteína cremallera de leucina 4 (LUZP4; CT-28, CT-8, CT28, HOM-TES-85; ID Gen NCBI: 51213), antígeno linfocitario 6 miembro de la familia K (LY6K; CT97, HJSJ001348, URLC10, ly-6K; ID Gen NCBI: 54742), silenciador de transposones espermatogénicos maelstrom (MAEL; CT128, SPATA35; ID Gen NCBI: 84944), miembro A1 de la familia MAGE (MAGEA1; CT1.1, MAGE1; ID Gen NCBI: 4100); miembro A3 de la familia MAGE (MAGEA3; CT1.3, HIP8, HYPD, MAGE3, MAGEA6; ID Gen NCBI: 4102); miembro A4 de la familia MAGE (MAGEA4; CT1.4, MAGE-41, MAGE-X2, MAGE4, MAGE4A, MAGE4B; ID Gen NCBI: 4103); miembro A11 de la familia MAGE (MAGEA11; CT1.11, MAGE-11, MAGE11, MAGEA-11; ID Gen NCBI: 4110); miembro C1 de la familia MAGE (MAGEC1; CT7, CT7.1; ID Gen NCBI: 9947); miembro C2 de la familia MAGE (MAGEC2; CT10, HCA587, MAGEE1; ID Gen NCBI: 51438); miembro D1 de la familia MAGE (MAGED1; DLXIN-1, NRAGE; ID Gen NCBI: 9500); miembro D2 de la familia MAGE (MAGED2; 11B6, BARTS5, BCG-1, BCG1, HCA10, MAGE-D2; ID Gen NCBI: 10916), miembro 20B de la familia de la kinesina (KIF20B; CT90, KRMP1, MPHOSPH1, MPP-1, MPP1; ID Gen NCBI: 9585), NUF2 componente del complejo cinetocoro NDC80 (NUF2; CDCA1, CT106, NUF2R; ID Gen NCBI: 83540), factor nuclear de exportación de ARN 2 (NXF2; CT39, TAPL-2, TCP11X2; ID Gen NCBI: 56001), represor que contiene el dominio PAS 1 (PASD1; CT63, CT64, OXTES1; ID Gen NCBI: 139135), quinasa de unión a PDZ (PBK; CT84, HEL164, Nori-3, SPK, TOPK; ID Gen NCBI: 55872), silenciamiento génico mediado por ARN tipo piwi 2 (PIWIL2; CT80, HILI, PIWIL1L, mili; ID Gen NCBI: 55124), antígeno expresado preferentemente en melanoma (PRAME; CT130, MAPE, OIP-4, OIP4; ID Gen NCBI: 23532), antígeno asociado al esperma 9 (SPAG9; CT89, HLC-6, HLC4, HLC6, JIP-4, JIP4, JLP, PHET, PIG6; ID Gen NCBI: 9043), proteína espermática asociada al núcleo, ligada al cromosoma X, miembro de la familia A1 (SPANXA1; CT11.1, CT11.3, NAP-X, SPAN-X, SPAN-Xa, SPAN-Xb, SPANX, SPANX-A; ID Gen NCBI: 30014), miembro A2 de la familia SPANX (SPANXA2; CT11.1, CT11.3, SPANX, SPANX-A, SPANX-C, SPANX, SPANXC; ID Gen NCBI: 728712), miembro C de la familia SPANX (SPANXC; CT11.3, CTp11, SPANX-C, SPANX-E, SPANXE; ID Gen NCBI: 64663), miembro D de la familia SPANX (SPANXD; CT11.3, CT11.4, SPANX-C, SPANXD, SPANX-E, SPANXC, SPANXE, dJ171K16.1; ID Gen NCBI: 64648), miembro 1 de la familia SSX (SSX1; CT5.1, SSRC; ID Gen NCBI: 6756), miembro 2 de la familia SSX (SSX2; CT5.2, CT5.2A, HD21, HOM-MEL-40, SSX; ID Gen NCBI: 6757), proteína del complejo sinaptonemal 3 (SYCP3; COR1, RPRGL4, SCP3, SPGF4; ID Gen NCBI: 50511), testículo expresado 14, factor formador de puentes intercelulares (TEX14; CT113, SPGF23; ID Gen NCBI: 56155), miembro 3 de la familia del factor de transcripción Dp (TFDP3; CT30, DP4, HCA661; ID Gen NCBI: 51270), serina proteasa 50 (PRSS50; CT20, TSP50; ID Gen NCBI: 29122), proteína quinasa TTK (TTK; CT96, ESK, MPH1, MPS1, MPS1L1, PYT; ID Gen NCBI: 7272) y la proteína dedo de zinc 165 (ZNF165; CT53, LD65, ZSCAN7; ID Gen NCBI: 7718). Los receptores de células T (TCR) y los anticuerpos similares a TCR que se unen a un epítipo de un antígeno testicular canceroso

presentado en una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) son conocidos en la técnica y pueden utilizarse en los heterodímeros descritos en el presente documento. Los antígenos testiculares del cáncer asociados a neoplasia se resumen, por *ejemplo*, en Gibbs, et al., Trends Cancer 2018 Oct;4(10):701-712 y en el sitio web de la base de datos CT en cta.Incc.br/index.php. Los TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítipo de NY-ESO-1 presentado en un MHC se describen, *por ejemplo*, en Stewart-Jones, et al., Proc Natl Acad Sci USA. 2009 abr 7;106(14):5784-8; WO2005113595, WO2006031221, WO2010106431, WO2016177339, WO2016210365, WO2017044661, WO2017076308, WO2017109496, WO2018132739, WO2019084538, WO2019162043, WO2020086158 y WO2020086647. Se describen TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítipo de PRAME presentado en un MHC, *por ejemplo*, en WO2011062634, WO2016142783, WO2016191246, WO2018172533, WO2018234319 y WO2019109821. Se describen TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítipo de una variante de MAGE presentada en un CMH, p. *ej.*, en WO2007032255, WO2012054825, WO2013039889, WO2013041865, WO2014118236, WO2016055785, WO2017174822, WO2017174823, WO2017174824, WO2017175006, WO2018097951, WO2018170338, WO2018225732 y WO2019204683. En el documento WO2015011450, *por ejemplo*, se describen TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítipo de alfa fetoproteína (AFP) presentado en un CMH. En el documento WO2020063488, *por ejemplo*, se describen TCR y anticuerpos similares a TCR ilustrativos que se unen a un epítipo de SXX2 presentado en un MHC. En el documento WO2017189254, *por ejemplo*, se describen TCR ilustrativos y anticuerpos similares a TCR que se unen a un epítipo de KK-LC-1 (CT83) presentado en un MHC.

**[0307]** Ejemplos de terapias celulares incluyen: Algenpantucel-L, Sipuleucel-T, (BPX-501) rivogenlecleucel US9089520, WO2016100236, AU-105, ACTR-087, células asesinas naturales alógenicas activadas CNDO-109-AANK, MG-4101, AU-101, BPX-601, FATE-NK100, células madre hematopoyéticas LFU-835, Imilecleucel-T, baltaleucel-T, PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, ProHema, terapia de células madre de médula ósea tratada con FT-1050, células CD4CARNK-92, CryoStim, AlloStim, células huCART-meso transducidas por lentivirales, células CART-22, células T CAR EGFRt/19-28z/4-1BBL, célula T autóloga 4H11-28z/fIL-12/EFGRt, CCR5-SBC-728-HSPC, CAR4-1BBZ, CH-296, dnTGFbRII-NY-ESOC259T, Ad-RTS-IL-12, IMA-101, IMA-201, CARMA-0508, TT-18, CMD-501, CMD-503, CMD-504, CMD-502, CMD-601, CMD-602, y CSG-005.

**[0308]** En algunas realizaciones, uno o más agentes terapéuticos coadministrados adicionales pueden clasificarse por su mecanismo de acción, *por ejemplo*, en los siguientes grupos:

agentes dirigidos contra la adenosina deaminasa, como la pentostatina o la cladribina;

agentes dirigidos contra la ATM, como el AZD1390;

agentes dirigidos contra MET, como savolitinib, capmatinib, tepotinib, ABT-700, AG213, JNJ-38877618 (OMO-1), merestinib, HQP-8361, BMS-817378 o TAS-115;

agentes dirigidos contra la proteína quinasa activada por mitógenos, como antroquinonol, binimetinib, cobimetinib, selumetinib, trametinib, uprosertib, mirdametinib (PD-0325901), pimasertib, refametinib, o compuestos divulgados en WO2011008709, WO2013112741, WO2006124944, WO2006124692, WO2014064215, WO2018005435, Zhou, et al, Cancer Lett. 2017, Teli, et al., J Enzyme Inhib Med Chem. (2012) 27(4):558-70; Gangwall, et al., Curr Top Med Chem. (2013) 13(9):1015-35; Wu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2009) 19(13):3485-8; Kaila, et al., Bioorg Med Chem. (2007) 15(19):6425-42, o Hu, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2011) 21(16):4758-61;

Agentes dirigidos contra la timidina quinasa, como el aglatimagene besadenovec (ProstAtak, PancAtak, GliAtak, GMCI o Adv-tk);

Agentes dirigidos contra una vía de interleucina, como pegilodecackina (AM-0010) (IL10 pegilada), CA-4948 (inhibidor de IRAK4);

agentes dirigidos a miembros de la familia del citocromo P450, como letrozol, anastrozol, aminoglutetimida, acetato de megestrol (MEGACE®), exemestano, formestano, fadrozol, vorozol (RIVISOR®), letrozol (FEMARA®) o anastrozol (ARIMIDEX®);

agentes dirigidos al receptor de la interleucina-2, por ejemplo, una variante de la IL-2 (IL-2v: La IL-2v es aldesleucina (Proleukin), bempegaldesleucina (NKTR-214), nemvaleucina alfa (ALKS-4230), THOR-202 (SAR-444245), BNT-151, ANV-419, XTX-202, RG-6279 (RO-7284755), NL-201, STK-012, SHR-1916 o GS-4528);

agentes dirigidos contra CD39, como un anticuerpo anti-CD39 (p. ej., TTX-030);

agentes dirigidos contra CD73, como un inhibidor de CD73 (p. ej., quemliclstat (AB680), ORIC-533) o un anticuerpo anti-CD73 (p. ej., oleclumab, uliledlimab, mupadolimab, BMS-986179, NVZ-930, AK-199);

## ES 2 999 273 T3

agentes dirigidos contra DKK3, como MTG-201;

agentes dirigidos contra EEF1A2, como la plitidepsina;

5 agentes dirigidos contra EIF4A1, como el rohinib;

agentes dirigidos contra la endoglina, como el TRC105 (carotuximab);

10 agentes dirigidos a la exportina-1, como eltanexor;

agentes dirigidos contra la amida hidrolasa de ácidos grasos, como los compuestos descritos en el documento WO2017160861;

15 agentes dirigidos al miembro 1 de la familia beta de la proteína de choque térmico 90, como el anlotinib;

agentes dirigidos a la lactotransferrina, como la ruxotemitida (LTX-315);

20 agentes dirigidos contra la lisil oxidasa, como los compuestos descritos en los documentos US4965288, US4997854, US4943593, US5021456, US5059714, US5120764, US5182297, US5252608 o US20040248871;

agentes dirigidos a miembros de la familia MAGE, como KITE-718, MAGE-A10C796T o MAGE-A10 TCR;

25 agentes dirigidos contra MDM2, como ALRN-6924, CMG-097, monostilato de milademetan monohidratado (DS-3032b) o AMG-232;

agentes dirigidos contra MDM4, como ALRN-6924;

30 agentes dirigidos a melan-A, como las PBMC modificadas con MART-1 F5 TCR;

agentes dirigidos contra la mesotelina, como CSG-MESO o TC-210;

35 agentes dirigidos contra METAP2, como M8891 o APL-1202;

agentes dirigidos contra NLRP3, como BMS-986299;

agentes dirigidos a la oxoglutarato deshidrogenasa, como devimistat (CPI-613);

40 agentes dirigidos al factor de crecimiento placentario, como el aflibercept;

agentes dirigidos a SLC10A3, como los compuestos descritos en los documentos WO2015148954, WO2012082647 o WO2017160861;

45 agentes dirigidos al factor de crecimiento transformante alfa (TGF $\alpha$ ), como los compuestos descritos en el documento WO2019103203;

Agentes dirigidos contra la proteína tumoral p53, como la kevetrina (estimulador);

50 agentes dirigidos al factor de crecimiento endotelial vascular A, como el aflibercept;

agentes dirigidos al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, como fruquintinib o MP0250;

55 agentes dirigidos contra VISTA, como CA-170, o HMBD-002;

agentes dirigidos contra WEE1, como adavosertib (AZD-1775);

60 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos contra ABL1, como imatinib, rebastinib, asciminib o ponatinib (ICLUSIG<sup>®</sup>);

Antagonistas de molécula pequeña dirigidos al receptor de adenosina, como CPI-444, AZD-4635, preladanante, etrumadenante (AB928), taminadenante, TT-10, TT-4, M1069 o PBF-509;

65 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la araquidonato 5-lipoxigenasa, como el meclofenamato sódico o el zileuton;

## ES 2 999 273 T3

- Inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la serina/treonina quinasa ATR, como BAY-937, ceralasertib (AZD6738), AZD6783, VX-803 o VX-970 (berzosertib);
- 5 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos contra la tirosina quinasa receptora AXL, como bemcentinib (BGB-324), SLC-0211 o gilteritinib (Axl/Flt3);
- 10 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la tirosina quinasa de Bruton (BTK), como (S)-6-amino-9-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-3-il)-7-(4-fenoxifenil)-7H-purin-8(9H)-ona, acalabrutinib (ACP-196), zanubrutinib (BGB-3111), CB988, poseltinib (HM71224), ibrutinib (Imbruvica), M-2951 (evobrutinib), tirabrutinib (ONO-4059), rilzabrutinib (PRN-1008), spebrutinib (CC-292), vecabrutinib, ARQ-531 (MK-1026), SHR-1459, DTRMWXHS-12 o TAS-5315;
- 15 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la tirosina quinasa receptora neurotrófica, como larotrectinib, entrectinib o selitrectinib (LOXO-195);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al protooncogén 1 ROS, receptor tirosina quinasa, como entrectinib, repotrectinib (TPX-0005) o lorlatinib;
- 20 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al protooncogén SRC, tirosina quinasa no receptora, como VAL-201, tirbanibulina (KX2-391) o maleato de ilginatinib (NS-018);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al linfoma de células B 2, como navitoclax (ABT-263), venetoclax (ABT-199, RG-7601) o AT-101 (gosipol);
- 25 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína que contiene bromodominio y dominio externo (BET), como ABBV-744, INCB-054329, INCB057643, AZD-5153, ABT-767, BMS-986158, CC-90010, NHWD-870, ODM-207, ZBC246, ZEN3694, CC-95775 (FT-1101), mivebresib, BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610, o GS-5829;
- 30 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la carbohidrato sulfotransferasa 15, como el STNM-01;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la anhidrasa carbónica, como polmacoxib, acetazolamida o metazolamida;
- 35 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la catenina beta 1, como CWP-291, o PRI-724;
- Pequeñas moléculas antagonistas dirigidas a un receptor de quimiocinas con motivo C-C, como CCX-872, BMS-813160 (CCR2/CCR5) o MK-7690 (vicriviroc);
- 40 Pequeñas moléculas antagonistas dirigidas a un receptor de quimioquinas con motivo C-X-C (p. ej., CXCR4), blixafortida;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al cerebrón, como avadomida (CC-122), CC-92480, CC-90009 o iberdomida;
- 45 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la quinasa de punto de control 1, como SRA737;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a un componente del complemento, como Imprime PGG (Biothera Pharmaceuticals);
- 50 Inhibidor de molécula pequeña dirigido a un ligando de quimiocina con motivo C-X-C (p. ej., CXCL12), como el pegol olaptesado (NOX-A12);
- 55 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la familia del citocromo P450, como ODM-209, LAE-201, seviteronel (VT-464), CFG920, abiraterona o acetato de abiraterona;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la helicasa 5 DEAD-box, como la supinoxina (RX-5902);
- 60 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a DGK $\alpha$ , por ejemplo, como los descritos en WO2021130638;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína mitocondrial de unión a IAP diablo, como BI-891065;
- 65 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la dihidrofolato reductasa, como el pralatrexato o el pemetrexed disódico;

## ES 2 999 273 T3

- Inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína quinasa dependiente del ADN, como MSC2490484A (nedisertib), VX-984, AsidNA (DT-01), LXS-196 o sotrastaurina;
- 5 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos contra MARCKS, como BIO-11006;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a RIPK1, como GSK-3145094;
- 10 Inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína quinasa con serpentín enrollado asociada a Rho, como AT 13148 o KD025;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos contra la topoisomerasa del ADN, como irinotecán, firtecán pegol o amrubicina;
- 15 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al receptor dopaminérgico D2, como el ONC-201;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la histona lisina metiltransferasa tipo DOT1, como el pinometostat (EPZ-5676);
- 20 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos contra EZH2, como tazemetostat, CPI-1205 o PF-06821497;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la sintasa de ácidos grasos, como el TVB-2640 (Sagimet Biosciences);
- 25 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2), como el bemarituzumab (FPA144);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la quinasa de adhesión focal (FAK, PTK2), como VS-4718, defactinib o GSK2256098;
- 30 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al receptor 1 del folato, como el pralatrexato;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a FOXM1, como el tiostreptón;
- 35 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la galectina 3, como la belapectina (GR-MD-02);
- Pequeñas moléculas antagonistas dirigidas al receptor de glucocorticoides, como el relacorilant (CORT-125134);
- 40 Los inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la glutaminasa incluyen, entre otros, el CB-839 (telaglenastat) o el bis-2-(5-fenilacetamido-1,3,4-tiadiazol-2-il)etilsulfuro (BPTES);
- 45 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a GNRHR, como elagolix, relugolix o degarelix;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos contra EPAS1, como belzutifan (PT-2977 (Merck & Co.));
- 50 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la isocitrato deshidrogenasa (NADP(+)), como ivosidenib (AG-120), vorasidenib (AG-881) (IDH1 e IDH2), IDH-305 o enasidenib (AG-221);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la lisina desmetilasa 1A, como el CC-90011;
- Inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la serina/treonina quinasa que interactúa con MAPK, como tomivosertib (eFT-508);
- 55 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos al receptor Notch, como AL-101 (BMS-906024);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la quinasa similar a polo 1 (PLK1), como volasertib u onvansertib;
- 60 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos contra la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), como olaparib (MK7339), rucaparib, veliparib, talazoparib, ABT-767, pamiparib (BGB-290) fluzolepali (SHR-3162), niraparib (JNJ-64091742), estenoparib (2X-121 (e-7499)), simmiparib, IMP-4297, SC-10914, IDX-1197, HWH-340, CEP 9722, CEP-8983, E7016, 3-aminobenzamida o CK-102;
- 65 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína policomb EED, como MAK683;

- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la porcupina O-aciltransferasa, como WNT-974;
- 5 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos contra la prostaglandina-endoperóxido sintasa, como HP-5000, lornoxicam, ketorolaco trometamina, bromfenaco sódico, otenaproxesul (ATB-346), mofezolaco, GLY-230, TRK-700, diclofenaco, meloxicam, parecoxib, etoricoxib, celecoxib, AXS-06, diclofenaco potásico, celecoxib reformulado (DRGT-46), AAT-076, meisuoshuli, lumiracoxib, meloxicam, valdecoxib, zaltoprofeno, nimesulida, anitrazafeno, apricoxib, cimicoxib, deracoxib, flumizol, firocoxib, mavacoxib, pamicogrel, parecoxib, robenacoxib, rofecoxib, rutecarpina, tilmacoxib, zaltoprofeno o imrecoxib;
- 10 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína arginina N metiltransferasa, como MS203, PF-06939999, GSK3368715 o GSK3326595;
- 15 inhibidores de molécula pequeña dirigidos a PTPN11, como TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068, RMC-4630 (SAR442720), o compuestos divulgados en WO2018172984 o WO2017211303;
- Pequeña molécula antagonista dirigida al receptor del ácido retinoico, como el tamibaroteno (SY-1425);
- 20 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína ribosómica S6 quinasa B1, como MSC2363318A;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína A9 de unión al calcio S100, como el tasquinimod;
- 25 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la selectina E, como el uproleselano sódico (GMI-1271);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a SF3B1, como H3B-8800;
- 30 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la Sirtuina-3, como el YC8-02;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la SMO, como sonidegib (Odomzo<sup>®</sup>, antes LDE-225), vismodegib (GDC-0449), glasdegib (PF-04449913), itraconazol, o patidegib, taladegib;
- 35 Pequeñas moléculas antagonistas dirigidas al receptor de la somatostatina, como el OPS-201;
- Inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la esfingosina quinasa 2, como opaganib (Yeliva<sup>®</sup>, ABC294640);
- 40 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a STAT3, como la napabucasina (BBI-608);
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos contra la tanquinasa, como G007-LK o estenoparib (2X-121 (e-7499));
- 45 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a TFGBR1, como galunisertib, PF-06952229;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la timidilato sintasa, como el idetrexed (ONX-0801);
- 50 inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos contra la proteína tumoral p53, como el CMG-097;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a la proteína que contiene valosina, como el CB-5083;
- inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos contra WT1, como ombipepimut-S (DSP-7888);
- 55 Pequeñas moléculas agonistas dirigidas al receptor de adenosina, como el namodenoson (CF102);
- agonista(s) de molécula pequeña dirigido(s) a la asparaginasa, como crisantaspassa (Erwinase<sup>®</sup>), GRASPA (ERY-001, ERY-ASP), calaspargasa pegol o pegaspargasa;
- 60 Pequeñas moléculas agonistas dirigidas a la proteína alfa de unión al potenciador CCAAT, como MTL-501;
- Pequeñas moléculas agonistas dirigidas a la familia del citocromo P450, como el mitotano;
- 65 pequeñas moléculas agonistas dirigidas a la DExD/H-box helicasa 58, como RGT-100;

## ES 2 999 273 T3

agonistas de molécula pequeña dirigidos al GNRHR, como el acetato de leuprorelina, el acetato de leuprorelina de depósito de liberación sostenida (ATRIGEL), el pamoato de triptorelina o el acetato de goserelina;

- 5 Pequeñas moléculas agonistas dirigidas a GRB2, como prexigebersen (BP1001);
- Pequeñas moléculas agonistas dirigidas a NFE2L2, como la omaveloxolona (RTA-408);
- 10 Pequeñas moléculas agonistas dirigidas a NOD2, como la mifamurtida (liposomal);
- Pequeñas moléculas agonistas dirigidas al receptor huérfano gamma relacionado con RAR, como el cintirorgon (LYC-55716);
- 15 Pequeñas moléculas agonistas dirigidas al receptor del ácido retinoico (RAR), como la tretinoína;
- agonistas de molécula pequeña dirigidos a STING1, como ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdvCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, GAMP cíclico (cGAMP) o di-AMP cíclico;
- 20 Pequeñas moléculas agonistas dirigidas al receptor beta de la hormona tiroidea, como la levotiroxina sódica;
- Pequeñas moléculas agonistas dirigidas al factor de necrosis tumoral, como la tasonermina;
- 25 agentes antisentido dirigidos al baculoviral IAP que contiene 5 repeticiones, como el EZN-3042;
- agentes antisentido dirigidos a GRB2, como prexigebersen;
- 30 agentes antisentido dirigidos a la proteína de choque térmico 27, como el apatorsen;
- agentes antisentido dirigidos contra STAT3, como danvatirsén (IONIS-STAT3-2.5Rx);
- terapias génicas dirigidas a un receptor de quimiocinas con motivo C-C, como el SB-728-T;
- 35 terapias génicas dirigidas a una interleucina, como EGENE-001, tavokinogene telseplasmid, nogapendekin alfa (ALT-803), NKTR-255, NIZ-985 (hetIL-15), SAR441000 o MDNA-55;
- anticuerpos dirigidos contra la claudina 18, como el claudiximab;
- 40 anticuerpos dirigidos contra la clusterina, como el AB-16B5;
- Anticuerpos dirigidos contra un componente del complemento, como ravulizumab (ALXN-1210);
- 45 Anticuerpos dirigidos contra un ligando de quimiocinas con motivo C-X-C, como el BMS-986253 (HuMax-Inflarn);
- Anticuerpos dirigidos contra el ligando Notch 4 canónico tipo delta (DLL4), como demcizumab, navicixizumab (DLL4/VEGF);
- 50 anticuerpos dirigidos contra el receptor A3 de la EPH, como el fibatuzumab (KB-004);
- Anticuerpos dirigidos contra la molécula de adhesión celular epitelial, como el oportuzumab monatox (VB4-845);
- 55 Anticuerpos dirigidos al factor de crecimiento de fibroblastos, como GAL-F2, B-701 (vofatamab);
- anticuerpos dirigidos al factor de crecimiento de hepatocitos, como MP-0250;
- 60 Anticuerpos dirigidos contra una interleucina, como canakinumab (ACZ885), gevokizumab (VPM087), CJM-112, guselkumab, talacotuzumab (JNJ-56022473), siltuximab o tocilizumab;
- anticuerpos dirigidos contra LRRC15, como ABBV-085 o cusatuzumab (ARGX-110);
- anticuerpos dirigidos contra la mesotelina, como BMS-986148, SEL-403 o anti-MSLN-MMAE;
- 65 Anticuerpos dirigidos contra la miostatina, como el landogrozumab;

- Anticuerpos dirigidos contra el receptor Notch, como el tarextumab;
- 5 anticuerpos dirigidos contra TGFB1 (TGF $\beta$ 1), como SAR439459, ABBV-151, NIS793, SRK-181, XOMA089, o compuestos divulgados en WO2019103203;
- vacunas dirigidas al receptor tirosina quinasa relacionado con fms, como la vacuna peptídica de epítipo restringido HLA-A2402/HLA-A0201;
- 10 vacunas dirigidas a la proteína de choque térmico 27, como PSV-AML (PhosphoSynVax);
- vacunas dirigidas a PD-L1, como IO-120 + IO-103 (vacunas PD-L1/PD-L2) o IO-103;
- vacunas dirigidas contra la proteína tumoral p53, como la MVA-p53;
- 15 vacunas dirigidas a WT1, como la vacuna peptídica análoga a WT-1 (WT1-CTL);
- terapias celulares dirigidas al baculoviral IAP que contiene 5 repeticiones, como la vacuna de células dendríticas cargada con lisado tumoral/MUC1/survivina PepTivator;
- 20 terapias celulares dirigidas a la anhidrasa carbónica, como DC-Ad-GMCAIX;
- terapias celulares dirigidas al receptor de quimiocinas con motivo C-C, como CCR5-SBC-728-HSPC;
- 25 terapias celulares dirigidas a la folato hidrolasa 1, como CIK-CAR.PSMA o CART-PSMA-TGF $\beta$ RDN;
- terapias celulares dirigidas a GSTP1, como CPG3-CAR (GLYCAR);
- terapias celulares dirigidas al HLA-A, como FH-MCVA2TCR o NeoTCR-P1;
- 30 terapias celulares dirigidas a una interleucina, como la CST-101;
- terapias celulares dirigidas contra KRAS, como la PBL anti-KRAS G12D mTCR;
- 35 terapias celulares dirigidas a MET, como las CAR T de ARN anti-cMet;
- terapias celulares dirigidas a MUC16, como JCAR-020;
- 40 terapias celulares dirigidas contra PD-1, como la terapia con células T con inactivación génica dirigida PD-1 (cáncer esofágico/NSCLC);
- terapias celulares dirigidas a PRAME, como BPX-701;
- 45 terapias celulares dirigidas contra la proteína transformante E7, como KITE-439;
- terapias celulares dirigidas a WT1, como WT1-CTL, ASP-7517 o JTCR-016.

*Ejemplos de terapias combinadas*

50 *Terapia combinada para linfoma o leucemia*

**[0309]** Algunos agentes quimioterapéuticos son adecuados para tratar el linfoma o la leucemia. Estos agentes incluyen aldesleukina, alvocidib, trihidrato de amifostina, aminocamptotecina, antineoplastón A10, antineoplastón AS2-1, globulina antitumoral, trióxido de arsénico, inhibidor de la proteína de la familia Bcl-2 ABT-263, betaetina, BMS-345541, bortezomib (VELCADE<sup>®</sup>), bortezomib (VELCADE<sup>®</sup>, PS-341), briostatina 1, bulsulfán, campath-1H, carboplatino, carfilzomib (Kyprolis<sup>®</sup>), carmustina, acetato de caspofungina, CC-5103, clorambucil, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), cisplatino, cladribina, clofarabina, curcumina, CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, denileucina difitox, dexametasona, docetaxel, dolastatina 10, doxorubicina, clorhidrato de doxorubicina, DT-PACE (dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido), enzastaurina, epoetina alfa, etopósido, everolimus (RAD001), FCM (fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona), FCR (fludarabina, ciclofosfamida y rituximab), fenretinida, filgrastim, flavopiridol, fludarabina, FR (fludarabina y rituximab), geldanamicina (17-AAG), hiperCVAD (ciclofosfamida hiperfraccionada, vincristina, doxorubicina, dexametasona, metotrexato y citarabina), ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido), ifosfamida, clorhidrato de irinotecán, interferón alfa-2b, ixabepilona, lenalidomida (REVLIMID<sup>®</sup>, CC-5013), células asesinas activadas por linfocinas, MCP (mitoxantrona, clorambucil y prednisona), melfalán, mesna, metotrexato, clorhidrato de mitoxantrona, motexafin gadolinio, micofenolato mofetilo, nelarabina, obatoclox (GX15-070), oblimersen, acetato de octreotida, ácidos grasos omega-3, Omr-IgG-am

(WNIG, Omrix), oxaliplatino, paclitaxel, palbociclib (PD0332991), pegfilgrastim, clorhidrato de doxorubicina liposomal PEGilado, perifosina, prednisolona, prednisona, ligando flt3 recombinante, trombopoyetina humana recombinante, interferón alfa recombinante, interleucina-11 recombinante, interleucina-12 recombinante, rituximab, R-CHOP (rituximab y CHOP), R-CVP (rituximab y CVP), R-FCM (rituximab y FCM), R-ICE (rituximab e ICE), y R-MCP (rituximab y MCP), R-roscovitina (seliciclib, CYC202), sargramostim, citrato de sildenafil, simvastatina, sirolimus, esterilsulfonas, tacrolimus, tanespimicina, temsirolimus (CC1-779), talidomida, linfocitos alogénicos terapéuticos, tiotepa, tipifarnib, vincristina, sulfato de vincristina, ditartrato de vinorelbina, SAHA (ácido suberanilohidroxiámico, o suberoil, anilida y ácido hidroxiámico), vemurafenib (Zelboraf®), venetoclax (ABT-199).

10 **[0310]** Un enfoque modificado es la radioinmunoterapia, en la que un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula radioisotópica, como indio-111, itrio-90 y yodo-131. Algunos ejemplos de terapias combinadas son, entre otros, tositumomab con yodo 131 (BEXXAR®), ibritumomab tiuxetan con itrio 90 (ZEVALIN®) y BEXXAR® con CHOP.

15 **[0311]** Las terapias mencionadas pueden complementarse o combinarse con el trasplante o tratamiento de células madre. Los procedimientos terapéuticos incluyen el trasplante de células madre de sangre periférica, el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, el trasplante autólogo de médula ósea, la terapia con anticuerpos, la terapia biológica, la terapia con inhibidores enzimáticos, la irradiación corporal total, la infusión de células madre, la ablación de médula ósea con apoyo de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica *tratadas in vitro*, trasplante de sangre de cordón umbilical, técnica inmunoenzimática, terapia con rayos gamma cobalto-60 de baja LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante alogénico no mieloablativo de células madre hematopoyéticas.

#### *Terapia Combinada para Linfomas no Hodgkin*

25 **[0312]** El tratamiento de los linfomas no Hodgkin (NHL), especialmente los de origen de células B, incluye el uso de anticuerpos monoclonales, enfoques de quimioterapia estándar (p. ej., CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona), FCM (fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona), MCP (mitoxantrona, clorambucil y prednisolona), todos ellos incluyendo opcionalmente rituximab (R) y similares), radioinmunoterapia y combinaciones de los mismos, especialmente la integración de una terapia de anticuerpos con quimioterapia.

30 **[0313]** Ejemplos de anticuerpos monoclonales no conjugados para el tratamiento de cánceres de NHL/células B incluyen rituximab, alemtuzumab, anticuerpos anti-CD20 humanos o humanizados, lumiliximab, ligando inductor de apoptosis relacionado con anti-TNF (anti-TRAIL), bevacizumab, galiximab, epratuzumab, SGN-40 y anti-CD74.

35 **[0314]** Ejemplos de agentes anticuerpos experimentales usados en el tratamiento de cánceres de células NHLB incluyen ofatumumab, ha20, PROD 1921, alemtuzumab, galiximab, SGN-40, CHIR-12.12, epratuzumab, lumiliximab, apolizumab, milatuzumab, y bevacizumab.

40 **[0315]** Ejemplos de regímenes estándar de quimioterapia para cánceres de LNH/células B incluyen CHOP, FCM, CVP, MCP, R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), R-FCM, R-CVP y R MCP.

**[0316]** Entre los ejemplos de radioinmunoterapia para el NHL/cánceres de células B se incluyen el itrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®) y el yodo-131 tositumomab (BEXXAR®).

#### 45 *Terapia Combinada para Linfoma de Células del Manto*

**[0317]** Los tratamientos terapéuticos para el linfoma de células del manto (MCL) incluyen quimioterapias combinadas como CHOP, hiperCVAD y FCM. Estos regímenes también pueden complementarse con el anticuerpo monoclonal rituximab para formar terapias combinadas R-CHOP, hyperCVAD-R y R-FCM. Cualquiera de las terapias mencionadas puede combinarse con el trasplante de células madre o la ICE para tratar la MCL.

50 **[0318]** Un enfoque alternativo para tratar el MCL es la inmunoterapia. Una inmunoterapia utiliza anticuerpos monoclonales como el rituximab. Otra utiliza vacunas contra el cáncer, como la GTOP-99, que se basan en la composición genética del tumor de cada paciente.

55 **[0319]** Un enfoque modificado para tratar el MCL es la radioinmunoterapia, en la que un anticuerpo monoclonal se combina con una partícula de radioisótopo, como el yodo-131 tositumomab (BEXXAR®) y el itrio-90 ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®). En otro ejemplo, BEXXAR® se utiliza en tratamiento secuencial con CHOP.

60 **[0320]** Otros enfoques para tratar la MCL incluyen el trasplante autólogo de células madre junto con quimioterapia a dosis altas, la administración de inhibidores del proteasoma como bortezomib (VELCADE® o PS-341), o la administración de agentes antiangiogénesis como talidomida, especialmente en combinación con rituximab.

65 **[0321]** Otro enfoque de tratamiento es la administración de fármacos que conducen a la degradación de la proteína Bcl-2 y aumentan la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, como el oblimersen, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

5 **[0322]** Otro enfoque de tratamiento incluye la administración de inhibidores de mTOR, que pueden conducir a la inhibición del crecimiento celular e incluso a la muerte celular. Ejemplos no limitantes son sirolimus, temsirolimus (TORISEL<sup>®</sup>, CCI-779), CC-115, CC-223, SF-1126, PQR-309 (bimiralisib), voxalisib, GSK-2126458, y temsirolimus en combinación con RITUXAN<sup>®</sup>, VELCADE<sup>®</sup>, u otros agentes quimioterapéuticos.

10 **[0323]** Se han divulgado otras terapias recientes para MCL. Tales ejemplos incluyen flavopiridol, palbociclib (PD0332991), R-roscovitina (seliciclib, CYC202), estirilsulfonas, obatoclax (GX15-070), TRAIL, anticuerpos anti-TRAIL receptores de muerte DR4 y DR5, temsirolimus (TORISEL<sup>®</sup>, CCI-779), everolimus (RAD001), BMS-345541, curcumina, SAHA, talidomida, lenalidomida (REVLIMID<sup>®</sup>, CC-5013) y geldanamicina (17-AAG).

#### *Terapia Combinada para Macroglobulinemia de Waldenstrom*

15 **[0324]** Los agentes terapéuticos utilizados para tratar la macroglobulinemia de Waldenstrom (WM) incluyen aldesleucina, alemtuzumab, alvocidib, trihidrato de amifostina, aminocamptotecina, antineoplastón A10, antineoplastón AS2-0401, globulina antitumoral, trióxido de arsénico, HSPCC-1 autólogo derivado de tumor humano, inhibidor de la proteína de la familia Bcl-96 ABT-2, betaaletina, bortezomib (VELCADE<sup>®</sup>), briostatina 263, busulfán, campath-1H, carboplatino, carmustina, acetato de caspofungina, CC-1, cisplatino, clofarabina, ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, denileucina difitox, dexametasona, docetaxel, dolastatina 5103, clorhidrato de doxorubicina, DT-PACE, enzastaurina, epoetina alfa, epratuzumab (anticuerpo humanizado hLL2- anti-CD22), etopósido, everolimus, fenretinida, filgrastim, fludarabina, ifosfamida, anticuerpo monoclonal MN-111 de indio-10, tositumomab de yodo-14, clorhidrato de irinotecán, ixabepilona, células asesinas activadas por linfocinas, melfalán, mesna, metotrexato, clorhidrato de mitoxantrona, anticuerpo monoclonal CD19 (como tisagenlecleucel-T, CART-131, CTL-19), anticuerpo monoclonal CD20, motexafin gadolinio, micofenolato mofetil, nelarabina, oblimersen, acetato de octreotida, ácidos grasos omega-019, oxaliplatino, paclitaxel, pegfilgrastim, clorhidrato de doxorubicina liposomal PEGilado, pentostatina, perifosina, prednisona, ligando flt3 recombinante, trombopoyetina humana recombinante, interferón alfa recombinante, interleucina-3 recombinante, interleucina-11 recombinante, rituximab, sargramostim, citrato de sildenafil (VIAGRA<sup>®</sup>), simvastatina, sirolimus, tacrolimus, tanespimicina, talidomida, linfocitos alogénicos terapéuticos, tiotepa, tipifarnib, tositumomab, ulocuplumab, veltuzumab, sulfato de vincristina, ditartrato de vinorelbina, vorinostat, vacuna peptídica WT1 12, vacuna peptídica análoga WT-126-134, ibritumomab tiuxetan itrio-1, epratuzumab humanizado itrio-90 y cualquier combinación de los mismos.

25 **[0325]** Entre los ejemplos de procedimientos terapéuticos utilizados para tratar la WM se incluyen el trasplante de células madre de sangre periférica, el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, el trasplante autólogo de médula ósea, la terapia con anticuerpos, la terapia biológica, la terapia con inhibidores enzimáticos, la irradiación corporal total, la infusión de células madre, ablación de médula ósea con apoyo de células madre, trasplante de células madre de sangre periférica *tratadas in vitro*, trasplante de sangre de cordón umbilical, técnicas inmunoenzimáticas, terapia con rayos gamma cobalto-60 de baja LET, bleomicina, cirugía convencional, radioterapia y trasplante alogénico no mieloablato de células madre hematopoyéticas.

#### *Tratamiento combinado del linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)*

40 **[0326]** Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) incluyen ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, anticuerpos monoclonales anti-CD20, etopósido, bleomicina, muchos de los agentes enumerados para WM y cualquier combinación de los mismos, como ICE y R-ICE. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar la LDCBG incluyen rituximab (Rituxan<sup>®</sup>), ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina (hidroxidaunorrubicina), sulfato de vincristina (Oncovin<sup>®</sup>), prednisona, bendamustina, ifosfamida, carboplatino, etopósido, ibrutinib, polatuzumab vedotin piiiq, bendamustina, copanlisib, lenalidomida (Revlimid<sup>®</sup>), dexametasona, citarabina, cisplatino, Yescarta<sup>®</sup>, Kymriah<sup>®</sup>, Polivy<sup>®</sup> (polatuzumab vedotin), BR (bendamustina (Treanda<sup>®</sup>), gemcitabina, oxiplatino, oxaliplatino, tafasitamab, polatuzumab, ciclofosfamida, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el LDCBG incluyen R-CHOP (rituximab + ciclofosfamida + clorhidrato de doxorubicina (hidroxidaunorrubicina)+ sulfato de vincristina (Oncovin<sup>®</sup>), + prednisona), rituximab + bendamustina, R-ICE (rituximab + ifosfamida + carboplatino + etopósido), rituximab + lenalidomida, R-DHAP (rituximab + dexametasona + altas dosis de citarabina (Ara C) + cisplatino), Polivy<sup>®</sup> (polatuzumab vedotin) +BR (bendamustina (Treanda<sup>®</sup>) y rituximab (Rituxan<sup>®</sup>), R-GemOx (Gemcitabina + oxaliplatino + rituximab), Tafa-Len (tafasitamab + lenalidomida), Tafasitamab + Revlimid<sup>®</sup>, polatuzumab+bendamustina, Gemcitabina + oxaliplatino, R-EPOCH (rituximab + fosfato de etopósido + prednisona + sulfato de vincristina (Oncovin<sup>®</sup>) + ciclofosfamida + clorhidrato de doxorubicina (hidroxidaunorrubicina)), o CHOP (ciclofosfamida + clorhidrato de doxorubicina (hidroxidaunorrubicina)+ sulfato de vincristina (Oncovin<sup>®</sup>) + prednisona). En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el LDCBG incluyen tafasitamab, glofitamab, epcoritamab, Lonca-T (loncastuximab tesirina), Debio-1562, polatuzumab, Yescarta, JCAR017, ADCT-402, brentuximab vedotin, MT-3724, odronextamab, Auto-03, Allo-501A o TAK-007.

#### *Terapia Combinada para Leucemia Linfocítica Crónica*

65 **[0327]** Agentes terapéuticos utilizados para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL) incluyen el clorambucilo, la ciclofosfamida, la fludarabina, la pentostatina, la cladribina, la doxorubicina, la vincristina, la prednisona, la prednisolona, el alemtuzumab, muchos de los agentes enumerados para la WM, y la quimioterapia combinada y la quimioinmunoterapia,

incluidos los siguientes regímenes combinados comunes: CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR y FR.

*Terapia combinada para el síndrome mielodisplásico de alto riesgo (HR MDS)*

5 **[0328]** Los agentes terapéuticos utilizados para tratar los SMD RH incluyen azacitidina (Vidaza®), decitabina (Dacogen®), lenalidomida (Revlimid®), citarabina, idarubicina, daunorrubicina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, las combinaciones incluyen citarabina + daunorrubicina y citarabina + idarubicina. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar los SMD RH incluyen pevonedistat, venetoclax, sabatolimab, guadecitabina, rigosertib, ivosidenib, enasidenib, selinexor, BGB324, DSP-7888 o SNS-301.

10 *Terapia combinada para el síndrome mielodisplásico de bajo riesgo (LR MDS)*

15 **[0329]** Los agentes terapéuticos utilizados para tratar los SMD LR incluyen lenalidomida, azacitidina y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar los SMD LR incluyen roxadustat, luspatercept, imetelstat, LB-100 o rigosertib.

*Terapia combinada contra la leucemia mieloide aguda (AML)*

20 **[0330]** Los agentes terapéuticos utilizados para tratar la LMA incluyen citarabina, idarubicina, daunorrubicina, midostaurina (Rydapt®), venetoclax, azacitidina, ivasidenib, gilteritinib, enasidenib, citarabina a dosis bajas (LoDAC), mitoxantrona, fludarabina, factor estimulante de colonias de granulocitos, idarubicina, gilteritinib (Xospata®), enasidenib (ldhifa®), ivosidenib (Tibsovo®), decitabina (Dacogen®), mitoxantrona, etopósido, Gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®), glasdegib (Daurismo®), y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar la LMA incluyen FLAG- Ida (fludarabina, citarabina (Ara-C), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) e idarubicina), citarabina + idarubicina, citarabina + daunorrubicina + midostaurina, venetoclax + azacitidina, citarabina + daunorrubicina, o MEC (mitoxantrona, etopósido y citarabina). En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar la LMA incluyen pevonedistat, venetoclax, sabatolimab, eprenetapopt o lempoparlimab.

30 *Terapia combinada para el mieloma múltiple (MM)*

35 **[0331]** Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el MM incluyen lenalidomida, bortezomib, dexametasona, daratumumab (Darzalex®), pomalidomida, ciclofosfamida, carfilzomib (Kyprolis®), elotuzumab (Empliciti) y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el MM incluyen RVS (lenalidomida + bortezomib + dexametasona), RevDex (lenalidomida más dexametasona), CYBORD (ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona), Vel/Dex (bortezomib más dexametasona) o PomDex (pomalidomida + dexametasona a dosis bajas). En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el MM incluyen JCARH125, TAK-573, belantamab-m, ide-cel (CAR-T).

40 *Terapia Combinada Contra el Cáncer de Mama*

45 **[0332]** Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de mama incluyen paclitaxel unido a albúmina, anastrozol, atezolizumab, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorrubicina, epirubicina, everolimus, exemestano, fluorouracilo, fulvestrant, gemcitabina, ixabepilona, lapatinib, letrozol, metotrexato, mitoxantrona, paclitaxel, doxorrubicina liposomal pegilada, pertuzumab, tamoxifeno, toremifeno, trastuzumab, vinorelbina y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de mama (p. ej, HR+/-/HER2 +/-) incluyen trastuzumab (Herceptin®), pertuzumab (Peijeta®), docetaxel, carboplatino, palbociclib (Ibrance®), letrozol, trastuzumab emtansina (Kadcyla®), fulvestrant (Faslodex®), olaparib (Lynparza®), eribulina, tucatinib, capecitabina, lapatinib, everolimus (Afinitor®), exemestano, mesilato de eribulina (Halaven®) y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de mama incluyen trastuzumab + pertuzumab + docetaxel, trastuzumab + pertuzumab + docetaxel + carboplatino, palbociclib + letrozol, tucatinib + capecitabina, lapatinib + capecitabina, palbociclib + fulvestrant, o everolimus + exemestano. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de mama incluyen trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), datopotamab deruxtecan (DS-1062), enfortumab vedotin (Padcev®), balixafortide, elacestrant, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de mama incluyen balixafortida + eribulina.

55 *Terapia combinada para el cáncer de mama triple negativo (TNBC)*

60 **[0333]** Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el TNBC incluyen atezolizumab, ciclofosfamida, docetaxel, doxorrubicina, epirubicina, fluorouracilo, paclitaxel y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el TNBC incluyen olaparib (Lynparza®), atezolizumab (Tecentriq®), paclitaxel (Abraxane®), eribulina, bevacizumab (Avastin®), carboplatino, gemcitabina, mesilato de eribulina (Halaven®), sacituzumab govitecan (Trodelvy®), pembrolizumab (Keytruda®), cisplatino, doxorrubicina, epirubicina o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos para tratar el CMTN incluyen atezolizumab + paclitaxel, bevacizumab + paclitaxel, carboplatino + paclitaxel, carboplatino + gemcitabina o paclitaxel + gemcitabina. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el CMTN incluyen eriaspasa, capivasertib, alpelisib, rucaparib + nivolumab, atezolizumab + paclitaxel + gemcitabina + capecitabina + carboplatino, ipatasertib + paclitaxel, ladiratuzumab

vedotin + pembrolimab, durvalumab + DS-8201a, trilaciclib + gemcitabina + carboplatino. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el CMTN incluyen trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), datopotamab deruxtecan (DS-1062), enfortumab vedotin (Padcev®), balixafortide adagloxad simolenina, nelipepimut-s (NeuVax®), nivolumab (Opdivo®), rucaparib, toripalimab (Tuoyi®), camrelizumab, capivasertib, durvalumab (Imfinzi®), y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el CMTN incluyen nivolumab + rucaparib, bevacizumab (Avastin®) + quimioterapia, toripalimab + paclitaxel, toripalimab + paclitaxel unido a albúmina, camrelizumab + quimioterapia, pembrolizumab + quimioterapia, balixafortide + eribulina, durvalumab + trastuzumab deruxtecan, durvalumab + paclitaxel, o capivasertib + paclitaxel.

#### 10 *Terapia Combinada Contra el Cáncer de Vejiga*

**[0334]** Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de vejiga incluyen datopotamab deruxtecan (DS-1062), trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), erdafitinib, eganelisib, lenvatinib, bempedaldesleukin (NKTR-214), o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de vejiga incluyen eganelisib + nivolumab, pembrolizumab (Keytruda®) + enfortumab vedotin (Padcev®), nivolumab + ipilimumab, durvalumab + tremelimumab, lenvatinib + pembrolizumab, enfortumab vedotin (Padcev®) + pembrolizumab, y bempedaldesleukin + nivolumab.

#### 20 *Terapia combinada para el cáncer colorrectal (CRC)*

**[0335]** Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el CCR incluyen bevacizumab, capecitabina, cetuximab, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, oxaliplatino, panitumumab, ziv-aflibercept y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el CCR incluyen bevacizumab (Avastin®), leucovorina, 5-FU, oxaliplatino (FOLFOX), pembrolizumab (Keytruda®), FOLFIRI, regorafenib (Stivarga®), aflibercept (Zaltrap®), cetuximab (Erbix®), Lonsurf (Orcantas®), XELOX, FOLFOXIRI, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el CCR incluyen bevacizumab + leucovorina + 5-FU + oxaliplatino (FOLFOX), bevacizumab + FOLFIRI, bevacizumab + FOLFOX, aflibercept + FOLFIRI, cetuximab + FOLFIRI, bevacizumab + XELOX y bevacizumab + FOLFOXIRI. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el CCR incluyen binimetinib + encorafenib + cetuximab, trametinib + dabrafenib + panitumumab, trastuzumab + pertuzumab, napabucasina + FOLFIRI + bevacizumab, nivolumab + ipilimumab.

#### 30 *Terapia Combinada Contra el Cáncer de Esófago y de la Unión Esofagogástrica*

**[0336]** Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica incluyen capecitabina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, epirubicina, fluoropirimidina, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, oxaliplatino, paclitaxel, ramucirumab, trastuzumab y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de la unión gastroesofágica (GEJ) incluyen herceptina, cisplatino, 5-FU, ramucirumab o paclitaxel. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer GEJ incluyen ALX-148, AO-176 o IBI-188.

#### 40 *Terapia Combinada Contra el Cáncer Gástrico*

**[0337]** Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer gástrico incluyen capecitabina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, epirubicina, fluoropirimidina, fluorouracilo, irinotecán, leucovorina, mitomicina, oxaliplatino, paclitaxel, ramucirumab, trastuzumab y cualquier combinación de los mismos.

#### 50 *Terapia Combinada Contra el Cáncer de Cabeza y Cuello*

**[0338]** Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de cabeza y cuello incluyen afatinib, bleomicina, capecitabina, carboplatino, cetuximab, cisplatino, docetaxel, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, metotrexato, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, vinorelbina y cualquier combinación de los mismos.

**[0339]** Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) incluyen pembrolizumab, carboplatino, 5-FU, docetaxel, cetuximab (Erbix®), cisplatino, nivolumab (Opdivo®) y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el HNSCC incluyen pembrolizumab + carboplatino + 5-FU, cetuximab + cisplatino + 5-FU, cetuximab + carboplatino + 5-FU, cisplatino + 5-FU y carboplatino + 5-FU. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el HNSCC incluyen durvalumab, durvalumab + tremelimumab, nivolumab + ipilimumab, rovalucecel, pembrolizumab, pembrolizumab + epacadostat, GSK3359609 + pembrolizumab, lenvatinib + pembrolizumab, retifanlimab, retifanlimab + enobituzumab, ADU-S100 + pembrolizumab, epacadostat + nivolumab + ipilimumab/lirilumab.

#### 60 *Terapia Combinada Contra el Cáncer de Pulmón No Microcítico*

**[0340]** Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) incluyen afatinib, paclitaxel ligado a albúmina, alectinib, atezolizumab, bevacizumab, cabozantinib, carboplatino, cisplatino, crizotinib, dabrafenib, docetaxel, erlotinib, etopósido, gemcitabina, nivolumab, paclitaxel, pembrolizumab, pemetrexed,

ramucirumab, trametinib, trastuzumab, vandetanib, vemurafenib, vinblastina, vinorelbina y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el NSCLC incluyen alectinib (Alecensa<sup>®</sup>), dabrafenib (Tafinlar<sup>®</sup>), trametinib (Mekinist<sup>®</sup>), osimertinib (Tagrisso<sup>®</sup>), entrectinib (Tarceva<sup>®</sup>), crizotinib (Xalkori<sup>®</sup>), pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>), carboplatino, pemetrexed (Alimta<sup>®</sup>), nab-paclitaxel (Abraxane<sup>®</sup>), ramucirumab (Cyramza<sup>®</sup>), docetaxel, bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>), brigatinib, gemcitabina, cisplatino, afatinib (Gilotrif<sup>®</sup>), nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>), gefitinib (Iressa<sup>®</sup>) y sus combinaciones. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el NSCLC incluyen dabrafenib + trametinib, pembrolizumab + carboplatino + pemetrexed, pembrolizumab + carboplatino + nab-paclitaxel, ramucirumab + docetaxel, bevacizumab + carboplatino + pemetrexed, pembrolizumab + pemetrexed + carboplatino, cisplatino + pemetrexed, bevacizumab + carboplatino + nab-paclitaxel, cisplatino + gemcitabina, nivolumab + docetaxel, carboplatino + pemetrexed, carboplatino + nab-paclitaxel, o pemetrexed + cisplatino + carboplatino. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para el NSCLC incluyen datopotamab deruxtecan (DS-1062), trastuzumab deruxtecan (Enhertu<sup>®</sup>), enfortumab vedotin (Padcev<sup>®</sup>), durvalumab, canakinumab, cemiplimab, nogapendekin alfa, avelumab, tiragolumab, domvanalimab, vibostolimab, ociperlimab, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el NSCLC incluyen datopotamab deruxtecan + pembrolizumab, datopotamab deruxtecan + durvalumab, durvalumab + tremelimumab, pembrolizumab + lenvatinib + pemetrexed, pembrolizumab + olaparib, nogapendekin alfa (N-803) + pembrolizumab, tiragolumab + atezolizumab, vibostolimab + pembrolizumab, u ociperlimab + tislelizumab.

#### 20 *Terapia Combinada Contra el Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas*

**[0341]** Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) incluyen atezolizumab, bendamustine, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, etopósido, gemcitabina, ipillimumab, irinotecán, nivolumab, paclitaxel, temozolomida, topotecán, vincristina, vinorelbina y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el CPCP incluyen atezolizumab, carboplatino, cisplatino, etopósido, paclitaxel, topotecán, nivolumab, durvalumab, trilaciclib o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el CPCP incluyen atezolizumab + carboplatino + etopósido, atezolizumab + carboplatino, atezolizumab + etopósido o carboplatino + paclitaxel.

#### 30 *Terapia Combinada Contra el Cáncer de Ovario*

**[0342]** Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de ovario incluyen 5-fluorouracilo, paclitaxel unido a albúmina, altretamina, anastrozol, bevacizumab, capecitabina, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, etopósido, exemestano, gemcitabina, ifosfamida, irinotecán, letrozol, acetato de leuprolida, doxorubicina liposomal, acetato de megestrol, melfalán, olaparib, oxaliplatino, paclitaxel, pazopanib, pemetrexed, tamoxifeno, topotecán, vinorelbina y cualquier combinación de los mismos.

#### 35 *Terapias Combinadas Para el Cáncer de Páncreas*

**[0343]** Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de páncreas incluyen 5-FU, leucovorina, oxaliplatino, irinotecán, gemcitabina, nab-paclitaxel (Abraxane<sup>®</sup>), FOLFIRINOX y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de páncreas incluyen 5-FU + leucovorina + oxaliplatino + irinotecán, 5-FU + irinotecán nanoliposomal, leucovorina + irinotecán nanoliposomal y gemcitabina + nab-paclitaxel.

#### 45 *Terapias combinadas para el cáncer de próstata*

**[0344]** Los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de próstata incluyen enzalutamida (Xtandi<sup>®</sup>), leuprolida, trifluridina, tipiracilo (Lonsurf), cabazitaxel, prednisona, abiraterona (Zytiga<sup>®</sup>), docetaxel, mitoxantrona, bicalutamida, LHRH, flutamida, ADT, sabizabulina (Veru-111) y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer de próstata incluyen enzalutamida + leuprolida, trifluridina + tipiracilo (Lonsurf), cabazitaxel + prednisona, abiraterona + prednisona, docetaxel + prednisona, mitoxantrona + prednisona, bicalutamida + LHRH, flutamida + LHRH, leuprolida + flutamida y abiraterona + prednisona + ADT.

#### 55 *Ejemplos adicionales de terapias combinadas*

**[0345]** En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IIc), (IId), (IIe), (IIe), (IIe), (IIe), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIf), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con uno o más agentes terapéuticos seleccionados entre un inhibidor de PI3K, un agente de unión a Trop-2, un antagonista de CD47, un antagonista de SIRP $\alpha$ , un agonista de FLT3R, un antagonista de PD-1, un antagonista de PD-L1, un inhibidor de MCL1, un agente de unión a CCR8, un antagonista de HPK1, un inhibidor de DGK $\alpha$ , un inhibidor de CISH, un inhibidor de PARP-7, un inhibidor de Cbl-b, un inhibidor de KRAS (por ej.g., un inhibidor de KRAS G12C o G12D), un degradador de KRAS, un degradador de beta-catenina, un degradador de helios, un inhibidor de CD73, un antagonista del receptor de adenosina, un antagonista de TIGIT, un agente de unión de TREM1, un agente de unión de TREM2, un agonista de CD137, un agente de unión de GITR, un agente de unión de OX40 y una terapia celular CAR-T.

5 **[0346]** En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con uno o más agentes terapéuticos seleccionados entre un inhibidor de PI3K $\delta$  (*p. ej.*, idealisib), un conjugado farmacológico de anticuerpos anti-Trop-2 (*p. ej.*, sacituzumab govitecan, datopotamab deruxtecan (DS-1062)), un anticuerpo anti-CD47 o un agente bloqueante de CD47 (*p. ej.*, magrolimab, DSP-107, AO-176, ALX-148, letaplimab (IBI-188), lemozoparlimab, TTI-621, TTI-622), un anticuerpo anti-SIRP $\alpha$  (*p. ej.*, GS-0189), una proteína de fusión FLT3L-Fc (*p. ej.*, GS-3583), un anticuerpo anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab, zimberelimab), una molécula pequeña inhibidora de PD-L1 (*p. ej.*, GS-4224), un anticuerpo anti-PD-L1 (*p. ej.*, atezolizumab, avelumab), un inhibidor de MCL1 de molécula pequeña (*p. ej.*, GS-9716), un inhibidor de HPK1 de molécula pequeña (*p. ej.*, GS-6451), un degradador de HPK1 (PROTAC; *p. ej.*, ARV-766), un inhibidor de DGK $\alpha$  de molécula pequeña, un inhibidor de CD73 de molécula pequeña (*p. ej.*, quemliclustat (AB680)), un anticuerpo anti-CD73 (*p. ej.*, oleclumab), un antagonista dual de los receptores de adenosina A<sub>2a</sub>/A<sub>2b</sub> (*p. ej.*, etrumadenant (AB928)), un anticuerpo anti-TIGIT (*p. ej.*, tiragolumab, vibostolimab, domvanalimab, AB308), un anticuerpo anti-TREM1 (*p. ej.*, PY159), un anticuerpo anti-TREM2 (*p. ej.*, PY314), un agonista de CD137 (*p. ej.*, AGEN-2373), un agente de unión G1TR/OX40 (*p. ej.*, AGEN-1223), una variante de IL-2 (IL-2v; por ejemplo, aldesleukin (Proleukin)), bempegaldesleukin (NKTR-214), nemvaleukin alfa (ALKS-4230), o GS-4528), y una terapia celular CAR-T (*p. ej.*, axicabtagene ciloleucel, brexucabtagene autoleucel, tisagenlecleucel).

20 **[0347]** En algunas realizaciones un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIh), (IIi), (IIj), (IIk), (IIa), (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (V), (Va), (VI), o (VIa), proporcionados en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra con uno o más agentes terapéuticos seleccionados entre idealisib, sacituzumab govitecan, magrolimab, GS-0189, GS-3583, zimberelimab, GS-4224, GS-9716, GS-6451, GS-4528, quemliclustat (AB680), etrumadenant (AB928), domvanalimab, AB308, PY159, PY314, AGEN-1223, AGEN-2373, axicabtagene ciloleucel y brexucabtagene autoleucel.

## 25 EJEMPLOS

30 **[0348]** Sólo los ejemplos / compuestos de las fórmulas 2, 25, 35, 46, 84, 97, 98, 119, 120, 209, 328, 329, 334, 335 y 350 están comprendidos en el ámbito de las reivindicaciones. Todos los demás ejemplos / compuestos son comparativos.

35 **[0349]** Los compuestos aquí divulgados pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes Esquemas y Ejemplos, utilizando materiales apropiados y se ejemplifican además con los siguientes ejemplos específicos. Además, utilizando los procedimientos descritos en el presente documento, en conjunción con las habilidades ordinarias en el arte, compuestos adicionales de la presente divulgación reivindicada en el presente documento se pueden preparar fácilmente. Los ejemplos ilustran además detalles para la preparación de los compuestos de la presente divulgación. Los expertos en la materia comprenderán fácilmente que para preparar estos compuestos pueden utilizarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos de preparación. Para sintetizar compuestos que son realizaciones descritas en la presente divulgación, la inspección de la estructura del compuesto a sintetizar proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. En algunos casos, la identidad del producto final puede hacer aparente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un proceso de inspección, dados los ejemplos aquí expuestos. Los compuestos pueden aislarse en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, como las descritas anteriormente. Los compuestos aquí descritos suelen ser estables y aislables a temperatura y presión ambiente.

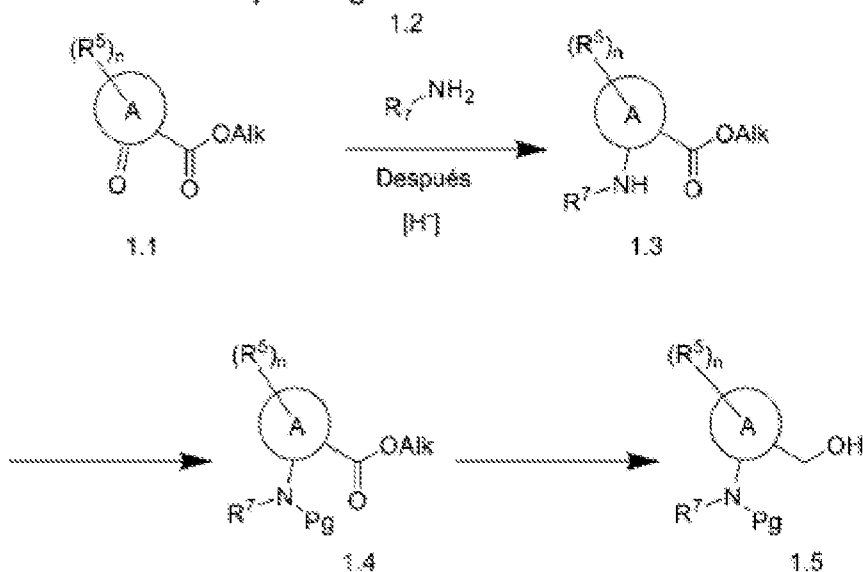
45 **[0350]** A continuación se muestra una ilustración de la preparación de los compuestos aquí divulgados. A menos que se indique lo contrario, las variables tienen el mismo significado descrito anteriormente. Los ejemplos que se presentan a continuación pretenden ilustrar determinadas realizaciones de la divulgación. Los materiales de partida adecuados, los bloques de construcción y los reactivos empleados en la síntesis descrita a continuación están disponibles comercialmente en AbovChem, Acros Organics, Astatech, Combi Blocks, Oakwood Chemical o Sigma-Aldrich, por ejemplo, o pueden prepararse rutinariamente mediante procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en "March's Advanced Organic Chemistry": Reactions, Mechanisms, and Structure", 5ª edición; John Wiley & Sons o T. Eicher, S. Hauptmann "The Chemistry of Heterocycles; Structures, Reactions, Synthesis and Application", 2ª edición, Wiley-VCH 2003; Fieser et al. "Fieser's Reagents for organic Synthesis" John Wiley & Sons 2000.

55

60

65

## Esquema general de reacción 1:

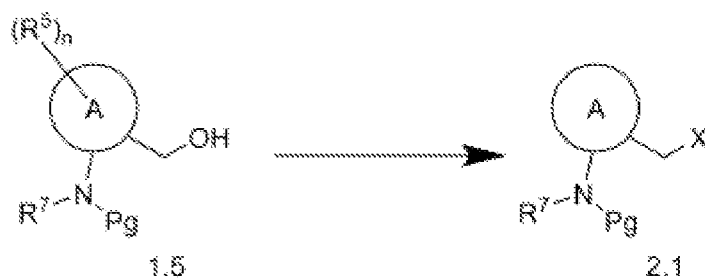


30

35

[0351] Los compuestos de la Fórmula 1.3 pueden producirse haciendo reaccionar el Intermedio 1.1 con una amina adecuada de la Fórmula 1.2 en presencia o ausencia de un catalizador (p. ej., ácido p-toluenosulfónico,  $Ca(OTf)_2$ ,  $TiCl_4$ ) en un disolvente inerte (p. ej., benceno, tolueno) a temperatura elevada o a temperatura ambiente seguido de tratamiento con un reactivo reductor adecuado (p. ej.,  $NaBH_4$ ,  $Na(OAc)_3BH$ ,  $NaBH_3CN$ ). Un compuesto de la Fórmula 1.3 puede protegerse con un reactivo adecuado (p. ej.,  $Boc_2O$ ) en presencia o ausencia de una base (p. ej., N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, DMAP) para producir compuestos de la Fórmula 1.4 (p. ej.,  $Pg = Boc$ ). Los compuestos de Fórmula 1.4 pueden hacerse reaccionar con un agente reductor adecuado (por ejemplo,  $LiAlH_4$ , DIBAL-H) para generar compuestos de Fórmula 1.5. Alternativamente, los compuestos de Fórmula 1.5 pueden producirse por hidrólisis de compuestos de Fórmula 1.4 con una base adecuada (por ejemplo,  $NaOH$ ,  $KOH$ ,  $LiOH$ ) seguida de reducción del ácido carboxílico en condiciones reductoras adecuadas (por ejemplo, clorofornato de isobutilo seguido de  $NaBH_4$ ,  $BH_3$  en THF). El anillo A representa un cicloalquilo o heterociclilo (p. ej., ciclohexilo, ciclohexenilo o tetrahidropirranilo).

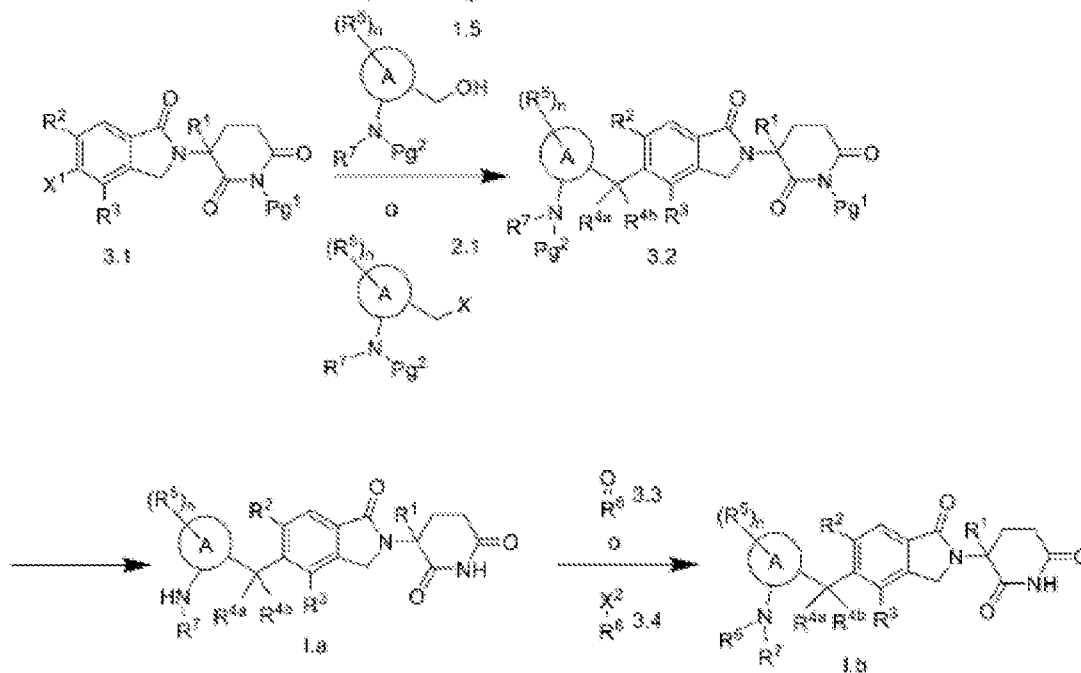
## Esquema general de reacción 2:



55

[0352] Los compuestos de la Fórmula 2.1, donde X es un grupo saliente (p. ej., Cl, Br, I, OTs, OMs), pueden producirse haciendo reaccionar el intermedio 1.5 en condiciones adecuadas (p. ej.,  $PPh_3$  con  $I_2$ ,  $PPh_3$  con  $CCl_4$ ,  $PPh_3$  con  $CBR_4$ ,  $SOCl_2$ ,  $TsCl$ ,  $MsCl$ ,  $Ms_2O$ ) en un disolvente inerte (p. ej., THF, MeCN, DCM). El anillo A representa un cicloalquilo o heterociclilo (p. ej., ciclohexilo, ciclohexenilo o tetrahidropirranilo).

## Esquema general de reacción 3:



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

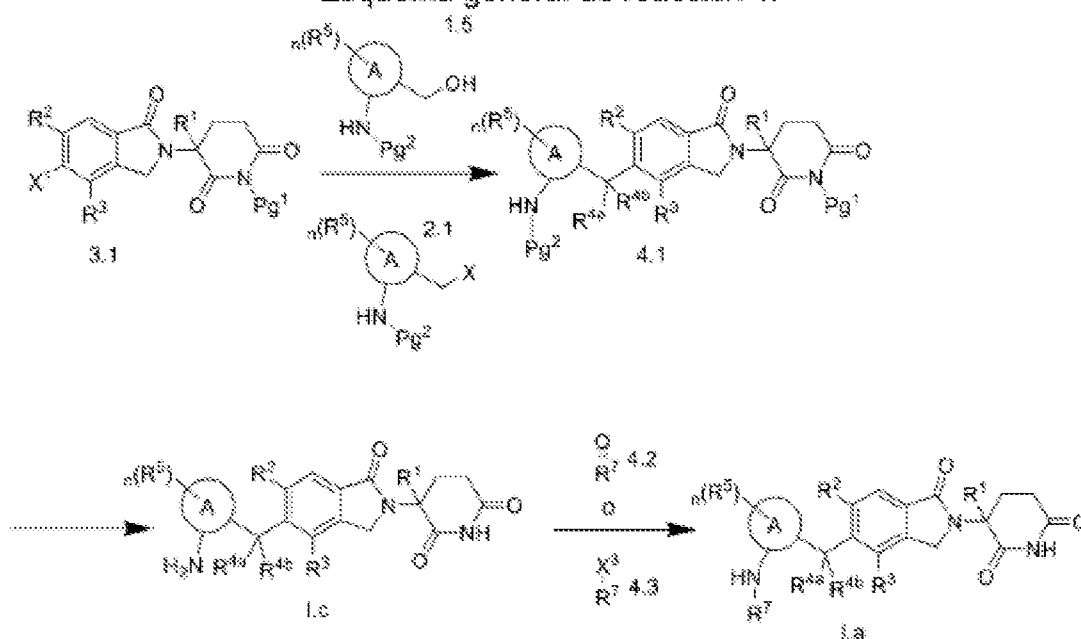
55

60

65

[0353] Los compuestos de la Fórmula 3.2 pueden producirse haciendo reaccionar el Intermedio 3.1 (donde X<sup>1</sup> = Br, I, Cl, OTf) con un compuesto de la Fórmula 1.5 en presencia de un precatalizador metálico adecuado (p. ej. NiBr<sub>2</sub>(glima), NiCl<sub>2</sub>(glima)) con un ligando adecuado (p. ej. dtbbpy), fotocatalizador (p. ej. Ir[(dF(CF<sub>3</sub>)ppy)<sub>2</sub>dtbbpy]PF<sub>6</sub>), y base (p. ej., TMP, quinuclidina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) en un disolvente inerte (p. ej., DMF, DMA, TBME, CpOMe, 1,4-dioxano) bajo irradiación por LED azules tras la activación del alcohol 1.5 con un carbeno N-heterocíclico adecuado (por ejemplo, tetrafluorborato de 5,7-di-terc-butil-3-fenilbenzo[d]oxazol-3-io). Alternativamente, los compuestos de la Fórmula 3.2 pueden producirse haciendo reaccionar el Intermedio 3.1 (donde X<sup>1</sup> = Br, I, Cl, OTf) en presencia de un catalizador adecuado de paladio o níquel con un reactivo reductor adecuado (por ejemplo, Zn, Mn, silano TMS). Un compuesto de la Fórmula 3.2 (por ejemplo, Pg<sup>2</sup> = Boc, Pg<sup>1</sup> = SEM) puede desprotegerse posteriormente en condiciones adecuadas (por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico seguido de DMEDA) para revelar un compuesto de la Fórmula 1.a que contiene una amina secundaria. Los compuestos de Fórmula 1.a pueden entonces hacerse reaccionar con un aldehído o cetona adecuados de Fórmula 3.3 en presencia de un reactivo reductor adecuado (p. ej., NaBH<sub>4</sub>, Na(OAc)<sub>3</sub>BH, Na(CN)<sub>3</sub>BH) para producir compuestos de Fórmula 1.b. Alternativamente, los compuestos de Fórmula 1.b pueden ensamblarse mediante la combinación de compuestos de Fórmula 1.a con un Intermedio 3.4, donde X<sup>2</sup> es un grupo saliente (p. ej., Cl, Br, I, OTs, OMs), en presencia o ausencia de una base (p. ej., N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CsCO<sub>3</sub>) en un disolvente inerte (p. ej., DMF, acetonitrilo) a r.t. o temperatura elevada. El anillo A representa un cicloalquilo o heterociclilo (p. ej., ciclohexilo, ciclohexenilo o tetrahidropiraniilo).

## Esquema general de reacción 4:

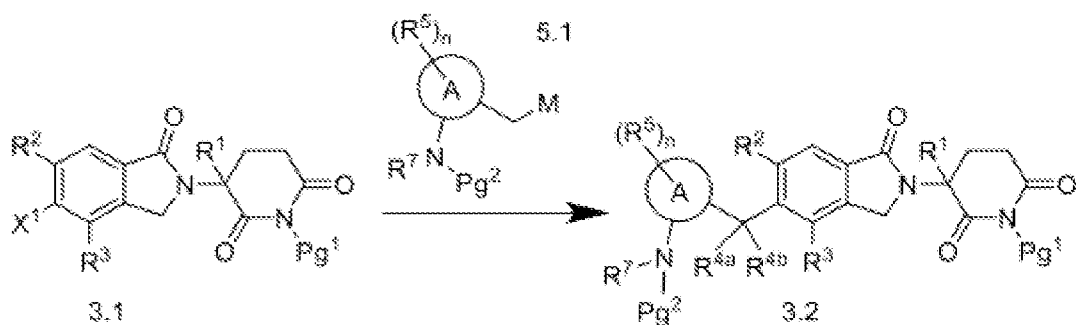


5  
10  
15  
20  
25

[0354] Los compuestos de la Fórmula 4.1 pueden producirse haciendo reaccionar el Intermedio 3.1 (donde X<sup>1</sup> = Br, I, Cl, OTf) con un compuesto de la Fórmula 1.5 en presencia de un precatalizador metálico adecuado (p. ej. NiBr<sub>2</sub>(glima), NiCl<sub>2</sub>(glima)) con un ligando adecuado (p. ej. dtbbpy), fotocatalizador (p. ej. Ir[(dF(CF<sub>3</sub>)ppy)<sub>2</sub>dtbbpy]PF<sub>6</sub>), y base (p. ej., TMP, quinuclidina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) en un disolvente inerte (p. ej., DMF, DMA, TBME, CpOMe, 1,4-dioxano) bajo irradiación por LED azules tras la activación del alcohol 1.5 con un carbeno N-heterocíclico adecuado (por ejemplo, tetrafluoroborato de 5,7-di-terc-butil-3-fenilbenzo[d]oxazol-3-io). Alternativamente, los compuestos de Fórmula 4.1 pueden producirse haciendo reaccionar el Intermedio 3.1 (donde X<sup>1</sup> = Br, I, Cl, OTf) con un compuesto de Fórmula 2.1 (donde X = Br, I, Cl, OTf) en presencia de un catalizador adecuado de paladio o níquel con un reactivo reductor adecuado (por ejemplo, Zn, Mn, silano TMS). Un compuesto de la Fórmula 4.1 (por ejemplo, Pg<sup>2</sup> = Boc, Pg<sup>1</sup> = SEM) puede desprotegerse posteriormente en condiciones adecuadas (por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico seguido de DMEDA) para revelar un compuesto de la Fórmula 1.c que contiene una amina primaria. Los compuestos de Fórmula 1.c pueden entonces hacerse reaccionar con un aldehído o cetona adecuados de Fórmula 4.2 en presencia de un reactivo reductor adecuado (p. ej., NaBH<sub>4</sub>, Na(OAc)<sub>3</sub>BH, NaBH<sub>3</sub>CN) para producir compuestos de Fórmula 1.a. Alternativamente, los compuestos de Fórmula 1.a pueden ensamblarse mediante la combinación de compuestos de Fórmula 1.c con un Intermedio 4.3, donde X<sup>2</sup> es un grupo saliente (p. ej., Cl, Br, I, OTs, OMs), en presencia o ausencia de una base (p. ej., N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CsCO<sub>3</sub>) en un disolvente inerte (p. ej., DMF, acetonitrilo) a r.t. o temperatura elevada. El anillo A representa un cicloalquilo o heterociclilo (p. ej., ciclohexilo, ciclohexenilo o tetrahidropiraniilo).

45

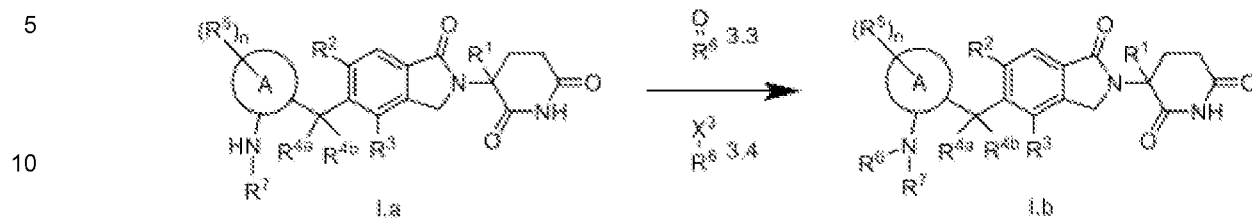
## Esquema general de reacción 5:



50  
55  
60  
65

[0355] Los compuestos de la Fórmula 3.2 pueden producirse haciendo reaccionar el Intermedio 3.1 (donde X<sup>1</sup> = Br, I, Cl, OTf) con un compañero de acoplamiento metalizado adecuado de la Fórmula 5.1 (donde M es -B, -Sn, -Zn, -Si, o -Mg) en presencia de un catalizador de paladio o níquel adecuado. El anillo A representa un cicloalquilo o heterociclilo (p. ej., ciclohexilo, ciclohexenilo o tetrahidropiraniilo).

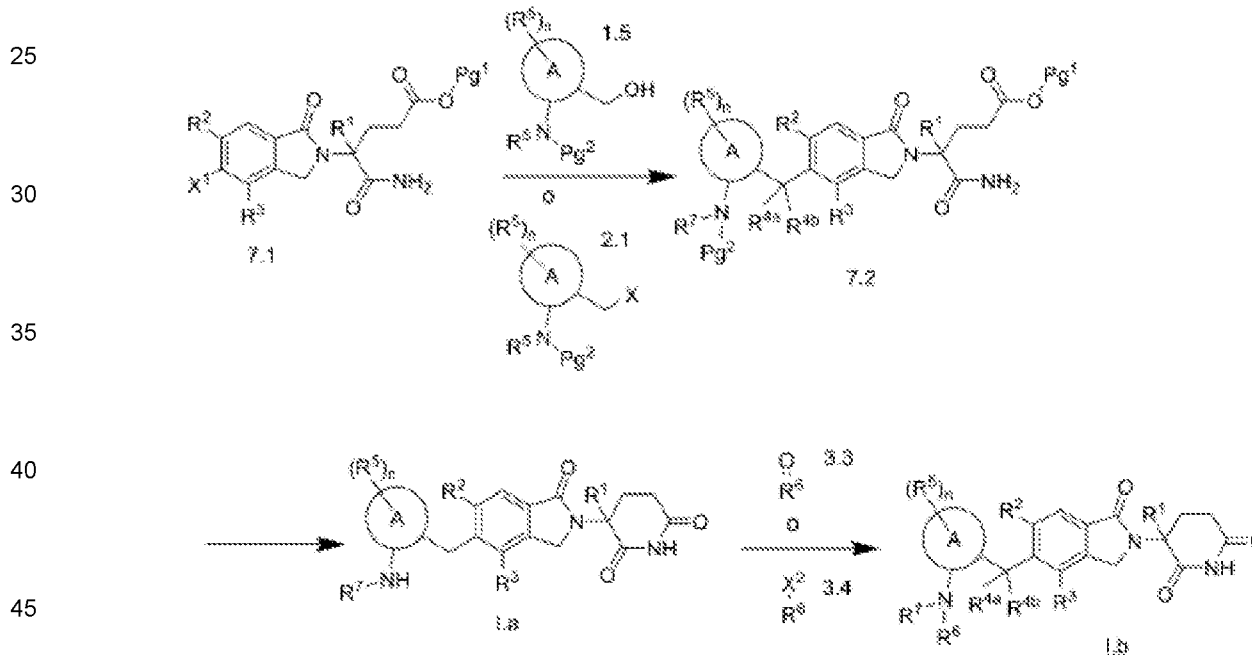
Esquema general de reacción 6:



15 **[0356]** Los compuestos de Fórmula 1.a pueden hacerse reaccionar con un aldehído o cetona adecuados de Fórmula 3.3 en presencia de un reactivo reductor adecuado (p. ej., NaBH<sub>4</sub>, Na(OAc)<sub>3</sub>BH, NaBH<sub>3</sub>CN) para producir compuestos de Fórmula 1.b. Alternativamente, los compuestos de Fórmula 1.a pueden ensamblarse mediante la combinación de compuestos de Fórmula 1.c con un Intermedio 3.4, donde X<sup>2</sup> es un grupo saliente (p. ej., Cl, Br, I, OTs, OMs), en presencia o ausencia de una base (p. ej., N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CsCO<sub>3</sub>) en un disolvente inerte (p. ej., DMF, acetonitrilo) a r.t. o temperatura elevada. El anillo A representa un cicloalquilo o heterociclilo (p. ej., ciclohexilo, ciclohexenilo o tetrahidropiraniolo).

20

Esquema general de reacción 7:



50 **[0357]** Los compuestos de la Fórmula 7.2 pueden producirse haciendo reaccionar el Intermedio 7.1 (donde X<sup>1</sup> = Br, I, Cl, OTf) con un compuesto de la Fórmula 1.5 en presencia de un precatalizador metálico adecuado (p. ej. NiBr<sub>2</sub>(glima), NiCl<sub>2</sub>(glima)) con un ligando adecuado (p. ej. dtbbpy), fotocatalizador (p. ej. Ir[(dF(CF<sub>3</sub>)ppy)<sub>2</sub>dtbbpy]PF<sub>6</sub>), y base (p. ej., TMP, quinuclidina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) en un disolvente inerte (p. ej., DMF, DMA, TBME, CpOMe, 1,4-dioxano) bajo irradiación con LED azules tras la activación del alcohol 1.5 con un carbeno N-heterocíclico adecuado (por ejemplo, tetrafluoroborato de 5,7-di-*terc*-butil-3-fenilbenzo[d]oxazol-3-io). Alternativamente, los compuestos de Fórmula 7.2 pueden producirse haciendo reaccionar el Intermedio 7.1 (donde X<sup>1</sup> = Br, I, Cl, OTf) en presencia de un catalizador adecuado de paladio o níquel con un reactivo reductor adecuado (por ejemplo, Zn, Mn, silano TMS). Un compuesto de la Fórmula 7.2 (por ejemplo, Pg<sup>2</sup> = Boc, Pg<sup>1</sup> = *terc*-butilo) puede desprotegerse y ciclizarse posteriormente en condiciones adecuadas (por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido benceno sulfónico) para revelar un compuesto de la Fórmula 1.a que contiene una amina secundaria. Los compuestos de Fórmula 1.a pueden entonces hacerse reaccionar con un aldehído o cetona adecuados de Fórmula 3.3 en presencia de un reactivo reductor adecuado (p. ej., NaBH<sub>4</sub>, Na(OAc)<sub>3</sub>BH, NaBH<sub>3</sub>CN) para producir compuestos de Fórmula 1.b. Alternativamente, los compuestos de Fórmula 1.b pueden ensamblarse mediante la combinación de compuestos de Fórmula 1.a con un Intermedio 3.4, donde X<sup>2</sup> es un grupo saliente (p. ej., Cl, Br, I, OTs, OMs), en presencia o ausencia de una base (p. ej., N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CsCO<sub>3</sub>) en un disolvente inerte (p. ej., DMF, acetonitrilo) a r.t. o temperatura elevada. El anillo A representa un cicloalquilo o heterociclilo (p. ej., ciclohexilo, ciclohexenilo o tetrahidropiraniolo).

65

## Esquema general de reacción 8:

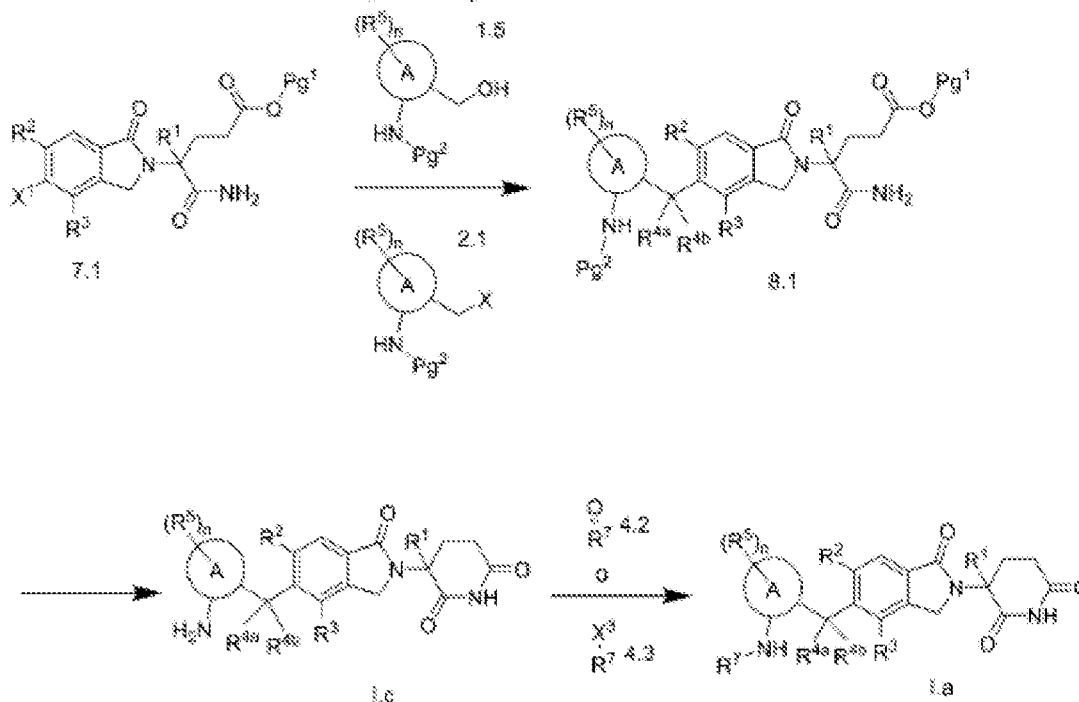
5

10

15

20

25



30

35

40

45

**[0358]** Los compuestos de Fórmula 8.1 pueden producirse haciendo reaccionar el intermedio 7.1 (donde X<sup>1</sup> = Br, I, Cl, OTf) con un compuesto de Fórmula 1.5 en presencia de un precatalizador metálico adecuado (p. ej. NiBr<sub>2</sub>(glima), NiCl<sub>2</sub>(glima)) con un ligando adecuado (p. ej. dtbbpy), fotocatalizador (p. ej. Ir[(dF(CF<sub>3</sub>)ppy)<sub>2</sub>dtbbpy]PF<sub>6</sub>), y base (p. ej., TMP, quinuclidina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) en un disolvente inerte (p. ej., DMF, DMA, TBME, CpOMe, 1,4-dioxano) bajo irradiación con LED azules tras la activación del alcohol 1.5 con un carbeno N-heterocíclico adecuado (por ejemplo, tetrafluoroborato de 5,7-di-*tert*-butil-3-fenilbenzo[d]oxazol-3-io). Alternativamente, los compuestos de Fórmula 8.1 pueden producirse haciendo reaccionar el Intermedio 7.1 (donde X<sup>1</sup> = Br, I, Cl, OTf) con un compuesto de Fórmula 2.1 (donde X = Br, I, Cl, OTf) en presencia de un catalizador adecuado de paladio o níquel con un reactivo reductor adecuado (por ejemplo, Zn, Mn, silano TMS). Un compuesto de la Fórmula 8.1 (por ejemplo, Pg<sup>2</sup> = Boc, Pg<sup>1</sup> = *tert*-butilo) puede desprotegerse y ciclizarse posteriormente en condiciones adecuadas (por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido benceno sulfónico) para revelar un compuesto de la Fórmula 1.c que contiene una amina primaria. Los compuestos de Fórmula 1.c pueden entonces hacerse reaccionar con un aldehído o cetona adecuados de Fórmula 4.2 en presencia de un reactivo reductor adecuado (p. ej., NaBH<sub>4</sub>, Na(OAc)<sub>3</sub>BH, NaBH<sub>3</sub>CN) para producir compuestos de Fórmula 1.a. Alternativamente, los compuestos de Fórmula 1.a pueden ensamblarse mediante la combinación de compuestos de Fórmula 1.c con un Intermedio 4.3, donde X<sup>2</sup> es un grupo saliente (p. ej., Cl, Br, I, OTs, OMs), en presencia o ausencia de una base (p. ej., N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CsCO<sub>3</sub>) en un disolvente inerte (p. ej., DMF, acetonitrilo) a r.t. o temperatura elevada. El anillo A representa un cicloalquilo o heterocíclico (p. ej., ciclohexilo, ciclohexenilo o tetrahidropiraniilo).

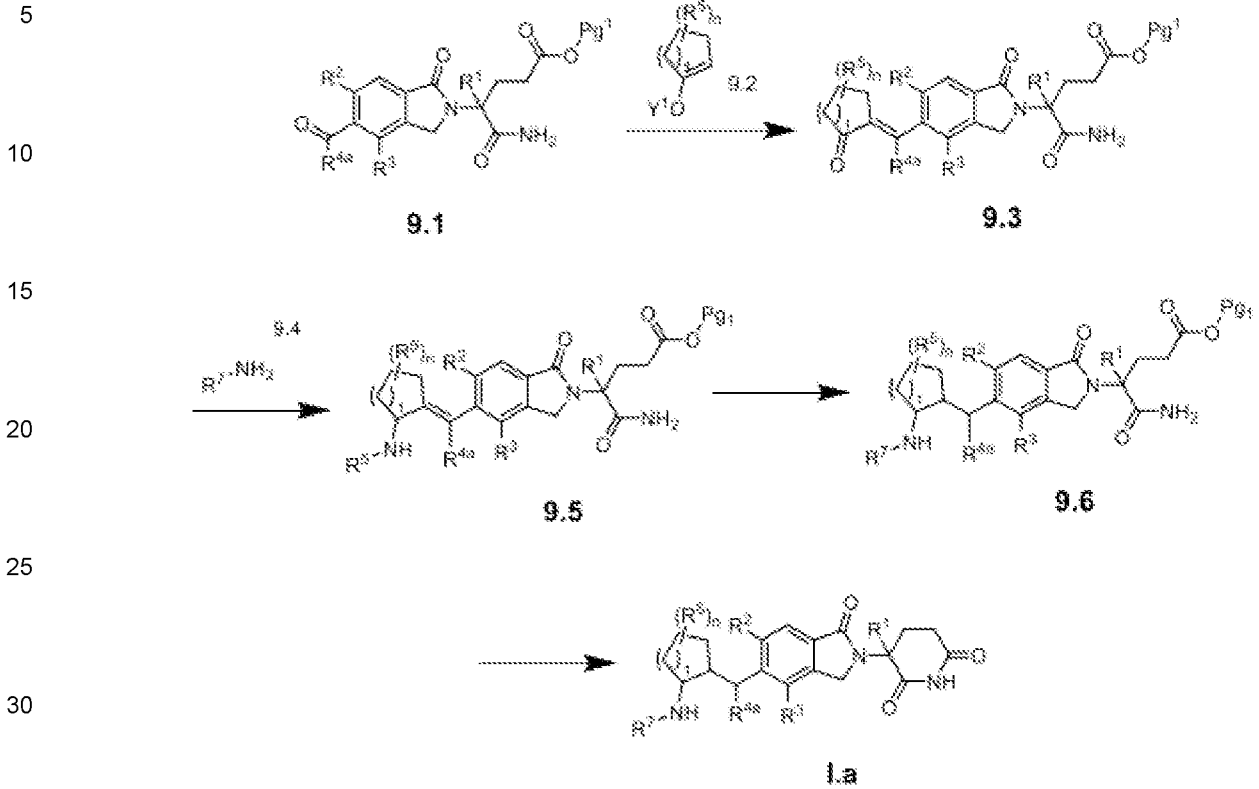
50

55

60

65

Esquema general de reacción 9:



35 **[0359]** Los compuestos de la Fórmula 9.3 pueden producirse haciendo reaccionar el Intermedio 9.1 con un compuesto de la Fórmula 9.2 (por ejemplo, donde Y<sup>1</sup> = TMS, morfolina). Los compuestos de Fórmula 9.3 pueden entonces hacerse reaccionar con aminas de Fórmula 9.4 en presencia de un reactivo reductor adecuado (p. ej., NaBH<sub>4</sub>, Na(OAc)<sub>3</sub>BH, NaBH<sub>3</sub>CN) en presencia o ausencia de un catalizador ácido (p. ej., AcOH, Ti(OiPr)<sub>4</sub>) para generar compuestos de Fórmula 9.5. A continuación, los compuestos de Fórmula 9.5 pueden reducirse a compuestos de Fórmula 9.6 con un catalizador de hidruro metálico adecuado (por ejemplo, Pd/C, catalizador de Crabtree) en presencia de hidrógeno. Un compuesto de la Fórmula 9.6 (por ejemplo, Pg<sup>1</sup> = *tert*-butilo) puede desprotegerse y ciclizarse posteriormente en condiciones adecuadas (por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido benceno sulfónico) para revelar un compuesto de la Fórmula I.a.

45

50

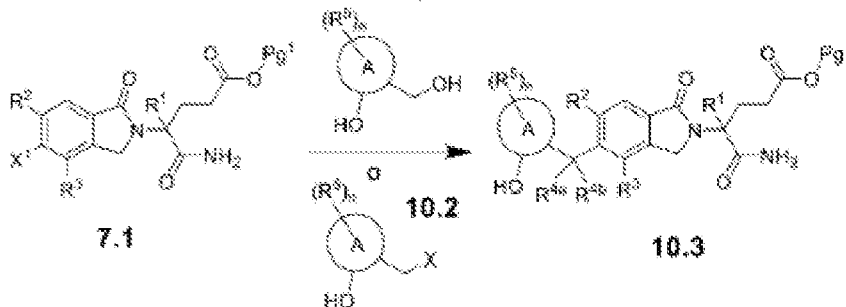
55

60

65

Esquema general de reacción 10:

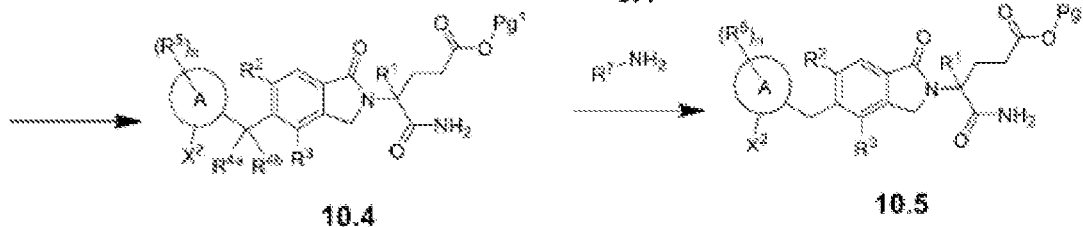
10.1



7.1

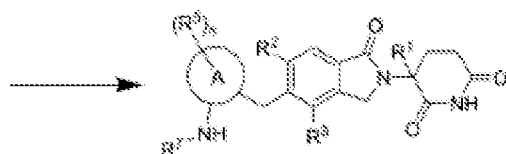
10.3

9.4



10.4

10.5



La

[0360] Los compuestos de la Fórmula 10.3 pueden producirse haciendo reaccionar el Intermedio 7.1 (donde X<sup>1</sup> = Br, I, Cl, OTf) con un compuesto de la Fórmula 10.1 en presencia de un precatalizador metálico adecuado (p. ej. NiBr<sub>2</sub>(glima), NiCl<sub>2</sub>(glima)) con un ligando adecuado (p. ej. dtbbpy), fotocatalizador (p. ej. Ir[(dF(CF<sub>3</sub>)ppy)<sub>2</sub>dtbbpy]PF<sub>6</sub>), y base (p. ej., TMP, quinuclidina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) en un disolvente inerte (p. ej., DMF, DMA, TBME, CpOMe, 1,4-dioxano) bajo irradiación con LED azules tras la activación del alcohol 1.5 con un carbeno N-heterocíclico adecuado (por ejemplo, tetrafluoroborato de 5,7-di-*tert*-butil-3-fenilbenzo[d]oxazol-3-io). Alternativamente, los compuestos de la Fórmula 10.3 pueden producirse haciendo reaccionar el Intermedio 7.1 (donde X<sup>1</sup> = Br, I, Cl, OTf) con un compuesto de la Fórmula 10.2 (donde X = Br, I, Cl, OTf) en presencia de un catalizador adecuado de paladio o níquel con un reactivo reductor adecuado (p. ej., Zn, Mn, silano TMS). Los compuestos de la Fórmula 10.4, en los que X<sup>2</sup> es un grupo saliente (p. ej., Cl, Br, I, OTs, OMs), pueden producirse haciendo reaccionar el Intermedio 10.3 en condiciones adecuadas (p. ej., PPh<sub>3</sub> con I<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub> con CCl<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub> con SOCl<sub>2</sub>, TsCl, MsCl, Ms<sub>2</sub>O) en un disolvente inerte (p. ej., THF, MeCN, DCM). A continuación, los compuestos de fórmula 10.4 pueden combinarse con una amina de fórmula 9.4 en presencia o ausencia de una base (p. ej., N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CsCO<sub>3</sub>) en un disolvente inerte (p. ej., DMF, acetonitrilo) a r.t. o temperatura elevada. Un compuesto de la Fórmula 10.5 (p. ej., Pg<sup>1</sup> = *tert*-butilo) puede desprotegerse y ciclizarse posteriormente en condiciones adecuadas (p. ej., ácido trifluoroacético o ácido benceno sulfónico) para revelar un compuesto de la Fórmula l.a. El anillo A representa un cicloalquilo o heterociclilo (p. ej., ciclohexilo, ciclohexenilo o tetrahidropiraniilo).

Esquema general de reacción 11:

5

10

15

20

25

30

35

40

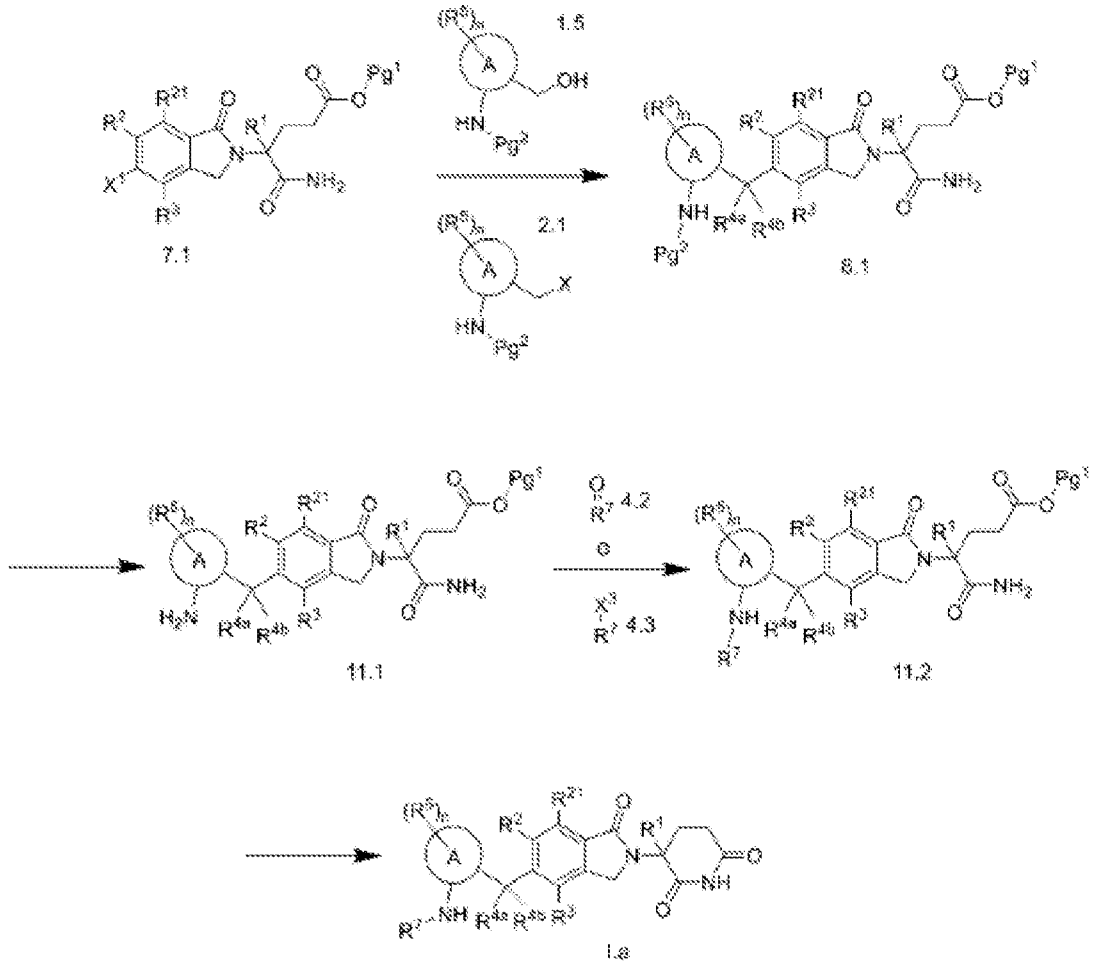
45

50

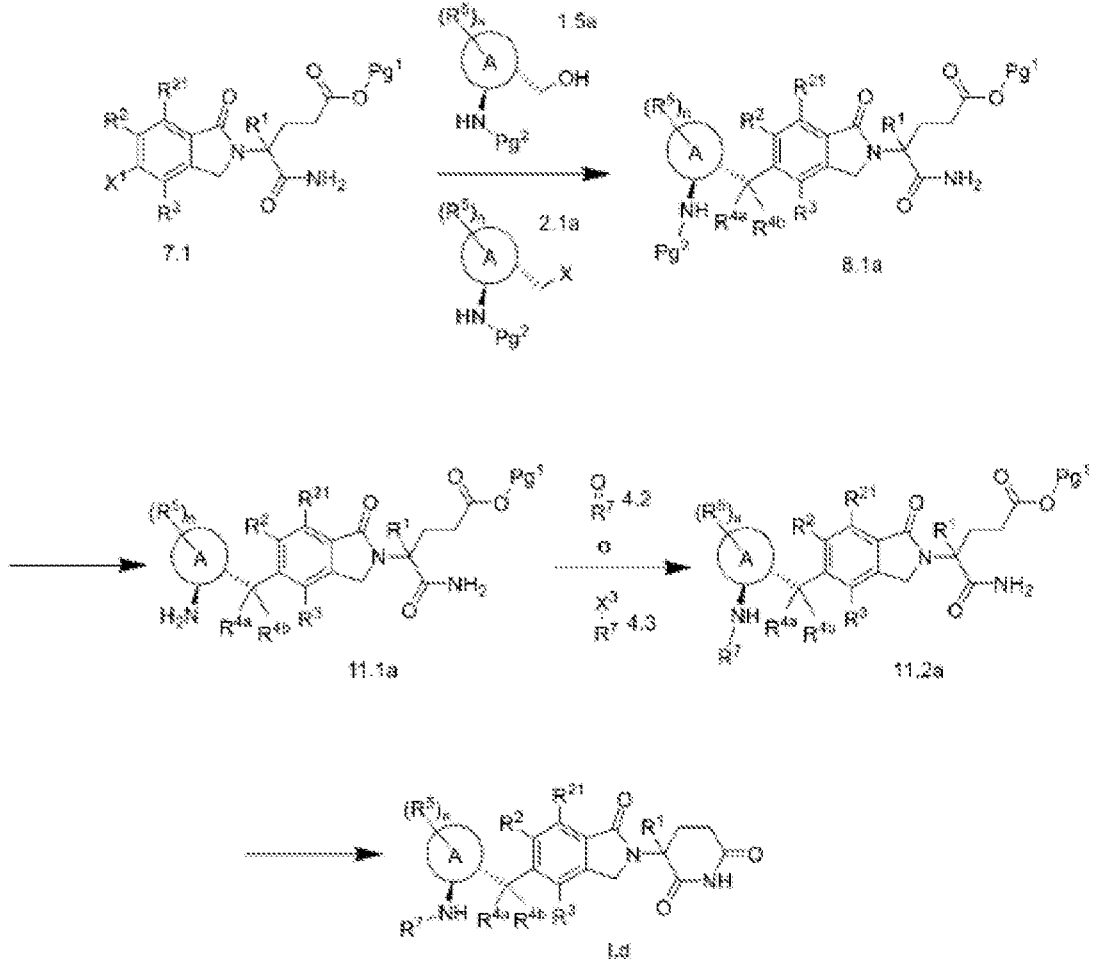
55

60

65

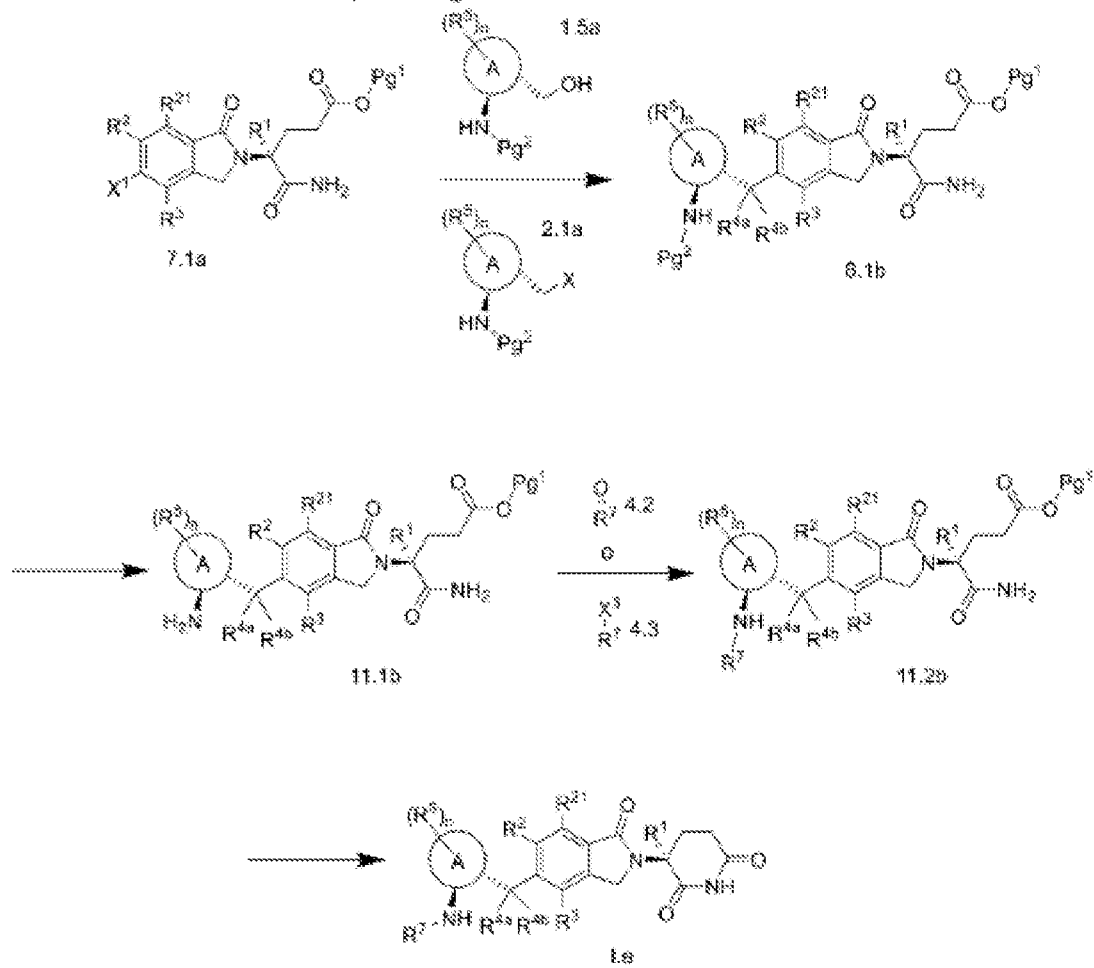


Esquema general de reacción 11a:

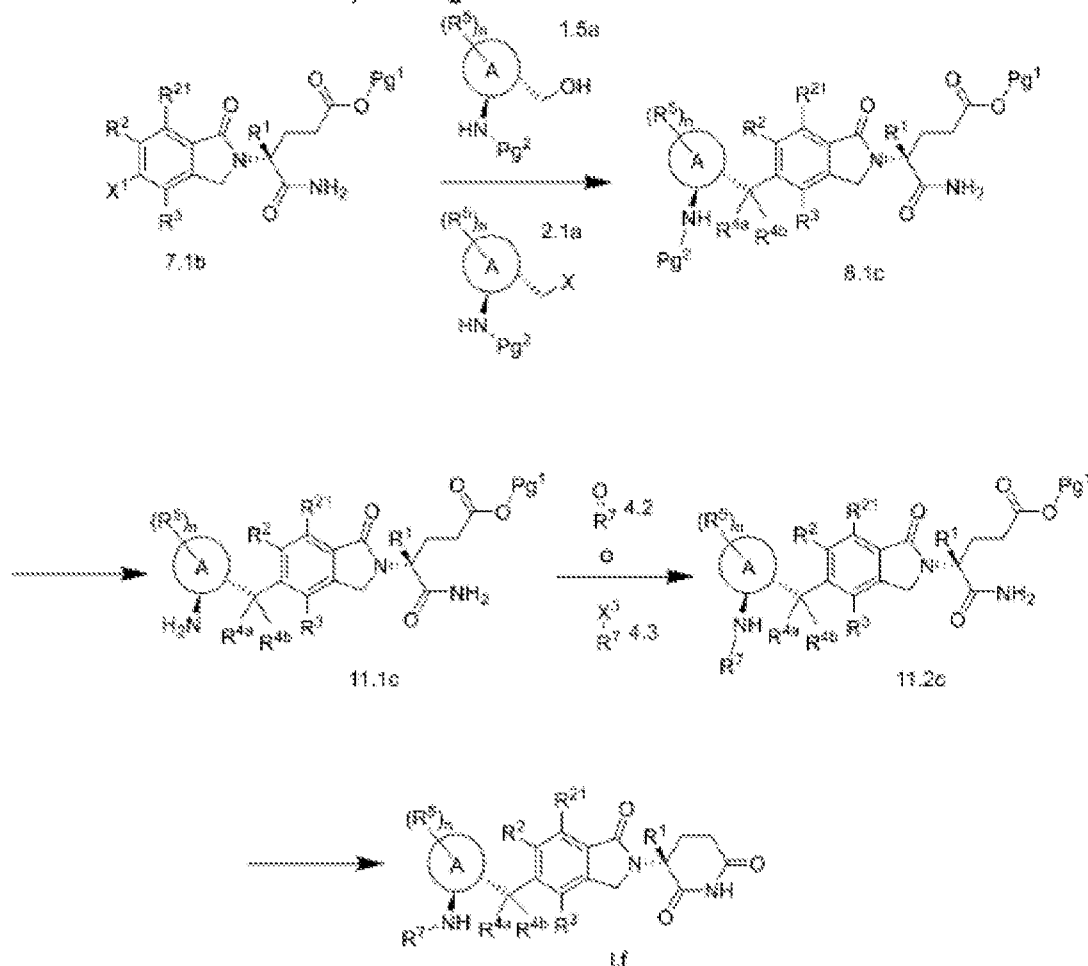


Esquema general de reacción 11b:

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



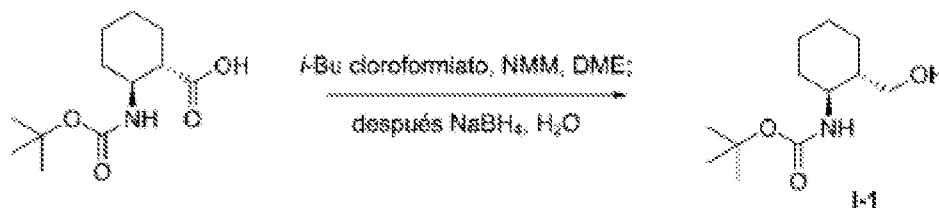
Esquema general de reacción 11c:



[0361] Los compuestos de la Fórmula 8.1, 8.1a, 8.1b, u 8.1c pueden producirse haciendo reaccionar el Intermedio 7.1, 7.1a, o 7.1b (donde X<sup>1</sup> = Br, I, Cl, OTf) con un compuesto de la Fórmula 1.5 o 1.5a en presencia de un precatalizador metálico adecuado (p. ej. NiBr<sub>2</sub>(glima), NiCl<sub>2</sub>(glima)) con un ligando adecuado (p. ej. dtbbpy), fotocatalizador (p. ej. Ir[(dF(CF<sub>3</sub>)ppy)<sub>2</sub>dtbbpy]PF<sub>6</sub>), y base (p. ej. TMP, quinuclidina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) en un disolvente inerte (p. ej. DMF, DMA, TBME, CpOMe, 1,4-dioxano) bajo irradiación con LED azules tras la activación del alcohol 1.5 o 1.5a con un carbeno N-heterocíclico adecuado (por ejemplo, tetrafluoroborato de 5,7-di-*tert*-butil-3-fenilbenzo[d]oxazol-3-io). Alternativamente, los compuestos de Fórmula 8.1, 8.1a, 8.1b, u 8.1c pueden producirse haciendo reaccionar el Intermedio 7.1, 7.1a, o 7.1b (donde X<sup>1</sup> = Br, I, Cl, OTf) con un compuesto de Fórmula 2.1 o 2.1a (donde X = Br, I, Cl, OTf) en presencia de un catalizador adecuado de paladio o níquel con un reactivo reductor adecuado (por ejemplo, Zn, Mn, silano TMS). Un compuesto de fórmula 8.1a, 8.1b u 8.1c (por ejemplo, Pg<sup>2</sup> = Boc, Pg<sup>1</sup> = *tert*-butilo) puede desprotegerse posteriormente en condiciones adecuadas (por ejemplo, ZnBr<sub>2</sub>, HCl en dioxano) para revelar un compuesto de fórmula 11.1, 11.1a, 11.1b u 11.1c que contiene una amina primaria. Los compuestos de Fórmula 11.1, 11.1a, 11.1b, u 11.1c pueden entonces hacerse reaccionar con un aldehído o cetona adecuados de Fórmula 4.2 en presencia de un reactivo reductor adecuado (p. ej., NaBH<sub>4</sub>, Na(OAc)<sub>3</sub>BH, NaBH<sub>3</sub>CN) para producir compuestos de Fórmula 11.2, 11.2a, 11.2b, u 11.2c. Alternativamente, los compuestos de Fórmula 11.2, 11.2a, 11.2b, u 11.2c pueden ensamblarse mediante la combinación de compuestos de Fórmula 11.1, 11.1a, 11.1b, u 11.1c con un Intermedio 4.3, donde X<sup>2</sup> es un grupo saliente (por ejemplo Cl, Br, I, OTs, OMs), en presencia o ausencia de una base (p. ej., N,N-diisopropiletilamina, trietilamina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CsCO<sub>3</sub>) en un disolvente inerte (p. ej. DMF, acetonitrilo) a r.t. o temperatura elevada. El anillo A representa un cicloalquilo o heterociclilo (p. ej., ciclohexilo, ciclohexenilo o tetrahidropiraniilo). Un compuesto de Fórmula 11.2, 11.2a, 11.2b, o 11.2c (por ejemplo, Pg<sup>1</sup> = *tert*-butilo) puede desprotegerse y ciclizarse posteriormente en condiciones adecuadas (por ejemplo, ácido bencenosulfónico) a r.t. o temperatura elevada para revelar un compuesto de Fórmula I.a, I.d, I.e, o I.f.

Preparación del intermedio I-1:

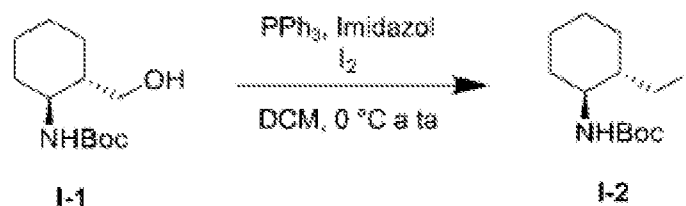
[0362]



[0363] Preparación de N-[(1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato de *tert*-butilo (I-1): A una solución de ácido (1S,2S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico (10,0 g, 41,1 mmol) en DME (75,0 mL) se añadió N-metilmorfolina (5,42 mL, 49,3 mmol). La reacción se enfrió a -20°C en un baño de hielo picado/NaCl y se añadió lentamente cloroformato de isobutilo (6,40 mL, 0,0493 mol). La mezcla se calentó a r.t., se agitó durante 30 minutos y se filtró para eliminar el precipitado. El filtrado se trató con una solución de NaBH<sub>4</sub> (3,33 g, 88,1 mmol) en agua (7,50 mL) a r.t. y se agitó durante 2 horas más. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 200 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener I-1, que se utilizó en reacciones posteriores sin purificación adicional. ES/MS m/z: 252.2 (M + Na)<sup>+</sup>.

#### Preparación del intermedio I-2:

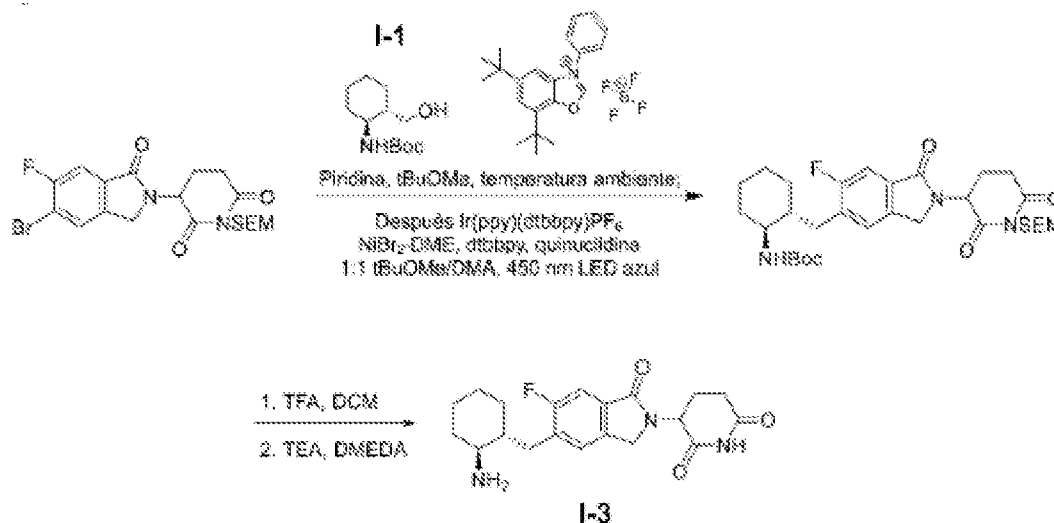
[0364]



[0365] Preparación de ((1S,2S)-2-(yodometil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (I-2) Una solución de trifetilfosfina (297 mg, 1,13 mmol) e imidazol (77,2 mg, 1,13 mmol) en DCM (3,0 mL) se trató con yodo (288 mg, 1,13 mmol) en una sola porción, y la mezcla resultante se agitó durante 5 min. A continuación, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió I-1 (200 mg, 0,872 mmol) como sólido con agitación. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante toda la noche. A continuación, la mezcla se filtró a través de celita, aclarando con DCM. El filtrado resultante se lavó dos veces con 5% aq. NaHSO<sub>3</sub>, luego ácido clorhídrico 2M seguido de salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida, y el residuo bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en fase normal (0→100% EtOAc en hexanos) para obtener el producto (I-2). ES/MS m/z: 362.1 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### Preparación del Intermedio I-3:

[0366]



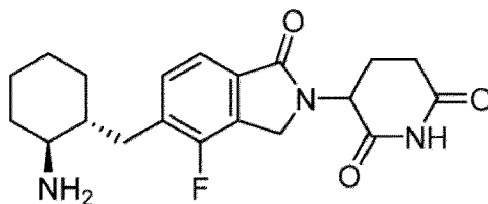
[0367] Etapa 1: Preparación de ((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisindolin-5-il)metil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo. En un vial de 40 mL, se tomó I-1 (255 mg, 1,11 mmol) en MTBE (8,75 mL) y se añadió tetrafluorborato de 5,7-di-*tert*-butil-3-fenilbenzo[d]oxazol-3-io (402 mg, 1,02 mmol) seguido

de piridina (0,8 M en MTBE, 1,27 mL, 1,02 mmol). Esta mezcla se agitó a r.t. mientras que en un segundo vial de 40 mL 3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona ([preparada según el procedimiento descrito en el documento WO2020/012334 ] 300 mg, 0.64 mmol), [Ir(ppy)<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (8,7 mg, 0,095 μmol), quinuclidina (124 mg, 1,11 mol), NiBr<sub>2</sub>-DME (9,8 mg, 0,32 mmol) y 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo (102 mg, 0,38 mmol). El vial se purgó con argón y luego se añadió DMA (8,75 mL). A continuación, la suspensión de alcohol activado se transfirió a una jeringa equipada con un filtro de jeringa y una aguja. La suspensión se filtró en la solución de bromuro de arilo y la mezcla se roció con argón durante 5 min. A continuación, la reacción se agitó bajo irradiación de luz de 450 nm en el fotorreactor durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, la reacción se completó mediante análisis LC/MS. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL), se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua (100 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron in vacuo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en fase normal (eluyente: EtOAc/Hexanos) para obtener el producto. ES/MS m/z: 626.2 (M+Na<sup>+</sup>).

**[0368] Etapa 2: Preparación de 3-(5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)metil)-6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (I-3)** ((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisindolin-5-il)metil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (92 mg, 0.15 mmol) en diclorometano (1,5 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (267 μL, 0,15 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 1 hora y, a continuación, la mezcla se concentró *in vacuo*. El residuo se volvió a disolver en diclorometano (1,5 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió trietilamina (170 μl, 1,22 mmol) seguida de *N,N'*-dimetiletilendiamina (20 μl, 0,183 mmol) y, a continuación, la reacción se calentó a r.t. y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró in vacuo para obtener el producto bruto (I-3), que se utilizó en reacciones posteriores sin purificación adicional. ES/MS m/z: 374.1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación del Intermedio I-4:

**[0369]**

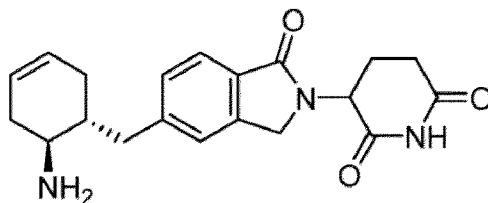


**I-4**

**[0370] 3-(5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (I-4)** 3-(5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona se sintetizó de la misma manera que I-3 sustituyendo 3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona por 3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona. ES/MS m/z: 374.1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación del Intermedio I-5:

**[0371]**

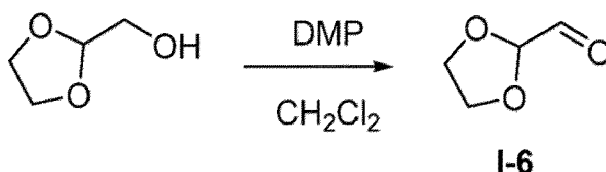


**I-5**

**[0372] 3-(5-(((1R,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (I-5)** 3-(5-(((1R,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidin-2,6-diona se sintetizó de la misma manera que I-3 sustituyendo I-1 con ((1S,6S)-6-aminociclohex-3-en-1-il)metanol y 3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona por 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona. ES/MS m/z: 354.3 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación del Intermedio I-6:

**[0373]**



5

10

**[0374] 1,3-Dioxolano-2-carbaldehído (I-6)** (1,3-dioxolan-2-il)metanol (200 mg, 1,92 mmol) disuelto en diclorometano (10 mL) se trató con periodinano Dess-Martin (850 mg, 2,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de tiosulfato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró *in vacuo* para dar 1,3-dioxolano-2-carbaldehído (**I-6**) que se utilizó sin purificación posterior.

#### Preparación del Intermedio I-7:

15

**[0375]**



20

25

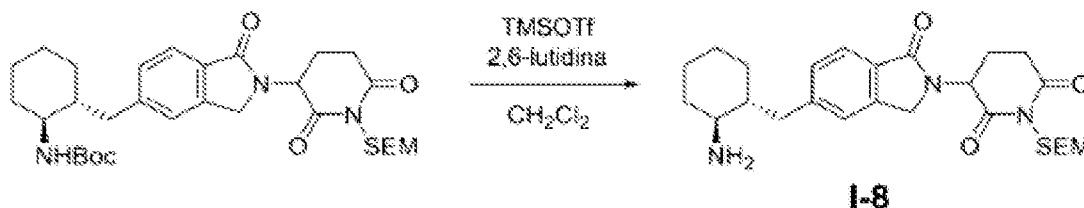
30

**[0376] (S)-(1-Bromoetil)benzeno (I-7)** (1*R*)-1-feniletanol (400 mg, 3,27 mmol) disuelto en tolueno (20 mL) se enfrió a 0 °C y después se trató con adición gota a gota de tribromuro de fósforo (100 µL, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Tras agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se extinguió añadiendo una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró *in vacuo* para dar (S)-(1-bromoetil)benzeno, que se utilizó sin purificación posterior.

#### Preparación del Intermedio I-8:

35

**[0377]**



40

45

**[0378] 3-(5-(((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-2,6-diona (I-8)** ((1*S*,2*R*)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo ([preparado según el método descrito para I-3, etapa 1] 1,2 g, 2 mmol) se tomó en diclorometano (20,0 mL) y se añadió 2,6-lutidina (1,19 mL, 10,2 mmol) seguido de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1,11 mL, 6,15 mmol) lentamente gota a gota. La reacción se agitó a r.t. durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, se extinguió la reacción añadiendo metanol y se transfirió a un embudo de decantación. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua y salmuera, y los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron *in vacuo*. El producto base (**I-8**) se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: MeOH/DCM). ES/MS m/z: 486.2 (M+H<sup>+</sup>).

50

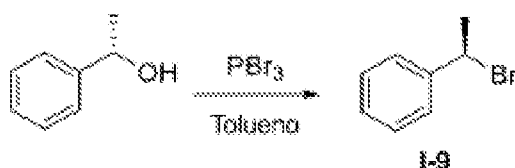
55

#### Preparación del I-9 intermedio

**[0379]**

60

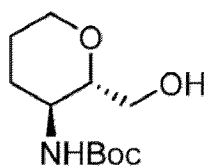
65



[0380] **(R)-(1-bromoetil)benceno** El compuesto base se preparó de la misma manera que I-7 sustituyendo (1R)-1-feniletanol por (1S)-1-feniletanol.

#### Preparación del Intermedio I-10

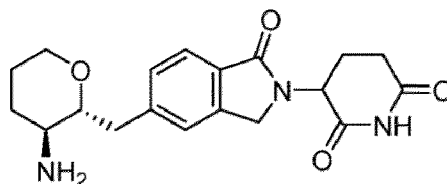
[0381]



[0382] **((2S,3S)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *tert*-butilo (I-10)** El ((2S,3S)-2-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *tert*-butilo (I-10) se preparó según el procedimiento descrito en Eur. J. Org. Chem. 2014, 20, p. 4295 - 4308 sustituyendo (S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído por (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído. ES/MS m/z: 231.7 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación del Intermedio I-11

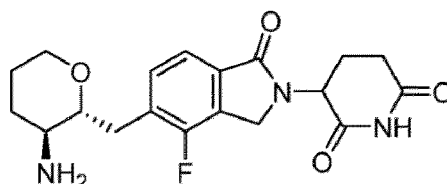
[0383]



[0384] **3-(5-((2R,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-11)** 3-(5-((2R,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona se sintetizó del mismo modo que I-3 sustituyendo I-1 por I-10 y 3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona por 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona. ES/MS m/z: 358.1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación del Intermedio I-12

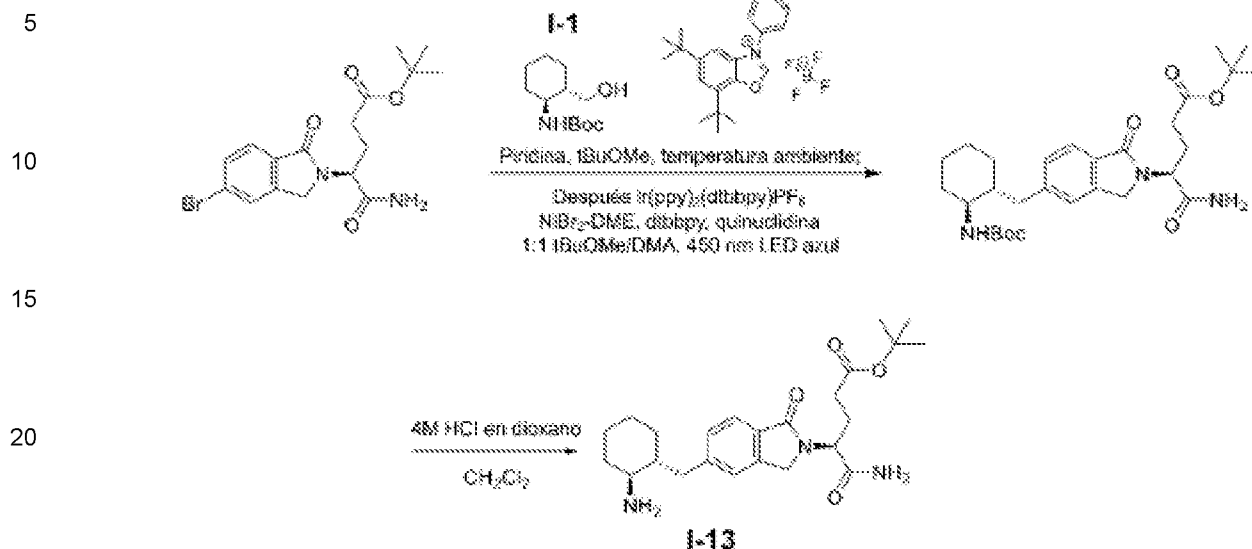
[0385]



[0386] **3-(5-((2R,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-12)** 3-(5-((2R,3S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona se sintetizó de la misma manera que I-3 sustituyendo I-1 por I-10 y 3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona por 3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona. ES/MS m/z: 376.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación del Intermedio I-13

[0387]

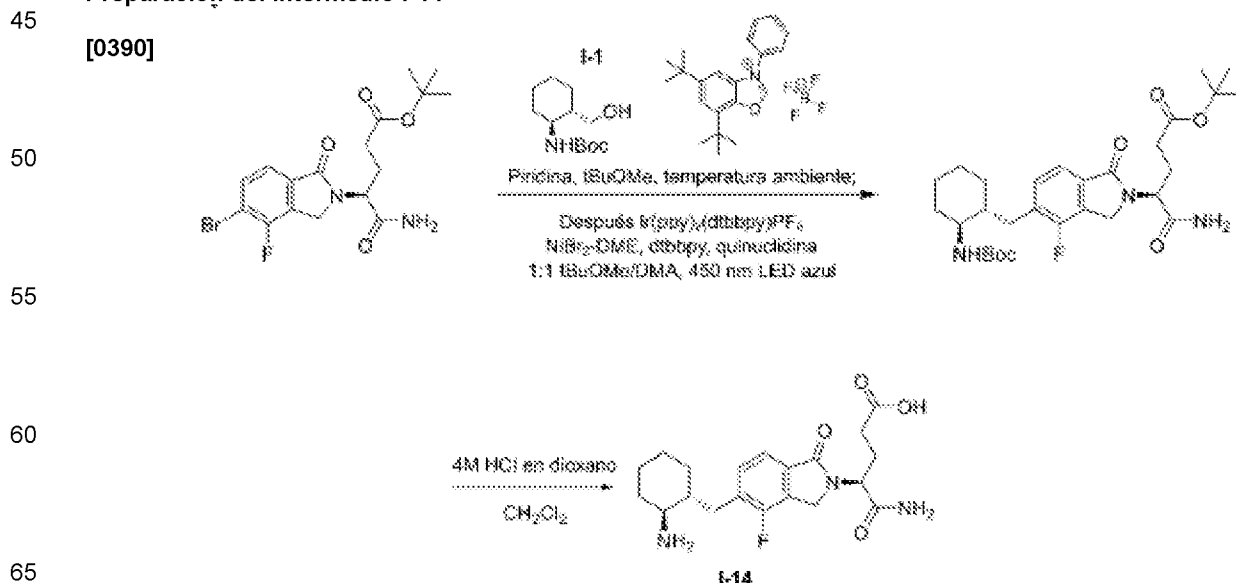


[0388] **Etapa 1: Preparación de (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo.** El (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc-butilo* se sintetizó de la misma manera que el ((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisindolin-5-il)metil)ciclohexil)carbamato de *terc-butilo* (1-3, etapa 1) sustituyendo 3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-2,6-diona por (S)-5-amino-4-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc-butilo* [preparado según el procedimiento descrito en WO2021/101919]. ES/MS m/z: 530.2 (M+H<sup>+</sup>).

[0389] **Etapa 2: Preparación de (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (I-13).** Se tomó (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc-butilo* (2,83 g, 5,34 mmol) en diclorometano (55 mL) y la solución se enfrió a 0 °C. Una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 8,0 mL, 32,1 mmol) a la mezcla y, tras la adición completa, la reacción se calentó a r.t. y se agitó durante 3 horas. En ese momento, la reacción se enfrió a 0 °C y se extinguió añadiendo trietilamina (4,5 mL, 32,1 mmol). La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con ½ NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (3x). La fase orgánica se desechó y la fase acuosa se trató con NaHCO<sub>3</sub> saturado hasta pH ~8, después la fase acuosa se extrajo con 4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:IPA (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron in vacuo y el producto (**I-13**) se aisló como una espuma que se utilizó sin purificación adicional. ES/MS m/z: 430.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación del Intermedio I-14

[0390]



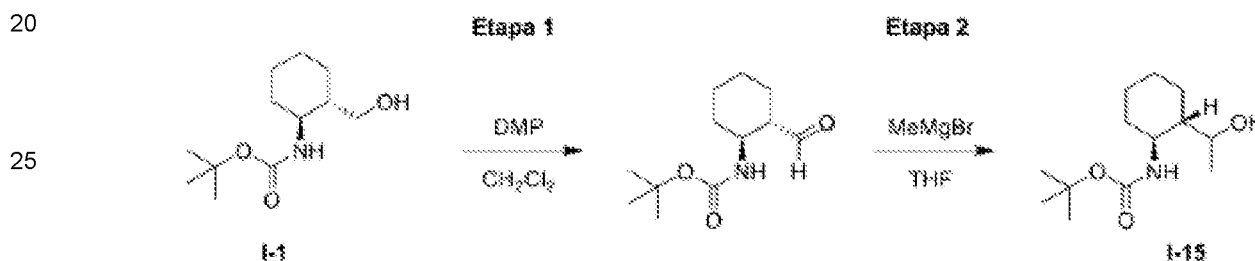
[0391] **Etapa 1: Preparación de (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metil)-4-fluoro-**

1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo. El (*S*)-5-amino-4-(5-((1*R*,2*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo se sintetizó de la misma manera que el ((1*S*,2*R*)-2-(2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-6-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)metil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (**I-3**, etapa 1) sustituyendo 3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-2,6-diona por (*S*)-5-amino-4-(5-bromo-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo. ES/MS *m/z*: 570.4 (M+Na<sup>+</sup>).

[0392] **Etapla 2: Preparación del ácido (*S*)-5-amino-4-(5-((1*R*,2*S*)-2-aminociclohexil)metil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoico (**I-14**)** (4*S*)-5-amino-4-[5-[[*(1R,2S)*-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexil]metil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-5-oxo-pentanoato de *tert*-butilo (6.50 g, 11,9 mmol) en diclorometano (100 mL) y la solución se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió lentamente a la mezcla una solución de HCl 4N en dioxano (17,8 mL, 71,2 mmol) y, tras la adición completa, la reacción se calentó a r.t. y se agitó durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, se añadió lentamente acetonitrilo (100 mL) a la mezcla de reacción y el precipitado resultante se recogió y se secó in vacuo para obtener **I-14** como un sólido blanco que se utilizó sin más purificación. ES/MS *m/z*: 392.3 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación del Intermedio I-15

[0393]



30

[0394] **Etapla 1: Preparación de ((1*S*,2*S*)-2-formilciclohexilo)carbamato de *tert*-butilo.** Se cargó un vial con ((1*S*,2*S*)-2-(hidroximetil)ciclohexilo)carbamato de *tert*-butilo (**I-1**) (500 mg, 2,18 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,0 mL). La reacción se enfrió a 0 °C y a continuación se añadió periodinano Dess-Martin (1,85 g, 4,36 mmol) en una porción. La reacción se calentó a r.t. y se agitó durante 3,5 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron agua y agua sat. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> para extinguir la reacción. La solución se transfirió a un embudo de decantación y se retroextrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/hexanos) para obtener ((1*S*,2*S*)-2-formilciclohexilo)carbamato de *tert*-butilo como sólido. ES/MS *m/z*: 228 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.48 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.52 (qd, J = 10.4, 4.1 Hz, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.72 - 1.58 (m, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.31 - 1.26 (m, 1H), 1.22 (dd, J = 10.9, 7.1 Hz, 2H), 1.18 - 1.03 (m, 1H).

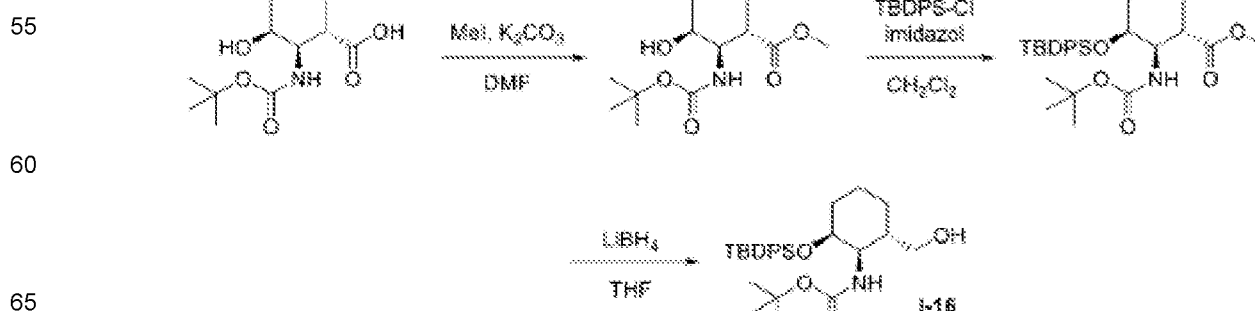
40

[0395] **Etapla 2: Preparación de ((1*S*,2*S*)-2-(1-hidroxiethyl)ciclohexilo)carbamato de *tert*-butilo (**I-15**)** Se cargó un vial con ((1*S*,2*S*)-2-formilciclohexilo)carbamato de *tert*-butilo (311 mg, 1,37 mmol) y THF (3,11 mL). La reacción se enfrió a 0 °C y después se añadió lentamente MeMgBr (solución 3,4 M en 2-MeTHF, 1,21 mL, 4,10 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se mezcló durante 2 h, añadiendo MeMgBr adicional (solución 3,4 M en 2-MeTHF 0,40 mL, 1,37 mmol) después de 1,5 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió agua para extinguir la reacción. La solución se concentró in vacuo y se purificó directamente por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/hexanos) para obtener ((1*S*,2*S*)-2-(1-hidroxiethyl)ciclohexilo)carbamato de *tert*-butilo (**I-15**) en forma de aceite. ES/MS *m/z*: 244.1 (M+H<sup>+</sup>).

50

#### Preparación del Intermedio I-16

[0396]



[0397] **Etapla 1: (1*S*,2*R*,3*S*)-*rel*-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de metilo.** Ácido

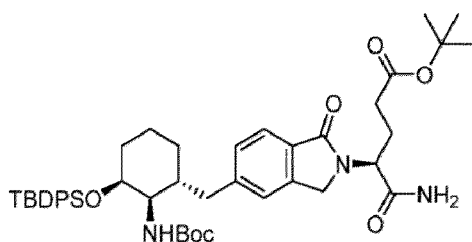
(1*S*,2*R*,3*S*)-*rel*-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclohexano-1-carboxílico ([preparado según el procedimiento descrito en Eur. J. Org. Chem. 2009, 1619-1624.] 2,0 g, 7,71 mmol) en DMF (80 mL) y se añadió yodometano (576  $\mu$ L, 9,26 mmol) seguido de  $K_2CO_3$  (1,28 g, 9,26 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ , se concentraron *in vacuo* y se purificaron mediante cromatografía en columna de  $SiO_2$  (eluyente: EtOAc/hexanos) para obtener (1*S*,2*R*,3*S*)-*rel*-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de metilo.

[0398] **Etapa 2: (1*S*,2*R*,3*S*)-*rel*-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de metilo.** Se tomó (1*S*,2*R*,3*S*)-*rel*-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de metilo (2,12 g, 7,76 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (50 mL) y se añadió *tert*-butildifenilclorosilano (2,11 mL, 8,14 mmol) seguido de imidazol (1,16 g, 17,1 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se filtró, se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía en columna de  $SiO_2$  (eluyente: EtOAc/hexanos) para obtener (1*S*,2*R*,3*S*)-*rel*-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de metilo.

[0399] **Etapa 3: ((1*R*,2*S*,6*S*)-*rel*-2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-6-(hidroximetil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (I-16).** Se tomó (1*S*,2*R*,3*S*)-*rel*-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (3,40 g, 6,64 mmol) en THF (70 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente  $LiBH_4$  (2,0 M en THF, 13,3 mL, 26,6 mmol) durante 5 min y después se calentó la reacción a r.t. y se agitó durante 48 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua y la mezcla bifásica se transfirió a un embudo de decantación. Los extractos orgánicos se recogieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de  $SiO_2$  (eluyente: EtOAc/hexanos) para obtener ((1*R*,2*S*,6*S*)-*rel*-2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-6-(hidroximetil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (I-16).  $^1H$  NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  7.69 (dt,  $J = 8.1, 1.9$  Hz, 4H), 7.54 - 7.33 (m, 6H), 4.89 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 4.15 (q,  $J = 3.8, 3.2$  Hz, 1H), 3.72 (dd,  $J = 12.1, 3.0$  Hz, 1H), 3.49 - 3.30 (m, 2H), 1.76 (ddt,  $J = 28.2, 13.5, 3.3$  Hz, 3H), 1.67 - 1.45 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.35 - 1.22 (m, 2H), 1.14 (s, 8H).

#### Preparación del Intermedio I-17

[0400]

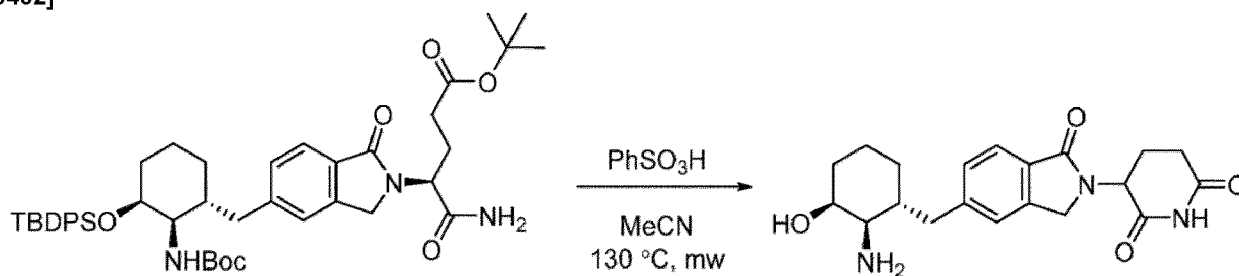


I-17

[0401] **(*S*)-5-amino-4-(5-(((1*R*,2*R*,3*S*)-*rel*-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo (I-17).** El(*S*)-5-amino-4-(5-(((1*R*,2*R*,3*S*)-*rel*-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo se sintetizó del mismo modo que I-13, etapa 1 sustituyendo I-1 por I-16.  $^1H$  NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*)  $\delta$  7.79 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.68 (ddt,  $J = 5.3, 3.8, 1.4$  Hz, 4H), 7.53 - 7.33 (m, 7H), 4.98 - 4.80 (m, 2H), 4.61 - 4.32 (m, 2H), 3.33 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.06 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 2.52 - 2.12 (m, 5H), 1.64 (d,  $J = 21.1$  Hz, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.14 (s, 9H), 1.09 - 0.86 (m, 1H).

#### Preparación del Intermedio I-18

[0402]



I-17

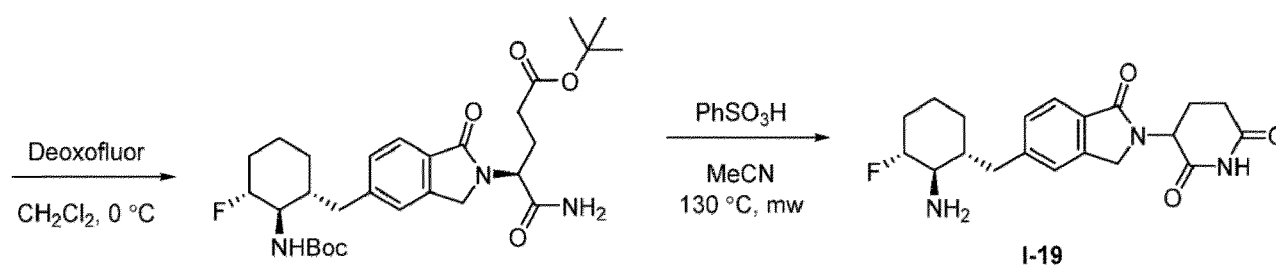
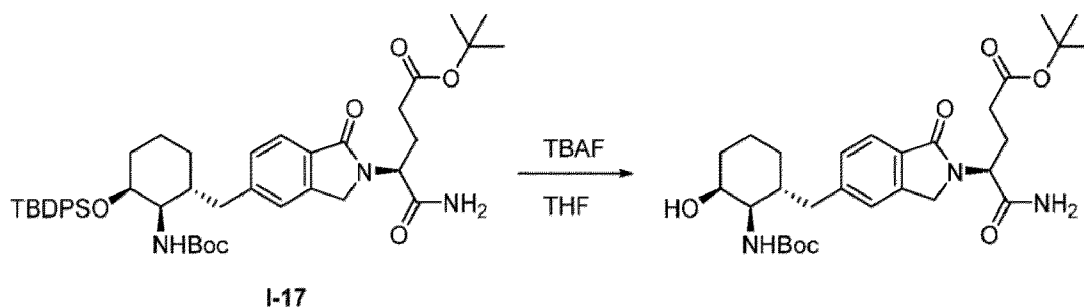
I-18

[0403] **3-(5-(((1*R*,2*R*,3*S*)-*rel*-2-amino-3-hidroxiciclohexil)methyl)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-18).** Se

tomó **I-17** (100 mg, 0,128 mmol) en MeCN (1,3 mL) y se añadió ácido benzenosulfónico (121 mg, 0,765 mmol). La reacción se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. Transcurrido este tiempo, el sólido resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo y se secó para obtener 3-(5-(((1*R*,2*R*,3*S*)-*rel*-2-amino-3-hidroxiciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-18**) como sal de ácido benzenosulfónico. ES/MS *m/z*: 372.1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación del Intermedio I-19

[0404]



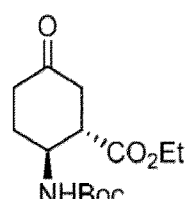
[0405] **Etapa 1.** (S)-5-amino-4-(5-(((1*R*,2*R*,3*S*)-*rel*-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo. Se tomó **I-17** (390 mg, 0,497 mmol) en THF (5,0 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió TBAF (1,0 M en THF, 995 µl, 0,995 mmol) y la reacción se calentó a r.t. y se agitó durante la noche. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se purificó directamente mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> (eluyente: EtOAc/hexanos) para obtener (S)-5-amino-4-(5-(((1*R*,2*R*,3*S*)-*rel*-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo. ES/MS *m/z*: 546.2 (M+H<sup>+</sup>).

[0406] **Etapa 2.** (S)-5-amino-4-(5-(((1*R*,2*R*,3*R*)-*rel*-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fluorociclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo. Se tomó (S)-5-amino-4-(5-(((1*R*,2*R*,3*S*)-*rel*-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo (221 mg, 0,405 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,0 mL). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente Deoxo-fluor<sup>®</sup> (2,7 M en tolueno, 0,30 mL, 0,809 mmol). La reacción se calentó a r.t. y se agitó durante 1 h. A continuación, la reacción se extinguió mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado a 0 °C. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron *in vacuo* para producir (S)-5-amino-4-(5-(((1*R*,2*R*,3*R*)-*rel*-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fluorociclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo, que se utilizó sin purificación adicional en la reacción posterior. ES/MS *m/z*: 548.2 (M+H<sup>+</sup>).

[0407] **Etapa 3:** 3-(5-(((1*R*,2*R*,3*R*)-*rel*-2-amino-3-fluorociclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-19**). Se tomó (S)-5-amino-4-(5-(((1*R*,2*R*,3*R*)-*rel*-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fluorociclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo (136 mg, 0,249 mmol) en acetonitrilo (2,5 mL) y se añadió ácido benzenosulfónico (118 mg, 0,746 mmol). La reacción se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos y después la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para obtener 3-(5-(((1*R*,2*R*,3*R*)-*rel*-2-amino-3-fluorociclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona como sal de ácido benzenosulfónico que se utilizó en transformaciones posteriores sin purificación adicional. ES/MS *m/z*: 374.1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación del Intermedio I-20

[0408]

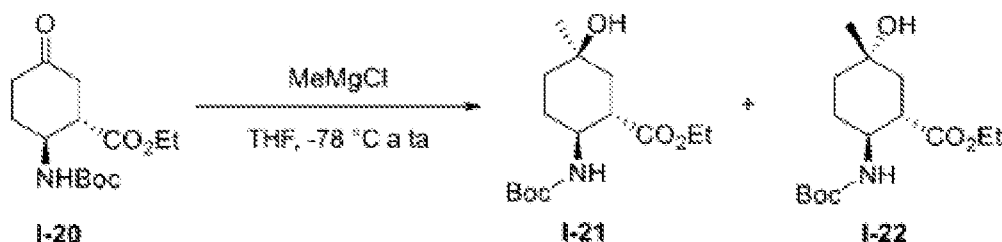


5

10 [0409] **(1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo (I-20)**. El *trans*-2-((*tert*-  
 butoxicarbonil)amino)-5-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo racémico se preparó como se describe en la bibliografía  
 (Kiss et. al Eur. J. Org. Chem. 2011, 4993-5001.), a continuación se llevó a cabo la separación quiral mediante SFC  
 utilizando una columna Daicel Chiralpak AD (250x50 mm, 10 micras) con 25% de IPA (que contenía 0,1% de NH<sub>4</sub>OH  
 como modificador) como fase móvil (tiempo de retención = 4,2 min) para obtener el producto base. ES/MS m/z: 186.1 (M-  
 C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δ = 4.63 (br s, 1H), 4.26 - 4.05 (m, 3H), 2.86 - 2.69 (m, 2H), 2.58 - 2.37 (m,  
 3H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). [α]<sub>D</sub><sup>25.0</sup> = +34.25° (c = 1.06, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### Preparación de los Intermedios I-21 e I-22:

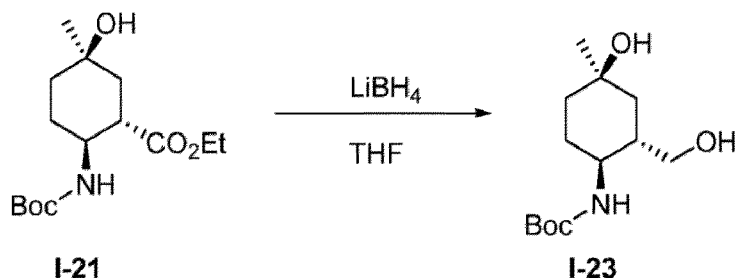
20 [0410]



35 [0411] **(1S,2S,5R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-hidroxi-5-metilciclohexano-1-carboxilato de etilo (I-21)** y  
**(1S,2S,5S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-hidroxi-5-metilciclohexano-1-carboxilato de etilo (I-22)**. Se cargó un  
 matraz de fondo redondo equipado con barra agitadora con (1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-oxociclohexano-1-  
 carboxilato de etilo (I-20, 1,00 g, 3,50 mmol), y se purgó el espacio de cabeza con N<sub>2</sub>. A continuación se añadió THF (40  
 mL), y la mezcla se agitó a r.t. hasta homogeneidad, enfriándose después a -78 °C con agitación. A continuación, se  
 añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 3,0 M en THF, 11,7 mL, 35 mmol). La mezcla resultante se agitó  
 durante una hora más a -78 °C y, a continuación, se calentó a 0 °C en un baño de hielo durante 15 minutos. La mezcla  
 de reacción se extinguió con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, después se calentó a r.t., se diluyó de nuevo con salmuera (para  
 dar una proporción final de 1:1 de NH<sub>4</sub>Cl saturado y salmuera), se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con  
 EtOAc (3x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. Los productos  
 base se aislaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: gradiente hexanos/EtOAc). ES/MS m/z:  
 324.3 (M+Na<sup>+</sup>, 1-21) and 324.3 (M+Na<sup>+</sup>, 1-22).

#### Preparación del Intermedio I-23:

45 [0412]

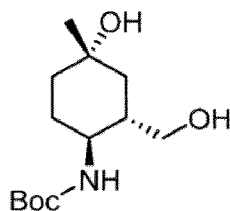


60 [0413] **((1S,2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-4-metilciclohexilo)carbamato de *tert*-butilo (I-23)**. Se cargó un matraz  
 de fondo redondo equipado con una barra de agitación con I-21 (708 mg, 2,35 mmol) y se purgó el espacio de cabeza con  
 N<sub>2</sub>. A continuación se añadió THF (23 mL), y la mezcla se agitó a r.t. hasta homogeneidad, enfriándose después a 0 °C  
 con agitación. Se añadió gota a gota borohidruro de litio (solución 2 M en THF, 4,7 mL, 9,4 mmol) y se dejó que la reacción  
 se calentara a r.t. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 4 d, se enfrió a 0 °C y se extinguió con NH<sub>4</sub>Cl acuoso  
 saturado, se calentó a r.t., se diluyó de nuevo con salmuera (para dar una proporción final de 1: 1 NH<sub>4</sub>Cl saturado a  
 salmuera), se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos combinados se secaron  
 sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto base se aisló mediante cromatografía en columna de

gel de sílice (eluyente: gradiente hexanos/EtOAc). ES/MS m/z: 282.2 (M+Na<sup>+</sup>).

#### Preparación del Intermedio I-24:

5 [0414]



15 I-24

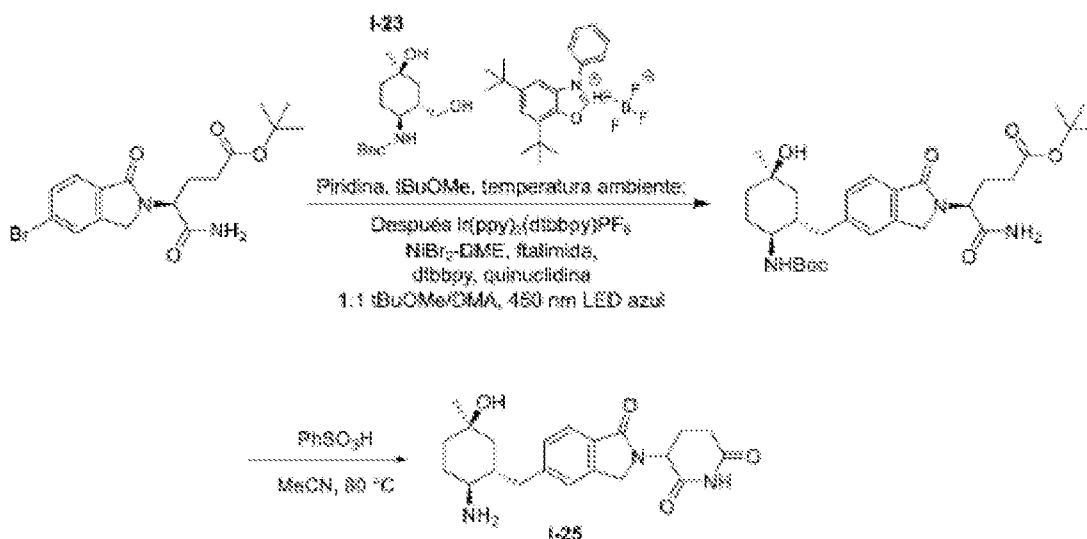
[0415] ((1S,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-4-metilciclohexilo)carbamato de *terc*-butilo (I-24) El ((1S,2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)-4-metilciclohexilo)carbamato de *terc*-butilo se sintetizó de la misma manera que I-23 sustituyendo I-21 por I-22. ES/MS m/z: 282.2 (M+Na<sup>+</sup>).

20

#### Preparación del Intermedio I-25:

[0416]

25



35

40

45

[0417] **Etapa 1: Preparación de 5-amino-4-(5-(((1S,2S,5R)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-hidroxi-5-metilciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo.** En un vial de 40 mL, se tomaron I-23 (365 mg, 1,41 mmol) y tetrafluoroborato de 5,7-di-*terc*-butil-3-fenilbenzo[d]oxazol-3-io (513 mg, 1,30 mmol) en MTBE (10 mL) y se agitó durante 5 min. A continuación se añadió gota a gota piridina (105  $\mu$ L, 1,30 mmol). Esta mezcla se agitó a r.t. durante 10 min. Mientras tanto, en un segundo vial de 40 mL se mezclaron (S)-5-amino-4-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo (430 mg, 1,08 mmol), [Ir(ppy)<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (14,8 mg, 0,016 mmol), quinuclidina (156 mg, 1,41 mmol), NiBr<sub>2</sub>-DME (16,7 mg, 0,054 mmol), ftalimida (35,8 mg, 0,244 mmol) y 4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-dipiridilo (17,4 mg, 0,065 mmol). El vial se purgó con N<sub>2</sub> y luego se añadió DMA (10 mL). A continuación, la suspensión de alcohol activado se transfirió a una jeringa equipada con un filtro de jeringa y una aguja. La suspensión se filtró en la solución de bromuro de arilo y la mezcla se roció con N<sub>2</sub> durante 5 min. A continuación, la reacción se agitó bajo irradiación de luz de 450 nm durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, la reacción se completó mediante análisis LC/MS. La mezcla se diluyó con EtOAc, se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en fase normal (eluyente: gradiente EtOAc/Hexanos seguido de MeOH/DCM) para obtener el producto. ES/MS m/z: 582.4 [M+Na]<sup>+</sup>.

50

55

60

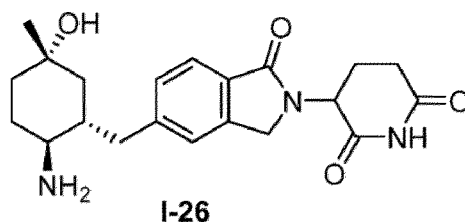
[0418] **Etapa 2: Preparación de 3-(5-(((1S,2S,5R)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-hidroxi-5-metilciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-25).** Se trató 5-amino-4-(5-(((1S,2S,5R)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-hidroxi-5-metilciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo (259 mg, 0,463 mmol) se trató con ácido bencenosulfónico (solución 0,3M en MeCN, 4,6 mL, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 min. A continuación,

65

la mezcla de reacción se enfrió a r.t., se concentró al vacío y el residuo se purificó directamente por RP-HPLC (eluyente: gradiente MeCN/agua con 0,1% TFA) para obtener el producto. ES/MS m/z: 386.3 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación del intermedio I-26:

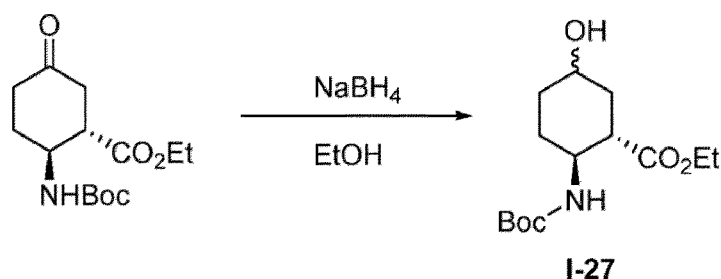
[0419]



[0420] 3-(5-(((1S,2S,SS)-2-amino-5-hidroxi-5-metilciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-26) 3-(5-(((1S,2S,5S)-2-amino-5-hidroxi-5-metilciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona se sintetizó de la misma manera que I-25 sustituyendo I-23 por I-24. ES/MS m/z: 386.3 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación del Intermedio I-27:

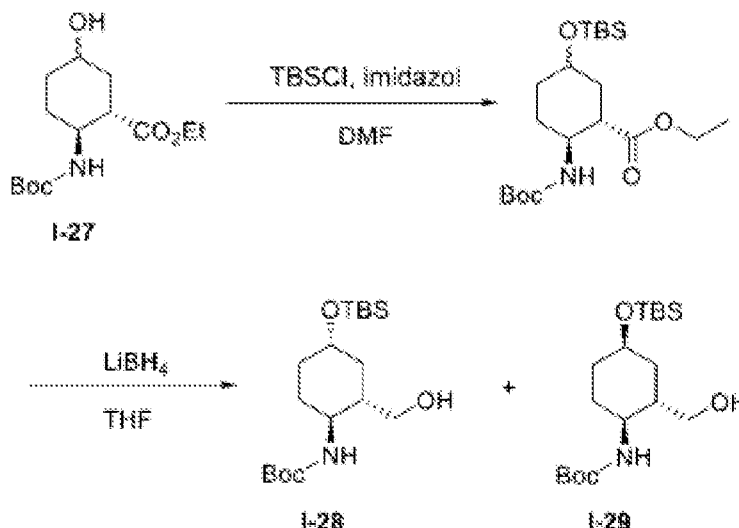
[0421]



[0422] (1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de etilo (I-27). El (1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo (500 mg, 1,75 mmol) se disolvió en etanol (10 mL) y se añadió borohidruro sódico (265 mg, 7,01 mmol) en una sola porción con agitación. La mezcla se agitó durante 3 h, se extinguió con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, se diluyó de nuevo con salmuera (para dar una proporción final de 1:1 de NH<sub>4</sub>Cl saturado a salmuera), se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto base, que se utilizó en reacciones posteriores sin purificación adicional. ES/MS m/z: 310.2 (M+Na<sup>+</sup>).

#### Preparación de los Intermedios I-28 y I-29:

[0423]



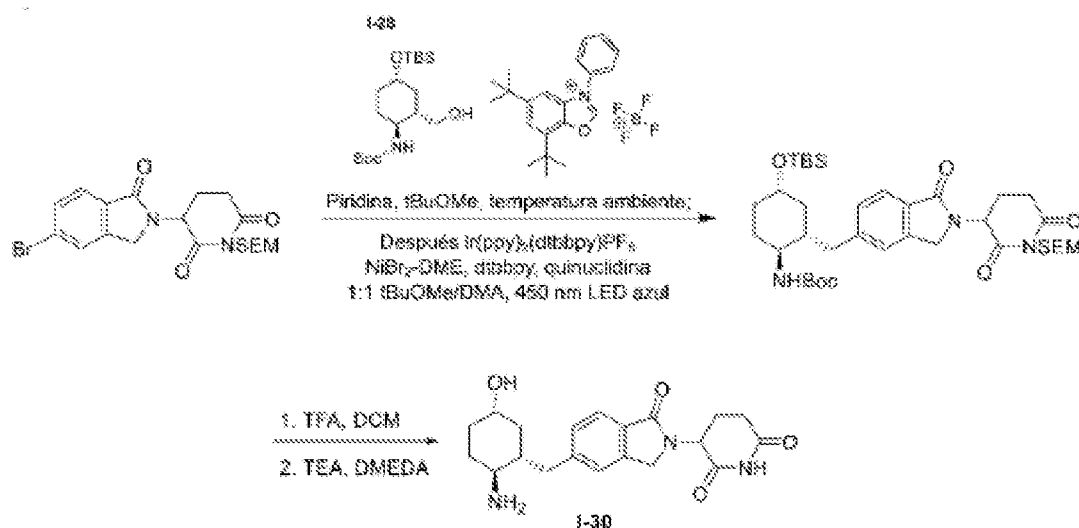
[0424] *Etapa 1:* Preparación de (1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohexano-1-

**carboxilato de etilo.** 1-27 (560 mg, 1,95 mmol) e imidazol (265 mg, 3,9 mmol) se disolvieron en DMF (4 mL), y después se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (382 mg, 2,53 mmol) en una sola porción. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, se diluyó con EtOAc, se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua (3 veces), seguida de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en fase normal (eluyente: hexanos/EtOAc) para obtener el producto. ES/MS m/z: 424.3 (M+Na<sup>+</sup>).

**[0425] Etapa 2: Preparación de ((1S,2S,4S)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (I-28) y *tert*-butilo ((1S,2S,4R)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (I-29).** Se cargó un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora con (1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de etilo (658 mg, 1,64 mmol), y se purgó el espacio de cabeza con N<sub>2</sub>. A continuación se añadió THF (16 mL), y la mezcla se agitó a r.t. hasta homogeneidad, enfriándose después a 0 °C con agitación. Se añadió gota a gota borohidruro de litio (solución 2 M en THF, 3,3 mL, 6,6 mmol) y se dejó que la reacción se calentara a r.t. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 días, después se enfrió a 0 °C y se extinguió con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, a continuación se calentó a r.t., se diluyó de nuevo con salmuera (para dar una proporción final de 1.: 1 NH<sub>4</sub>Cl saturado a salmuera), se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. Los productos base se aislaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: gradiente hexanos/EtOAc). El segundo producto de elución se asignó provisionalmente como ((1S,2S,4S)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (I-28) y el primero como ((1S,2S,4R)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-(hidroximetil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (I-29). ES/MS m/z: 382.3 (M+Na<sup>+</sup>, I-28) and 382.3 (M+Na<sup>+</sup>, I-29).

#### Preparación del Intermedio I-30:

**[0426]**



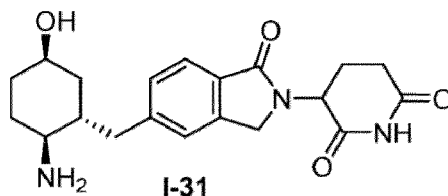
**[0427] Etapa 1: Preparación de ((1S,2S,4R)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo.** En un vial de 40 mL, se tomaron 1-28 (201 mg, 0,559 mmol) y tetrafluoroborato de 5,7-di-*tert*-butil-3-fenilbenzo[d]oxazol-3-io (204 mg, 0,516 mmol) en MTBE (4,3 mL) y se agitó durante 5 min. A continuación se añadió gota a gota piridina (0,8 M en MTBE, 645 µL, 0,516 mmol). Esta mezcla se agitó a r.t. durante 10 min. Mientras tanto, en un segundo vial de 40 mL se mezclaron 3-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona (195 mg, 0,430 mmol), [Ir(dtbbpy)(ppy)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (5,9 mg, 0,0065 mmol), quinuclidina (62 mg, 0,559 mmol), NiBr<sub>2</sub>-DME (6,6 mg, 0,022 mmol) y 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo (6,9 mg, 0,026 mmol). El vial se purgó con N<sub>2</sub> y luego se añadió DMA (4,3 mL). A continuación, la suspensión de alcohol activado se transfirió a una jeringa equipada con un filtro de jeringa y una aguja. La suspensión se filtró en la solución de bromuro de arilo y la mezcla se roció con N<sub>2</sub> durante 5 min. A continuación, la reacción se agitó bajo irradiación de luz de 450 nm durante 2 días. La mezcla se diluyó con EtOAc, se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en fase normal (eluyente: EtOAc/Hexanos) para obtener el producto. ES/MS m/z: 738.6 (M+Na<sup>+</sup>).

**[0428] Etapa 2: Preparación de 3-(5-(((1S,2S,SR)-2-amino-5-hidroxiciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-30).** El ((1S,2S,4R)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,112 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 mL), se trató con TFA (171 µL, 2,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. 112 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 mL), se trató con TFA (171 µL, 2,2 mmol), y se agitó a r.t. Después de 2 h, se añadió una cantidad adicional de TFA (1,0 mL, 13 mmol), y la reacción se agitó a r.t. durante 90 min más. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se tomó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 mL), se enfrió a 0 °C con agitación y se trató con

trietilamina (125  $\mu$ L, 0,894 mmol) seguida de *N,N'*-dimetiletilendiamina (14  $\mu$ L, 0,134 mmol) y después la reacción se calentó a r.t. y se agitó durante la noche. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó directamente por RP-HPLC (eluyente: gradiente MeCN/agua con 0,1% TFA) para obtener el producto. ES/MS *m/z*: 372.3 ( $M+H^+$ ).

#### Preparación del intermedio I-31:

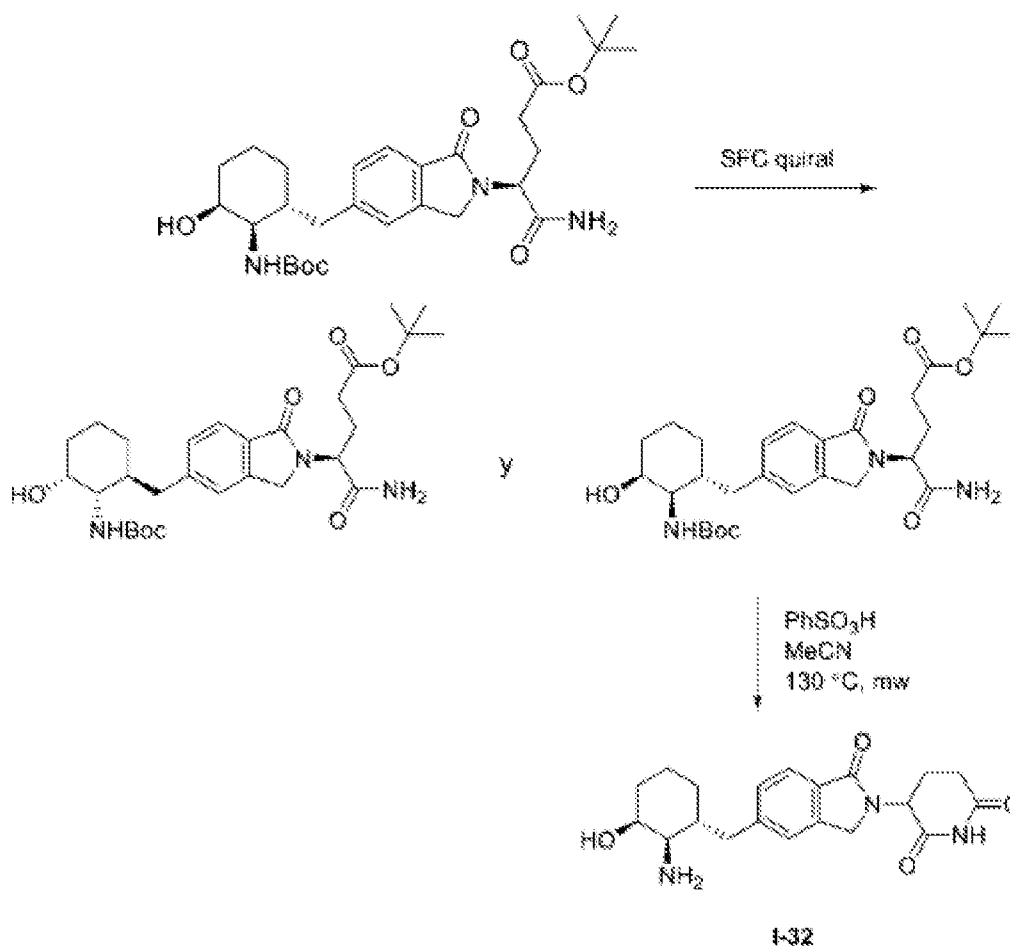
[0429]



[0430] 3-(5-(((1S,2S,5S)-2-amino-5-hidroxiciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-31). La 3-(5-(((1S,2S,5S)-2-amino-5-hidroxiciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona se sintetizó de la misma manera que la I-30 sustituyendo I-28 por I-29. ES/MS *m/z*: 372.3 ( $M+H^+$ ).

#### Preparación del Intermedio I-32

[0431]



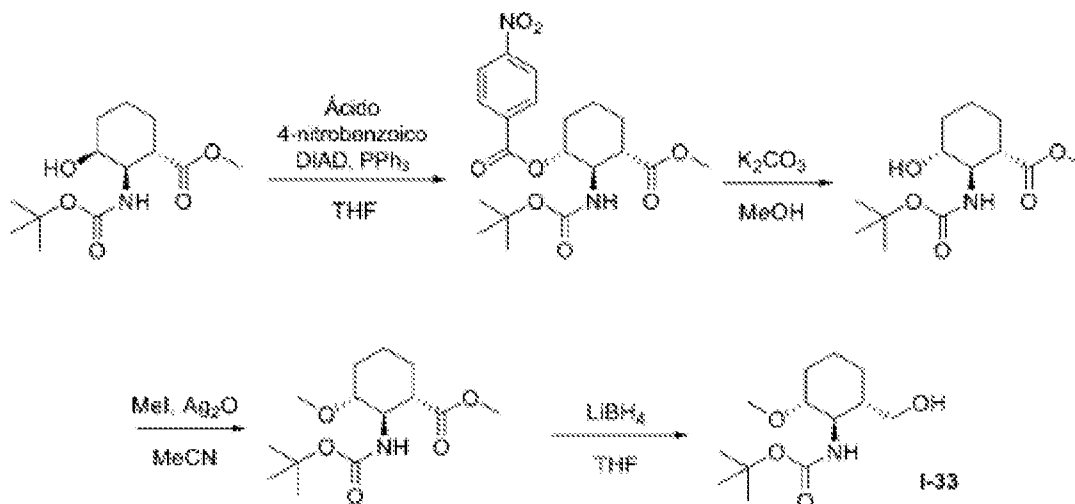
[0432] *Etapa 1.* (S)-5-amino-4-(5-(((1S,2S,3R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo (Isómero 1) y (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2R,3S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato (Isómero 2). El (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2R,3S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo (1-14, etapa 1) se sometió a SFC quiral (Columna: AD-H 250 mm x 21 mm, 5  $\mu$ m, eluyente: 25% EtOH) y las fracciones resultantes se concentraron in vacuo para obtener (S)-5-amino-4-(5-(((1S,2S,3R)-2-((*tert*-

butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc-butilo* (pico 1, Isómero 1) y (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2R,3S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc-butilo* (pico 2, Isómero 2).

5 **[0433] Etapa 2: 3-(5-(((1R,2R,3S)-2-amino-3-hidroxiciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-32).** (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2R,3S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc-butilo* (52.  $\mu\text{m}$ ). 6 mg, 96,4  $\mu\text{mol}$ ) en MeCN (1,5 mL) y se añadió ácido benzenosulfónico (45,7 mg, 0,289 mmol). La reacción se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 1 h. Transcurrido este tiempo, el sólido resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo y se secó para obtener 3-(5-(((1R,2R,3S)-2-amino-3-hidroxiciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-32) como sal de ácido benzenosulfónico. ES/MS m/z: 372.1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación del intermedio I-33

15 **[0434]**



20 **[0435] Etapa 1: (1R,2R,3S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(metoxicarbonil)ciclohexil 4-nitrobenzoato.** A una solución de (1S,2R,3S)-*rel*-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de metilo ([preparado según el procedimiento descrito para I-16, etapa 1], 270 mg, 0,988 mmol) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (233  $\mu\text{l}$ , 1,19 mmol) y trifenilfosfina (311 mg, 1,19 mmol). A esto se añadió ácido 4-nitrobenzoico (198 mg, 1,19 mmol), y la reacción se agitó a r.t. durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con EtOAc, se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional (2x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> (eluyente: EtOAc/hexanos) para obtener 4-nitrobenzoato de (1R,2R,3S)-*rel*-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(metoxicarbonil)ciclohexilo. ES/MS m/z: 431.1 (M+Na<sup>+</sup>).

25 **[0436] Etapa 2: (1S,2R,3R)-*rel*-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de metilo.** Se combinaron (1R,2R,3S)-*rel*-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(metoxicarbonil)ciclohexil 4-nitrobenzoato (296 mg, 0,701 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (291 mg, 2,10 mmol) en metanol (3,5 mL) y la suspensión resultante se agitó a r.t. durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se filtró para eliminar los sólidos, se concentró in vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> (eluyente: EtOAc/hexanos) para obtener (1S,2R,3R)-*rel*-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de metilo. ES/MS m/z: 296.1 (M+Na<sup>+</sup>).

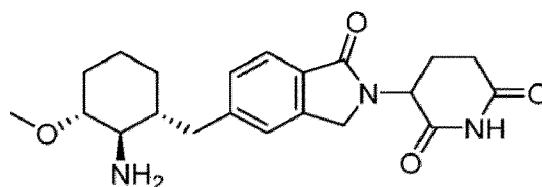
30 **[0437] Etapa 3: (1S,2R,3R)-*rel*-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxiciclohexano-1-carboxilato de metilo.** Se tomó (1S,2R,3R)-*rel*-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de metilo (330 mg, 1,21 mmol) en acetonitrilo (6,0 mL) y se añadió yodometano (376  $\mu\text{L}$ , 6,04 mmol) seguido de óxido de plata (I) (449 mg, 3,62 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 5 días y después se filtraron los sólidos y la mezcla se concentró in vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> (eluyente: EtOAc/hexanos) para producir (1S,2R,3R)-*rel*-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxiciclohexano-1-carboxilato de metilo. ES/MS m/z: 310.1 (M+Na<sup>+</sup>).

35 **[0438] Etapa 4: ((1R,2S,6R)-*rel*-2-(hidroximetil)-6-metoxiciclohexilo)carbamato de *terc*-butilo (I-33).** Se tomó (1S,2R,3R)-*rel*-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-metoxiciclohexano-1-carboxilato de metilo (118 mg, 0,412 mmol) en THF (4,2 mL) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se añadió lentamente LiBH<sub>4</sub> (2,0 M en THF, 824  $\mu\text{L}$ , 1,65 mmol) durante 5 min y después se calentó la reacción a r.t. y se agitó durante 48 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua y la mezcla bifásica se transfirió a un embudo de decantación. Los extractos orgánicos se recogieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron in vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> (eluyente: EtOAc/hexanos) para obtener ((1R,2S,6R)-*rel*-2-(hidroximetil)-6-

metoxiciclohexilo)carbamato de *tert*-butilo (**I-33**). ES/MS m/z: 282.1 (M+Na<sup>+</sup>).

#### Preparación del intermedio I-34

5 [0439]

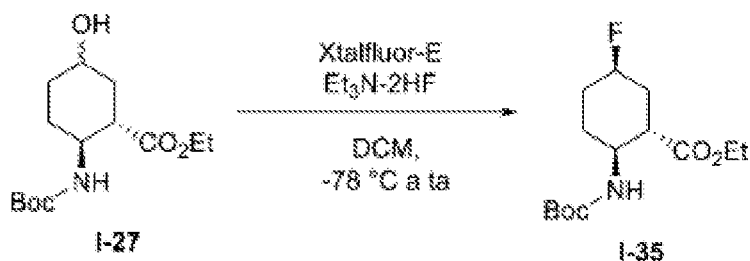


I-34

[0440] 3-(5-(((1R,2R,3R)-*rel*-2-amino-3-metoxiciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**I-34**). La 3-(5-(((1R,2R,3R)-2-amino-3-metoxiciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona se sintetizó de la misma manera que **I-13** sustituyendo **I-1** por **I-33**. ES/MS m/z: 582.2 (M+Na<sup>+</sup>).

#### Preparación del Intermedio I-35

[0441]



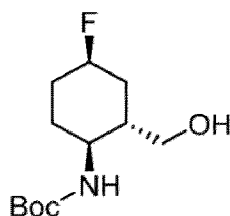
I-27

I-35

[0442] (1S,2S,SR)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-fluorociclohexano-1-carboxilato de etilo (**I-35**). Se cargó un matraz de PFA de 100 mL equipado con una barra agitadora de teflón con XtalFluor-E (1,20 g, 5,22 mmol) y se purgó el espacio de cabeza con N<sub>2</sub>. A continuación se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y la mezcla se enfrió a -78 °C con agitación. Se añadió gota a gota trisidrofluoruro de trietilamina (1,12 mL, 6,96 mmol), seguido de trietilamina (485 uL, 3,48 mmol). A continuación, se añadió gota a gota **I-27** (1,00 g, 3,48 mmol) como solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). La mezcla resultante se dejó calentar a r.t. y se agitó durante 4 h más. A continuación, la mezcla se extinguió cuidadosamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se transfirió a un embudo de decantación. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos/EtOAc) para obtener el producto. ES/MS m/z: 312.2 (M+Na<sup>+</sup>).

#### Preparación del Intermedio I-36

[0443]

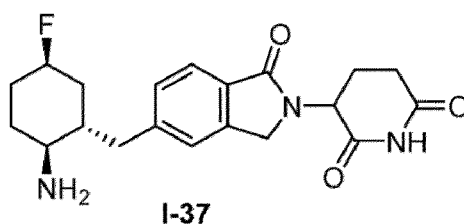


I-36

[0444] ((1S,2S,4R)-4-fluoro-2-(hidroximetil)ciclohexilo)carbamato de *tert*-butilo (**I-36**) El ((1S,2S,4R)-4-fluoro-2-(hidroximetil)ciclohexilo)carbamato de *tert*-butilo se sintetizó de la misma manera que **I-23** sustituyendo **I-21** por **I-27**. ES/MS m/z: 270.2 (M+Na<sup>+</sup>).

#### Preparación del intermedio I-37

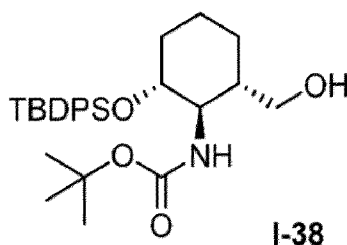
[0445]



[0446] 3-(5-(((1S,2S,SR)-2-amino-5-fluorociclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-37). La 3-(5-(((1S,2S,SR)-2-amino-5-fluorociclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo 1 sustituyendo I-1 por I-36.

#### Preparación del Intermedio I-38

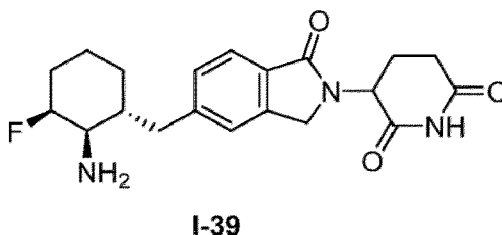
[0447]



[0448] ((1R,2R,6S)-rel-2-((*tert*-butildifenilsil)oxi)-6-(hidroximetil)ciclohexilo)carbamato de *tert*-butilo (I-38) El ((1R,2R,6S)-rel-2-((*tert*-butildifenilsil)oxi)-6-(hidroximetil)ciclohexilo)carbamato de *tert*-butilo se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para (I-16, etapas 2 y 3) sustituyendo el (1S,2R,3S)-rel-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((*tert*-butildifenilsil)oxi)ciclohexano-1-carboxilato de metilo por (1S,2R,3R)-rel-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de metilo (preparado según el procedimiento descrito para I-33, etapas 1 y 2).

#### Preparación de intermedios I-39

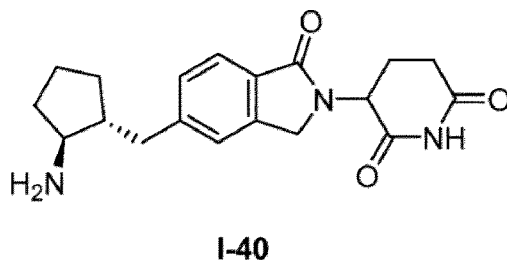
[0449]



[0450] 3-(5-(((1R,2R,3S)-rel-2-amino-3-fluorociclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-39). La 3-(5-(((1R,2R,3S)-rel-2-amino-3-fluorociclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona se sintetizó de la misma manera que I-19 sustituyendo I-16 por I-38. ES/MS m/z: 374.1 (M+NH<sup>+</sup>).

#### Preparación del intermedio I-40

[0451]

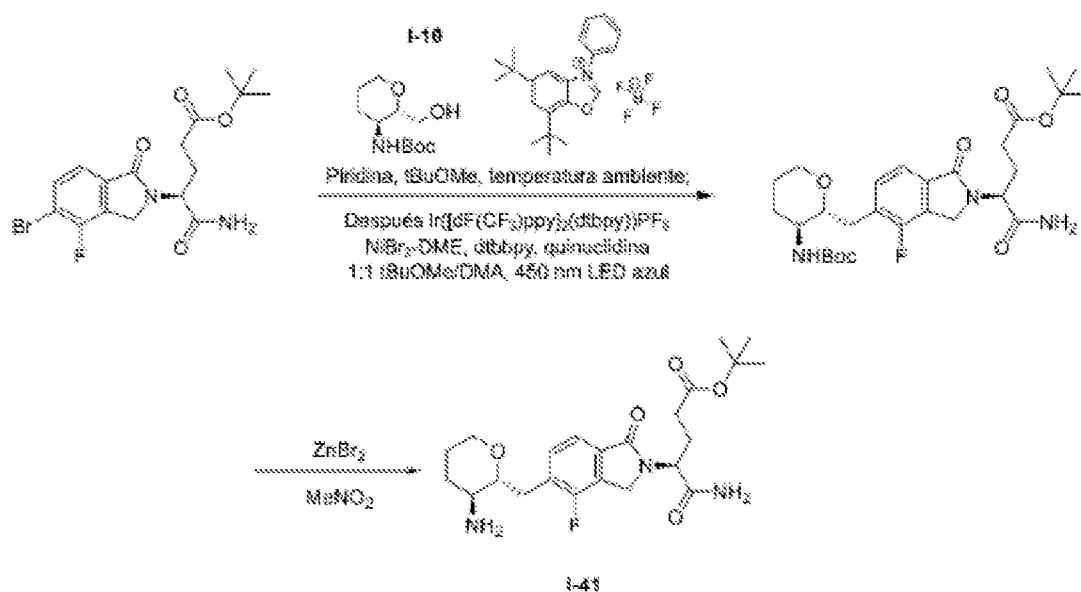


[0452] 3-(5-(((1R,2S)-2-aminociclopentilo)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-40) La 3-(5-(((1R,2S)-2-

aminociclopentilo)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2 ,6-diona se sintetizó de la misma manera que I-24 sustituyendo I-23 por *tert*-butil ((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopentilo)carbamilo,6-diona se sintetizó de la misma manera que I-24 sustituyendo I-23 por ((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopentilo)carbamato de *tert*-butilo. ES/MS m/z: 342.3 (M+H<sup>+</sup>).

## 5 Preparación del intermediario I-41

[0453]



[0454] **Etapa 1: Preparación de (S)-5-amino-4-(5-(((2R,3S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo.** El compuesto base se preparó del mismo modo que 1-13, etapa 1 sustituyendo 1-1 por 1-10 y (S)-5-amino-4-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo por (S)-5-amino-4-(5-bromo-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo. ES/MS m/z: 572.2 (M+Na<sup>+</sup>).

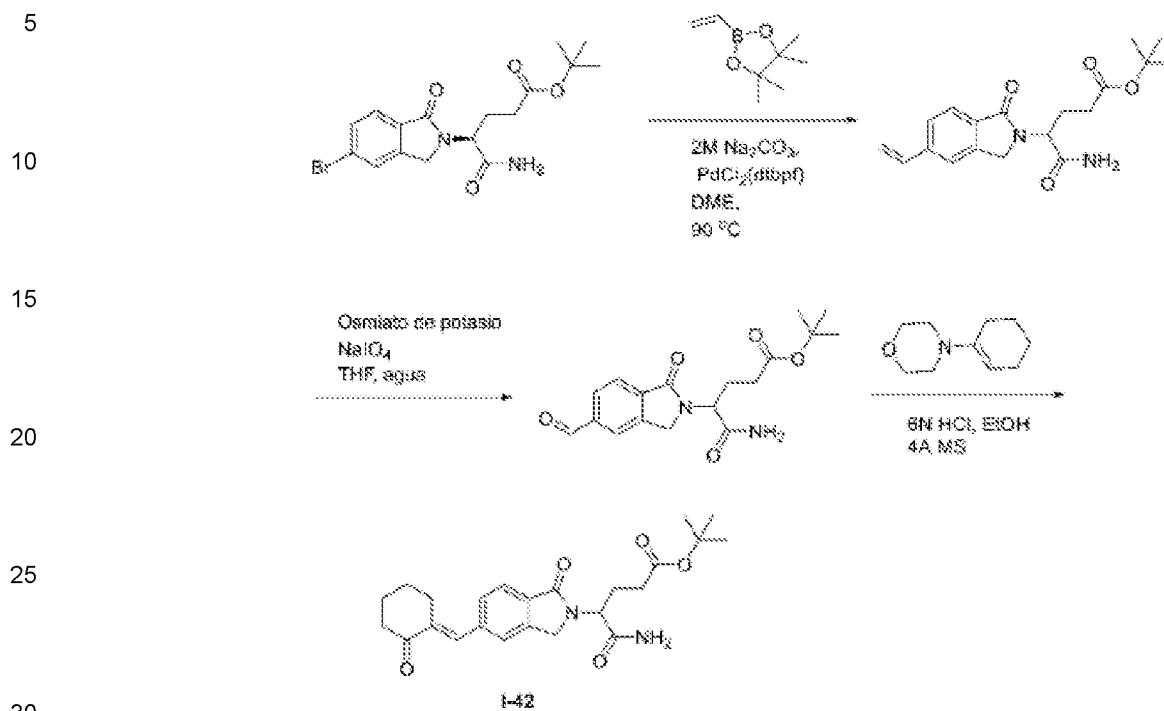
[0455] **Etapa 2: Preparación de (S)-5-amino-4-(5-(((2R,3S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo (I-41).** El (S)-5-amino-4-(5-(((2R,3S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo (83 mg, 0,158 mmol) disuelto en nitrometano (2 mL) se trató con bromuro de cinc (168 mg, 0,746 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró directamente. El residuo se repartió entre acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase orgánica se recogió, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró in vacuo para producir (S)-5-amino-4-(5-(((2R,3S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo, que se utilizó sin purificación adicional (I-41). ES/MS m/z: 450.1 (M+H<sup>+</sup>).

## Preparación de intermedios I-42

55 [0456]

60

65



[0457] **Etapa 1: Preparación de 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-vinilisoidolin-2-il)pentanoato de terc-butilo.** Al (S)-5-amino-4-(5-bromo-1-oxoisoidolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (15 g, 38 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (8,3 mL, 49 mmol) en DME (200 mL) se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso 2 M (57 mL, 113 mmol) y la mezcla se desgasificó con  $\text{N}_2$  durante 5 minutos. A continuación se añadió [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (2,5 g, 3,8 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 1 minuto más. A continuación, la reacción se calentó a 90 °C durante 3 horas y se agitó a r.t. durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de celita. Las fases resultantes se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de  $\text{SiO}_2$  (eluyente: hexanos/EtOAc y después EtOAc/MeOH) para obtener el producto base.

[0458] **Etapa 2: Preparación de 5-amino-4-(5-formil-1-oxoisoidolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo.** A un matraz cargado con 5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-vinilisoidolin-2-il)pentanoato de terc-butilo (10,8 g, 31 mmol) se añadió THF (100 mL) y agua (100 mL). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió osmato potásico (0,25 g, 0,69 mmol) en una porción seguida de la adición por porciones de periodato sódico (20,5 g, 95,9 mmol). Tras la adición completa, la reacción se calentó a r.t. y se agitó durante 2,5 horas. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con EtOAc y agua, se transfirió a un embudo de decantación y se recogió la fase orgánica. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron in vacuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de  $\text{SiO}_2$  (eluyente: hexanos/EtOAc y después EtOAc/MeOH) para obtener el producto base.

[0459] **Etapa 3: Preparación de (E)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-((2-oxociclohexilideno)metil)isoidolin-2-il)pentanoato de terc-butilo (I-42)** A una solución de 5-amino-4-(5-formil-1-oxoisoidolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (2 g, 5,8 mmol) en EtOH (25 mL) se añadieron tamices de 4Å mol (2 g) seguidos de 4-(ciclohex-1-en-1-il)morfolina (2,9 mL, 17 mmol). 8 mmol) en EtOH (25 mL) se añadieron tamices de 4Å mol (2 g) seguidos de 4-(ciclohex-1-en-1-il)morfolina (2,9 mL, 17 mmol) y HCl acuoso 6 N (0,5 mL, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 44 horas, tras lo cual la reacción se enfrió a r.t. y se diluyó con EtOAc. La mezcla se filtró sobre celita, se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró in vacuo. El producto bruto se sometió a cromatografía en columna de  $\text{SiO}_2$  (eluyente: hexanos/EtOAc y después EtOAc/MeOH). El material resultante se suspendió en  $\text{Et}_2\text{O}$  (55 mL) y la suspensión se sonicó antes de añadir pentano (11 mL) y el precipitado resultante se filtró (lavado con  $\text{Et}_2\text{O}$  mínimo) y se secó durante la noche para dar el producto título I-42. ES/MS: 427.1 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.74 (dd, J = 10.4, 3.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.44 (m, 2H), 2.82 (td, J = 6.5, 2.2 Hz, 2H), 2.47 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.15 (dd, J = 10.6, 2.8 Hz, 3H), 2.07 - 1.92 (m, 1H), 1.87 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.71 (p, J = 6.2 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H).

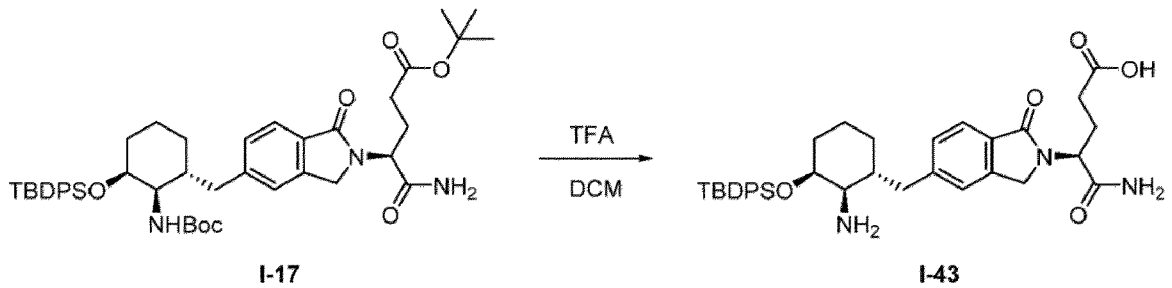
Preparación de I-43 intermedios

[0460]

5

10

15



20

[0461] **Ácido (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2R,3S)-rel-2-amino-3-((terc-butildifenilsil)oxi) ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoico (I-43)**. Se tomó 1-17 (100 mg, 0,128 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,3 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (98 µL, 1,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante una noche y se concentró in vacuo para obtener ácido (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2R,3 S)-rel-2-amino-3-((terc-butildifenilsil)oxi)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoico, que se utilizó en reacciones posteriores sin purificación adicional. ES/MS m/z: 628.3 (M+H<sup>+</sup>).

25

Preparación de los intermedios I-44a y I-44b

[0462]

30

35

40

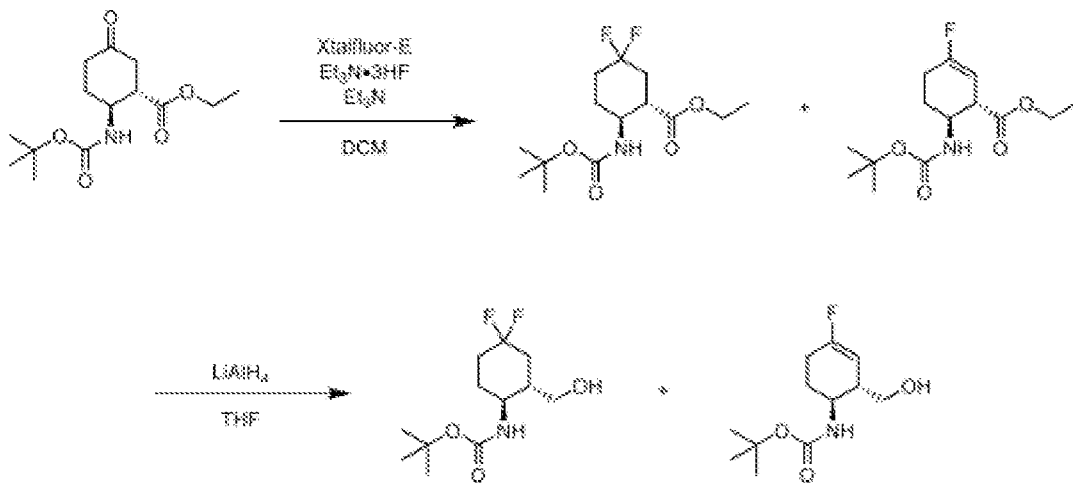
45

50

55

60

65



5

10

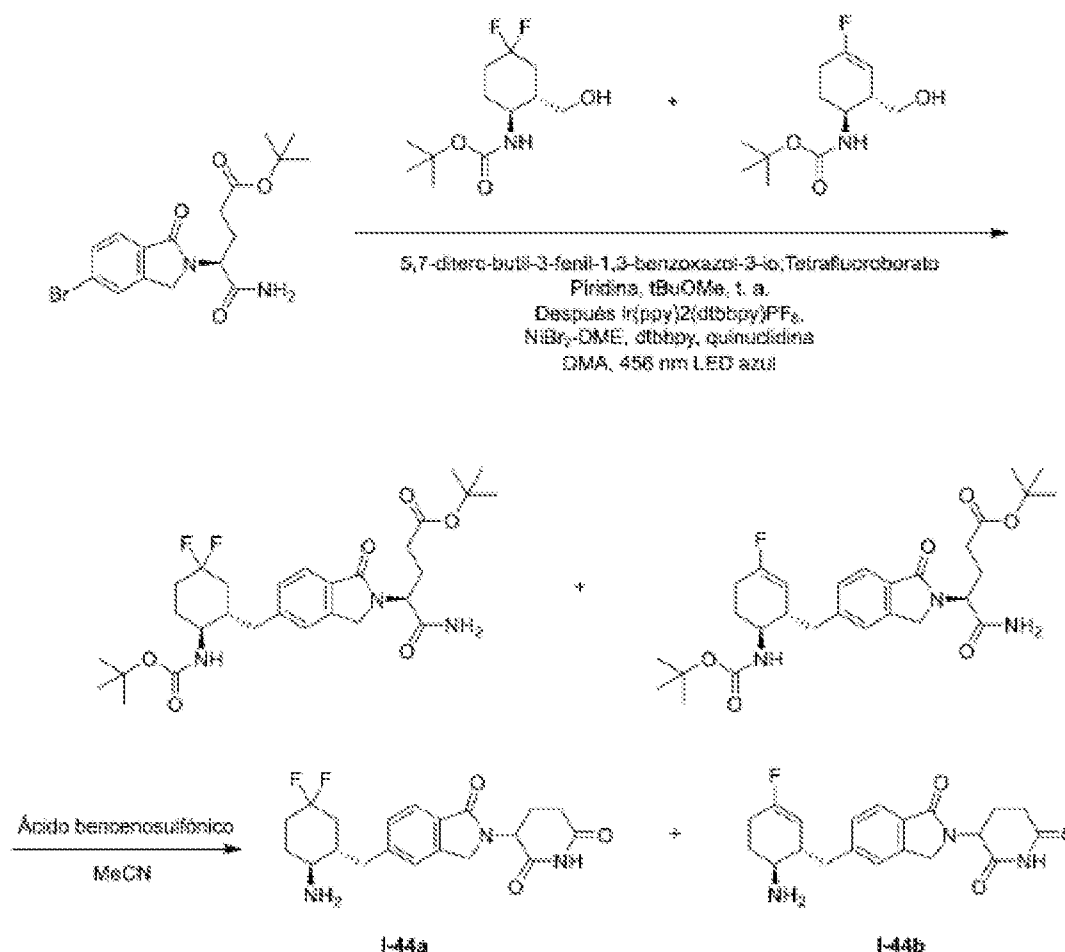
15

20

25

30

35



40

45

50

**[0463] Etapa 1: Preparación de (1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5,5-difluorociclohexano-1-carboxilato de etilo y de (1S,6S)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fluorociclohex-2-eno-1-carboxilato de etilo.** Se cargó un matraz redondo de PFA con XtalFluor-E (602 mg, 2,63 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió lentamente Et<sub>3</sub>N·3HF (0,565 mL, 3,50 mmol), seguido de la adición lenta de Et<sub>3</sub>N (0,244 mL, 1,75 mmol). A continuación, se añadió lentamente a la mezcla una solución de (1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo (500 mg, 1,75 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Tras la adición completa, la reacción se calentó a r.t. y se agitó durante 23 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se extinguió mediante adición lenta de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x). Los orgánicos combinados se concentraron *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> (eluyente: EtOAc/hexanos) para obtener una mezcla de (1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5,5-difluorociclohexano-1-carboxilato de etilo y (1S,6S)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fluorociclohex-2-ene-1-carboxilato de etilo (372 mg) que se llevó a cabo sin purificación adicional. ES/MS m/z: 308.1 (M+H<sup>+</sup>, difluoruro) y 288.1 (M+H<sup>+</sup>, fluoruro de vinilo).

55

60

**[0464] Etapa 2: Preparación de ((1S,2S)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo y *tert*-butil ((1S,2S)-4-fluoro-2-(hidroximetil)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo.** Se cargó un vial con una mezcla de (1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5,5-difluorociclohexano-1-carboxilato de etilo y (1S,6S)-6-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fluorociclohex-2-ene-1-carboxilato de etilo (416 mg, 1,35 mmol) y THF (5,20 mL) y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a 0 °C y se cargó con hidruro de litio y aluminio (205 mg, 5,41 mmol) en una porción, después se continuó agitando durante 1,5 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se trató con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O (800 mg, 2,48 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 1 h, se filtró (lavando con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> (eluyente: EtOAc/hexanos) para obtener una mezcla de ((1S,2S)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)ciclohexil)carbamato de *tert*-butilo y ((1S,2S)-4-fluoro-2-(hidroximetil)ciclohex-3-en-1-ilo)carbamato de *tert*-butilo. ES/MS m/z: 266.1 (M+H<sup>+</sup>, difluoruro) y 246.1 (M+H<sup>+</sup>, fluoruro de vinilo).

65

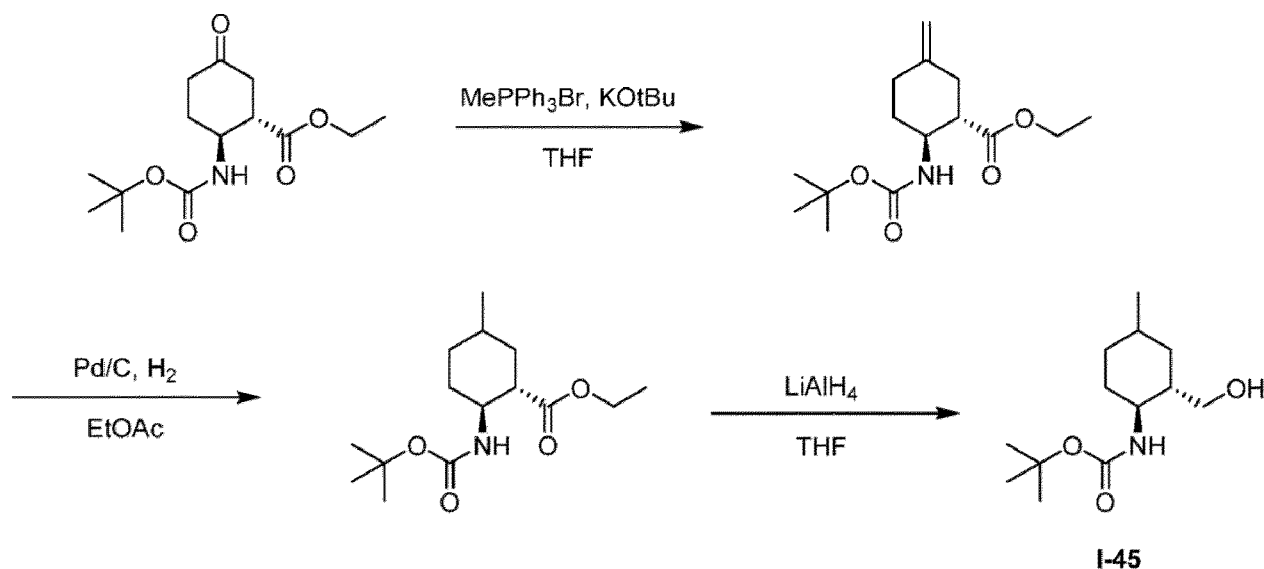
**[0465] Etapa 3: Preparación de (S)-5-amino-4-(5-(((1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5,5-difluorociclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato y *tert*-butyl (S)-5-amino-4-(5-(((1S,6S)-6-((*tert*-**

**butoxicarbonil)amino)-3-fluorociclohex-2-en-1-il)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato.** Se cargó un vial con (S)-5-amino-4-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc-butilo* ([preparado según el procedimiento descrito en WO2021/101919 ] 290 mg, 0,730 mmol), [Ir(dtbbpy)(ppy)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (10 mg, 0,0109 mmol), NiBr<sub>2</sub>-DME (11,3 mg, 0,0365 mmol), 4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-dipiridilo (11,8 mg, 0,0438 mmol) y quinuclidina (142 mg, 1,28 mmol). Se purgó el espacio de cabeza, mientras que en un segundo vial se mezclaron carbamato de *terc*-butilo ((1S,2S)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)ciclohexilo) y carbamato de *terc*-butilo ((1S,2S)-4-fluoro-2-(hidroximetil)ciclohex-3-en-1-ilo) (271 mg, 0,846 mmol), 5,7-diterc-butil-3-fenil-1,3-benzoxazol-3-ilo;tetrafluoroborato (448 mg, 0,967 mmol) y piridina (0,0945 mL, 1,17 mmol) se combinaron en MTBE (7,30 mL). Esta mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió DMA (7,30 mL) al primer vial y la suspensión de alcohol activado se transfirió a una jeringa provista de filtro de jeringa y aguja. La suspensión se filtró en la solución de bromuro de arilo y la mezcla se roció con nitrógeno durante 5 min. A continuación, la reacción se agitó bajo irradiación de luz azul (lámpara Kessil/LED azul de 450 nm combinada con un pequeño ventilador para aumentar la circulación de aire) durante 91 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se extinguió mediante adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. y se diluyó con agua y EtOAc. La reacción se transfirió a un embudo de decantación y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (2x) y, a continuación, los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> (eluyente: 0-100% gradiente EtOAc/hexanos) para obtener una mezcla de (S)-5-amino-4-(5-(((1S,2S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5,5-difluorociclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc-butilo* y (S)-5-amino-4-(5-(((1S,6S)-6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-fluorociclohex-2-en-1-il)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc-butilo*. ES/MS m/z: 566.2 (M+H<sup>+</sup>, difluoruro) y 546.2 (M+H<sup>+</sup>, fluoruro de vinilo).

**[0466] Etapa 2: Preparación de 3-(5-(((1S,2S)-2-amino-5,5-difluorociclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-44a) y 3-(5-(((1S,6S)-6-amino-3-fluorociclohex-2-en-1-il)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-44b).** Se cargó un vial con una mezcla de (S)-5-amino-4-(5-(((1S,2S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5,5-difluorociclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc-butilo* y (S)-5-amino-4-(5-(((1S,6S)-6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-fluorociclohex-2-en-1-il)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc-butilo* (218 mg, 0,385 mmol), MeCN (6,55 mL) y ácido benenosulfónico (183 mg, 1,16 mmol). La reacción se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. Transcurrido este tiempo, la reacción se filtró, los sólidos se lavaron con MeCN y se secaron a presión reducida para obtener 3-(5-(((1S,2S)-2-amino-5,5-difluorociclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-44a) y 3-(5-(((1S,6S)-6-amino-3-fluorociclohex-2-en-1-il)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-44b) como mezcla. ES/MS m/z: 392.1 (M+H<sup>+</sup>, I-44a) y 372.1 (M+H<sup>+</sup>, I-44b).

#### Preparación del intermedio I-45

**[0467]**



**[0468] Etapa 1: Preparación de (1S,2S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-metilciclohexano-1-carboxilato de etilo.** Se cargó un vial con THF (5,00 mL) y KOtBu (solución 1,0 M en THF, 3,50 mL, 3,50 mmol). A continuación, se añadió bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,25 g, 3,50 mmol) en una porción y la reacción se mezcló a r.t. durante 15 min. Transcurrido este tiempo, se añadió gota a gota una solución de (1S,2S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-5-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo (500 mg, 1,75 mmol) en THF (5,00 mL). La reacción se mezcló a temperatura ambiente durante 2,5 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se extinguió mediante adición de agua y la mezcla resultante se filtró a través de Celite, lavando con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo resultante se purificó directamente mediante

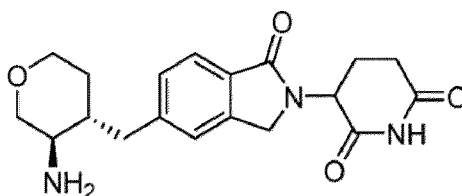
cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> (eluyente: EtOAc/hexanos) para obtener (1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metilciclohexano-1-carboxilato de etilo. ES/MS m/z: 306.2 (M+Na<sup>+</sup>).

[0469] **Etapa 2: Preparación de (1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metilciclohexano-1-carboxilato de etilo.** Se cargó un matraz con (1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metilciclohexano-1-carboxilato de etilo (370 mg, 1,31 mmol), Pd/C (278 mg, 0,261 mmol) y EtOAc (3,70 mL) y se agitó en un agitador Parr bajo 50 psi H<sub>2</sub> durante 2 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc. El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo resultante se purificó directamente mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> (eluyente: EtOAc/hexanos) para obtener (1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metilciclohexano-1-carboxilato de etilo. ES/MS m/z: 286.1 (M+H<sup>+</sup>).

[0470] **Etapa 3: Preparación de ((1S,2S)-2-(hidroximetil)-4-metilciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (I-45).** Se cargó un vial con (1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metilciclohexano-1-carboxilato de etilo (323,4 mg, 1,13 mmol) y THF (4,04 mL) y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a 0 °C y se cargó con hidruro de litio y aluminio (172 mg, 4,53 mmol) en una porción y se agitó durante 1,5 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se trató con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O (650 mg, 2,02 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 0,5 h. A continuación, se filtró la suspensión, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y el filtrado se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/hexanos) para obtener ((1S,2S)-2-(hidroximetil)-4-metilciclohexil)carbamato de *tert*-butilo (I-45). ES/MS m/z: 244.1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación del intermedio I-46

[0471]

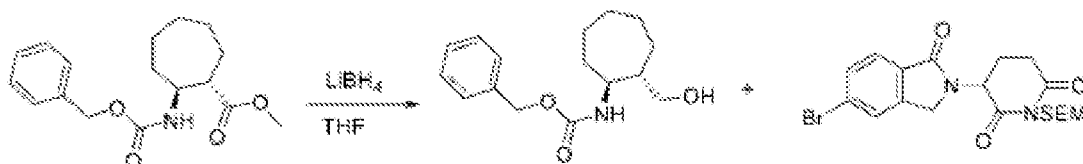


I-46

[0472] **Etapa 3: Preparación de ((1S,2S)-2-(hidroximetil)-4-metilciclohexil)carbamato de *tert*-butilo 3-(5-(((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-46).** La 3-(5-(((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona se sintetizó de la misma manera que I-3 sustituyendo I-1 por ((3R,4S)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y 3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona por 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona. ES/MS m/z: 358.1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación de I-47 intermedios

[0473]



5

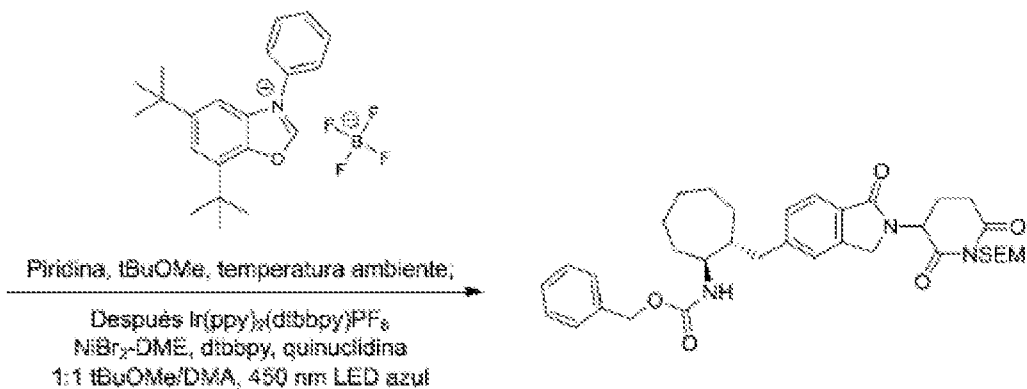
10

15

20

25

30

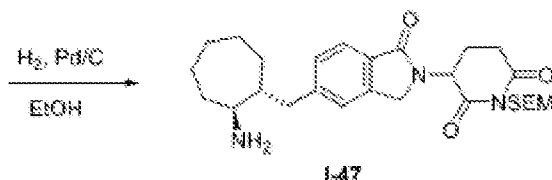


35

40

45

50



55

60

65

[0474] **Etapa 1:** Preparación de ((1S,2S)-2-(hidroximetil)cicloheptil)carbamato de bencilo. El ((1S,2S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)cicloheptano-1-carboxilato de metilo (200 mg, 0,655 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (7 mL) se enfrió a 0 °C y se trató con solución de borohidruro de litio (0,36 mL, 0,720 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se extinguió añadiendo agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se concentró para dar carbamato de bencilo ((1S,2S)-2-(hidroximetil)cicloheptilo) crudo. ES/MS: 278.0 (M+H<sup>+</sup>).

[0475] **Etapa 2:** Preparación de ((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)cicloheptil) carbamato de bencilo. El compuesto base se preparó de la misma manera que 1-13, etapa 1 sustituyendo (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo por ((1S,2S)-2-(hidroximetil)cicloheptil)carbamato de bencilo y 3-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona. ES/MS: 655.9 (M+Na<sup>+</sup>).

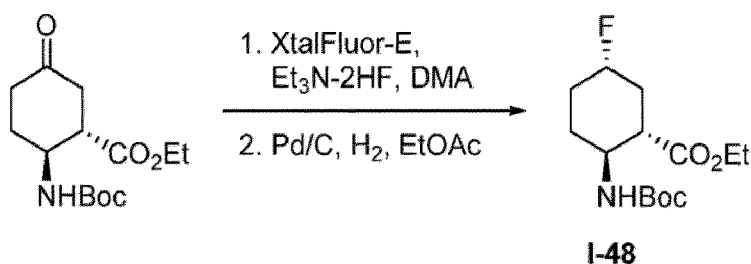
[0476] **Etapa 3:** Preparación de 3-(5-(((1R,2S)-2-aminocicloheptil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona. El ((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil) cicloheptil)carbamato de bencilo (110 mg, 0,174 mmol) disuelto en etanol (2 mL) se trató con Pd/C al 10% (20 mg, 0,018 mmol). Se evacuó el matraz de reacción, se rellenó con hidrógeno y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 45 °C durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción y se lavó con etanol. El filtrado se concentró para dar 1-47, que se utilizó sin purificación adicional. ES/MS: 500.0 (M+H<sup>+</sup>).

Preparación del intermedio I-48

[0477]

60

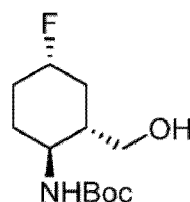
65



5 [0478] Preparación de (1S,2S,SS)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-fluorociclohexano-1-carboxilato de etilo. Se cargó un matraz de PFA de 100 mL equipado con una barra agitadora de teflón con Xtalfluor-E (4,82 g, 21,0 mmol) y se purgó el espacio de cabeza con N<sub>2</sub>. Se añadió DMA (24 mL). Se añadió trisidrofluoruro de trietilamina (2,26 mL, 14,0 mmol) gota a gota y con agitación, seguido de trietilamina (977 uL, 7,01 mmol). Se añadió (1S,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo (2,00 g, 7,01 mmol) como sólido en una sola porción, después se dejó agitar la mezcla de reacción a r.t. durante una noche. A continuación, la mezcla se extinguió cuidadosamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se diluyó con EtOAc y se transfirió a un embudo de decantación. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos/EtOAc). A continuación, el producto se disolvió en EtOAc (40 mL), se transfirió a un frasco agitador Parr y se trató con Pd/C (carga de Pd al 10%, 433 mg, 0,407 mmol). A continuación, se conectó el frasco a un agitador Parr y se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (50 psi) durante 2 h. Se añadió una cantidad adicional de Pd/C (10% de carga de Pd, 433 mg, 0,407 mmol), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (50 psi) durante 90 min adicionales. A continuación, se roció la mezcla de reacción con N<sub>2</sub> durante 5 min y se filtró a través de celita. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el I-48. ES/MS m/z: 312.2 (M+Na<sup>+</sup>).

#### Preparación del Intermedio I-49

20 [0479]

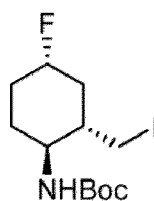


30 I-49

35 [0480] ((1S,2S,4S)-4-fluoro-2-(hidroximetil)ciclohexilo)carbamato de *tert*-butilo (I-49). El ((1S,2S,4S)-4-fluoro-2-(hidroximetil)ciclohexilo)carbamato de *tert*-butilo se sintetizó del mismo modo que I-23 sustituyendo I-21 por I-48. ES/MS m/z: 270.2 (M+Na<sup>+</sup>).

#### Preparación del I-50 intermedio

40 [0481]



45 I-50

50 [0482] ((1S,2S,4S)-4-fluoro-2-(yodometil)ciclohexilo)carbamato de *tert*-butilo (I-50). El ((1S,2S,4S)-4-fluoro-2-(yodometil)ciclohexilo)carbamato de *tert*-butilo se sintetizó del mismo modo que I-2 sustituyendo I-1 por I-49. ES/MS m/z: 380.1 (M+Na<sup>+</sup>).

#### Preparación del I-51 intermedio

55 [0483]

60

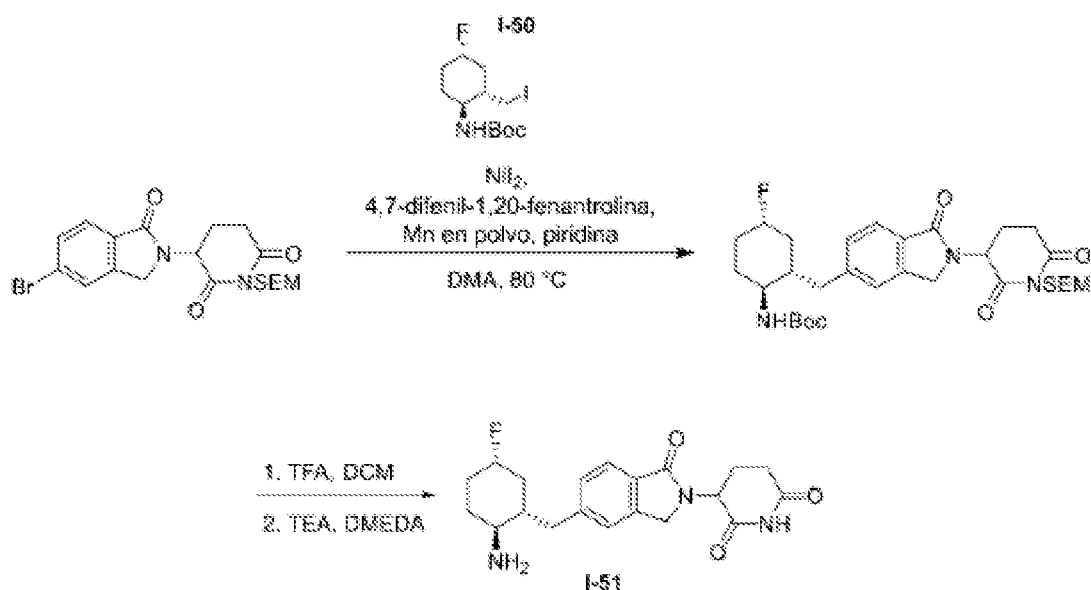
65

5

10

15

20



25

30

**[0484] Etapa 1: Preparación de ((1S,2S,4S)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-4-fluorociclohexil)carbamato de terc-butilo.** En un vial de 2 DR equipado con una barra de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 3-(5-bromo-1-oxo-isoindolin-2-il)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piperidina-2,6-diona (120 mg, 0,265 mmol), 1-50 (189 mg, 0,529 mmol), polvo de manganeso (29,1 mg, 0,529 mmol), yoduro de níquel(II) (16,5 mg, 52,9  $\mu$ mol), 4,7-difenil-1,10-fenantrolina (13,2 mg, 39,7  $\mu$ mol) y yoduro sódico (9,9 mg, 66  $\mu$ mol) se suspendieron en DMA (3,3 mL, previamente rociados con  $N_2$  durante 5 min) y se trataron con piridina (4,3  $\mu$ L, 53  $\mu$ mol). El tapón septum perforado se sustituyó rápidamente por uno nuevo, se selló el vial y se agitó la mezcla a 80 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a rt y se combinó con la de una reacción anterior, llevada a cabo de manera idéntica. La mezcla combinada se filtró a través de celita y el filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3 veces), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en fase normal (0→100% EtOAc en hexanos) para obtener el producto. ES/MS m/z: 626.4 ( $M+Na^+$ ).

35

40

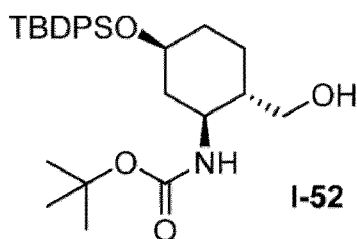
**[0485] Etapa 2: Preparación de 3-(5-(((1S,2S,SS)-2-amino-5-fluorociclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-51).** Se disolvió ((1S,2S,4S)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)-4-fluorociclohexil)carbamato de terc-butilo (163 mg, 0,256 mmol) se disolvió en DCM (2,0 mL), se trató con TFA (393  $\mu$ L, 5,13 mmol) y se agitó a r.t. Tras 1 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se tomó en DCM (2,0 mL), se enfrió a 0 °C con agitación y se trató con trietilamina (286  $\mu$ L, 2,05 mmol) seguida de N,N'-dimetiletildiamina (33  $\mu$ L, 0,308 mmol) y después la reacción se calentó a r.t. y se agitó durante la noche. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó directamente por RP-HPLC (eluyente: gradiente MeCN/agua con 0,1% TFA) para obtener el producto. ES/MS m/z: 374.3 ( $M+H^+$ ).

45

#### Preparación del intermedio I-52

50

**[0486]**



55

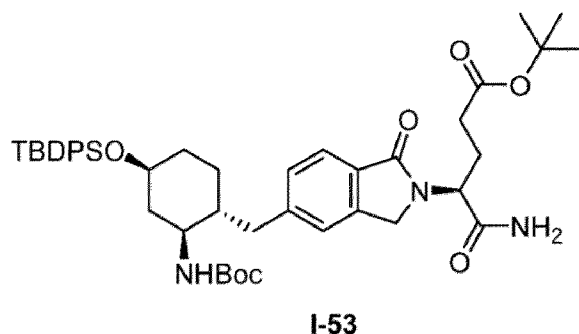
**[0487] ((1S,2S,5S-rel)-5-((terc-butildifenilsil)oxi)-2-(hidroximetil)ciclohexilo)carbamato de terc-butilo (I-52)** El ((1S,2S,5S-rel)-5-((terc-butildifenilsil)oxi)-2-(hidroximetil)ciclohexilo)carbamato de terc-butilo se preparó según el procedimiento descrito para I-16 (etapas 2 y 3) sustituyendo el (1S,2R,3S-rel)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((terc-butildifenilsil)oxi) ciclohexano-1-carboxilato de metilo por (1S,2S,4S-rel)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de etilo. ES/MS m/z: 506.0 ( $M+Na^+$ ).

60

65

#### Preparación de I-53 intermedios

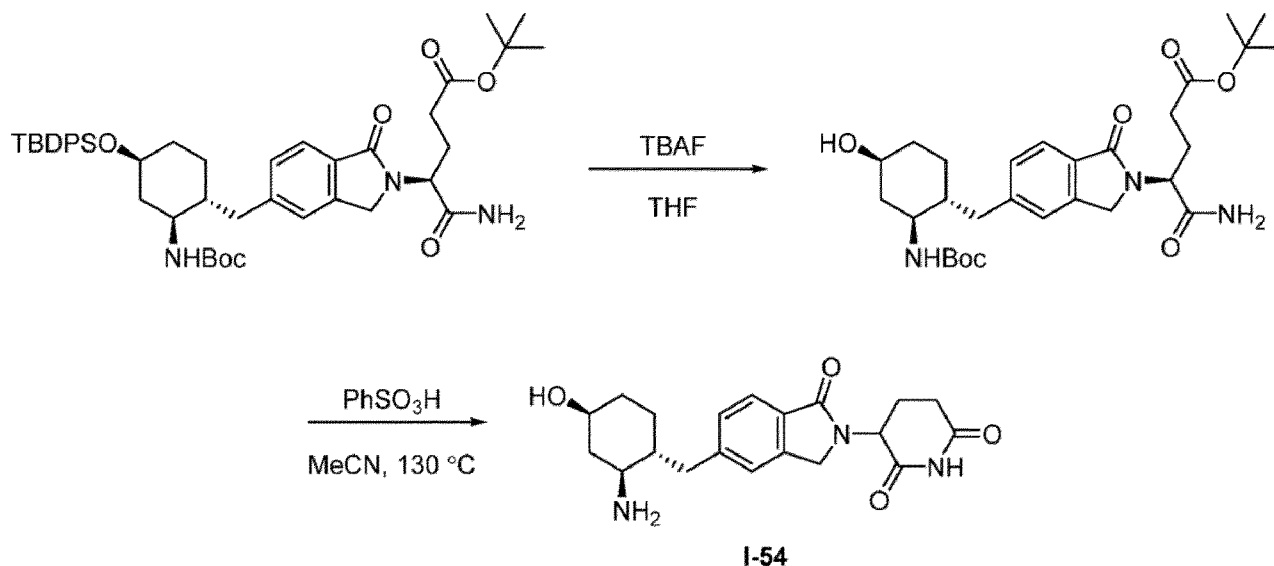
**[0488]**



15 [0489] **(S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S,4S)-rel-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-((terc-butildifenilsil)oxi)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (I-53)** (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S,4S)-rel-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-((terc-butildifenilsil)oxi)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato se preparó según el procedimiento descrito para 1-17 sustituyendo 1-16 por I-52.

20 **Preparación del intermedio I-54**

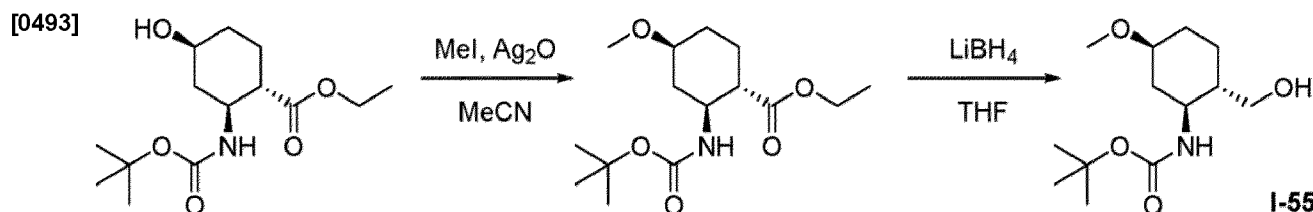
25 [0490]



45 [0491] **Etapa 1: Preparación de (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S,4S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-hidroxiciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo.** Se tomó I-53 (181 mg, 0,230 mmol) en THF (2,3 mL) y se añadió TBAF (1,0M en THF, 0,46 mL, 0,46 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se purificó directamente por cromatografía en columna en fase normal (eluyente: hexanos/EtOAc) para obtener el producto base. ES/MS m/z: 546.1 (M+H<sup>+</sup>).

50 [0492] **Etapa 2: Preparación de 3-(5-(((1R,2S,4S)-2-amino-4-hidroxiciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-54) terc-butil** (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S,4S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-hidroxiciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (82.1 mg, 0,150 mmol) en MeCN (1,1 mL) y se añadió ácido benenosulfónico (71,4 mg, 0,451 mmol). La reacción se calentó a 130 °C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. Transcurrido este tiempo, la reacción se enfrió a r.t. y se concentró *in vacuo* para obtener el producto bruto como sal de ácido benenosulfónico, que se utilizó en reacciones posteriores sin purificación adicional. ES/MS m/z: 372.0 (M+H<sup>+</sup>).

60 **Preparación del Intermedio I-55**

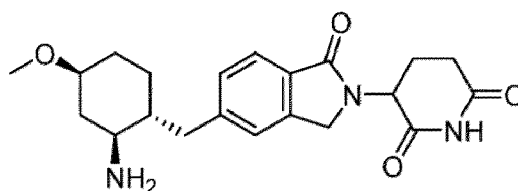


[0494] **Etapa 1: ((1S,2S,4S)-rel)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metoxiciclohexano-1-carboxilato de etilo.** Se tomó (1S,2S,4S-rel)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de etilo (500 mg, 1.74 mmol) en MeCN (9.0 mL) y se añadió óxido de plata (647 mg, 5.22 mmol) seguido de yodometano (0.325 mL, 5.22 mmol). 74 mmol) en MeCN (9.0 mL) y se añadió óxido de plata (647 mg, 5.22 mmol) seguido de yodometano (0.325 mL, 5.22 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 5 horas. Transcurrido este tiempo, la reacción se filtró para eliminar los sólidos y el filtrado se lavó con MeCN adicional. El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en fase normal (eluyente: hexanos/EtOAc) para obtener el producto base. ES/MS m/z: 282.0 (M+Na<sup>+</sup>).

[0495] **Etapa 2: ((1S,2S,5S)-rel)-2-(hidroximetil)-5-metoxiciclohexil)carbamato de terc-butilo(I-55 )** Se tomó (1S,2S,4S-rel)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metoxiciclohexano-1-carboxilato de etilo (495 mg, 1.64 mmol) en THF (16.0 mL) y la solución se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió lentamente a la mezcla borohidruro de litio (2.0 M en THF, 3.29 mL, 6.57 mmol) durante 5 minutos. Transcurrido este tiempo, la reacción se calentó a r.t. y se agitó durante 2 días. A continuación, la reacción se diluyó con EtOAc y agua y se transfirió a un embudo de decantación. La fase orgánica se recogió y se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se conc. *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (eluyente: hexanos/EtOAc) para obtener el producto base. ES/MS m/z: 324.0 (M+Na<sup>+</sup>).

#### Preparación del intermedio I-56

[0496]

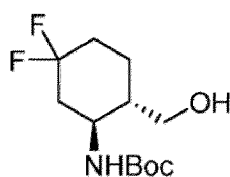


I-56

[0497] **3-(5-(((1R,2S,4S)-rel)-2-amino-4-metoxiciclohexil)methyl)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-56)** 3-(5-(((1R,2S,4S)-rel)-2-amino-4-metoxiciclohexil)/metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona se preparó según el procedimiento descrito para I-25 sustituyendo I-28 por I-55. ES/MS m/z: 386.0 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación del Intermedio I-57

[0498]

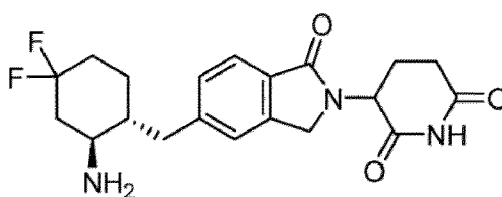


I-57

[0499] **((1S,2S)-rel)-5,5-difluoro-2-(hidroximetil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (I-57)** El ((1S,2S-rel)-5,5-difluoro-2-(hidroximetil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo se sintetizó de la misma manera que I-23 sustituyendo I-21 por (1S,2S-rel)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4,4-difluorociclohexano-1-carboxilato de etilo (Kiss et al. Beilstein J. Org. Chem. 2013, 9, 1164-1169.). ES/MS m/z: 288.0 (M+Na<sup>+</sup>).

#### Preparación del Intermedio I-58

[0500]

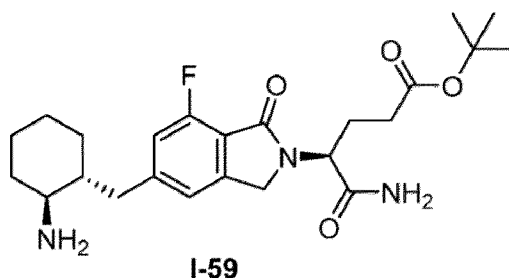


I-58

[0501] 3-(5-(((1R,2S-rel)-2-amino-4,4-difluorociclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-58). Se sintetizó 3-(5-(((1R,2S-rel)-2-amino-4,4-difluorociclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona de la misma manera que I-25 sustituyendo I-23 por I-57 e Ir(ppy)<sub>2</sub>(dtbbpy)PF<sub>6</sub> con Ir([dF(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtbpy))PF<sub>6</sub>. ES/MS m/z: 392.1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación del Intermedio I-59

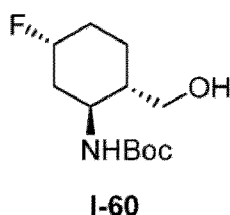
[0502]



[0503] 3-(5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)metil)-7-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-59) La 3-(5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)metil)-7-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona se sintetizó de la misma manera que I-25, sustituyendo I-23 por (S)-5-amino-4-(5-bromo-7-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo [preparado según el procedimiento descrito en WO2021/101919 para (S)-5-amino-4-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo] e I-23 por I-2. ES/MS m/z: 448.1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación del I-60 intermedio

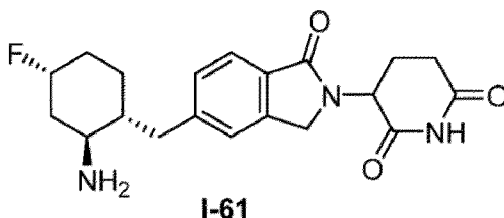
[0504]



[0505] ((1S,2S,5R-rel)-5-fluoro-2-(hidroximetil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (I-60) El ((1S,2S,5R-rel)-5-fluoro-2-(hidroximetil)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo se sintetizó de la misma manera que I-23 sustituyendo I-21 por (1S,2S,4R-rel)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-fluorociclohexano-1-carboxilato de etilo (Kiss et al. Beilstein J. Org. Chem. 2013, 9, 1164-1169.). ES/MS m/z: 270.0 (M+Na<sup>+</sup>).

#### Preparación del intermediario I-61

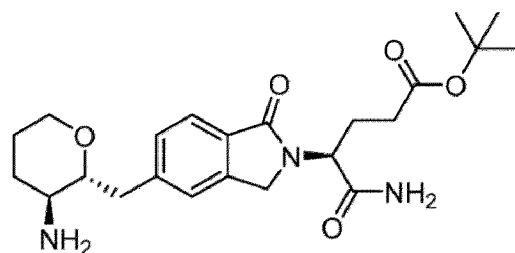
[0506]



[0507] 3-(5-(((1R,2S,4R-rel)-2-amino-4-fluorociclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-61) 3-(5-(((1R,2S,4R-rel)-2-amino-4-fluorociclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona se sintetizó de la misma manera que I-25 sustituyendo I-23 por I-59. ES/MS m/z: 374.1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación del intermediario I-62

[0508]

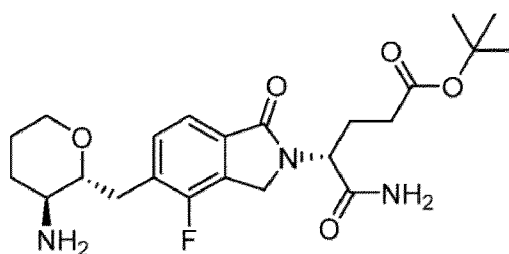
**I-62**

[0509] **(S)-5-amino-4-(5-(((2R,3S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (I-62)**. (S)-5-amino-4-(5-(((2R,3S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo se sintetizó de la misma manera que el **I-41** sustituyendo el (S)-5-amino-4-(5-bromo-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo por (S)-5-amino-4-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo y por Ir([dF(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtbpy))PF<sub>6</sub> por Ir(ppy)<sub>2</sub>(dtbbpy)PF<sub>6</sub>. ES/MS m/z: 432.3 (M+H<sup>+</sup>).

15

**Preparación del intermediario I-63**

[0510]

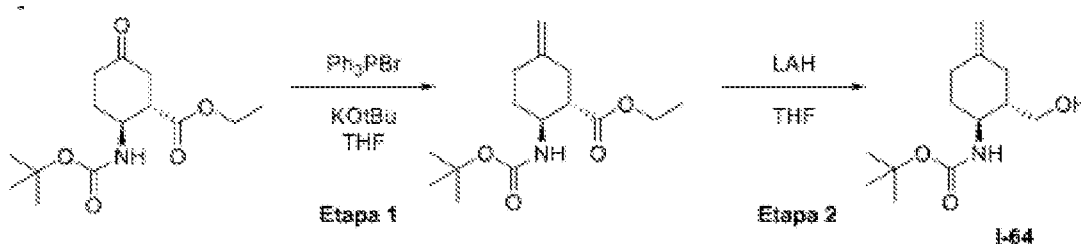
**I-63**

[0511] **(R)-5-amino-4-(5-(((2R,3S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (I-63)**. (R)-5-amino-4-(5-(((2R,3S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo se sintetizó de la misma manera que **I-41** sustituyendo el (S)-5-oxopentanoato de terc-butilo por (S)-5-oxopentanoato de terc-butilo. (S)-5-amino-4-(5-bromo-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo por (R)-5-amino-4-(5-bromo-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo. ES/MS m/z: 450.1 (M+H<sup>+</sup>).

35

**Preparación de la I-64 intermedia**

[0512]



45

50

[0513] **Etapa 1: Preparación de ((1S,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-metilciclohexano-1-carboxilato de etilo** A una mezcla de terc-butoxido de potasio (0,78 g, 7,01 mmol) y THF (5 mL), se añadió bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,5 g, 7,01 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, se añadió ((1S,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,5 mmol) como solución en THF (5 mL) y la mezcla se agitó a r.t. durante dos horas. La reacción se extinguió añadiendo agua (0,13 mL) y la mezcla se filtró a través de celita, lavando con cloruro de metileno. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos/EtOAc y después EtOAc/MeOH). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para dar el compuesto base como sólido blanco. ES/MS m/z: 306.3 (M+Na<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.82 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 4.13 - 3.93 (m, 2H), 3.64 (tq, *J* = 10.6, 4.1 Hz, 1H), 2.43 - 2.27 (m, 2H), 2.20 (q, *J* = 12.9, 12.0 Hz, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.79 (dt, *J* = 12.8, 4.1 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.31-1.21 (m, 1H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

60

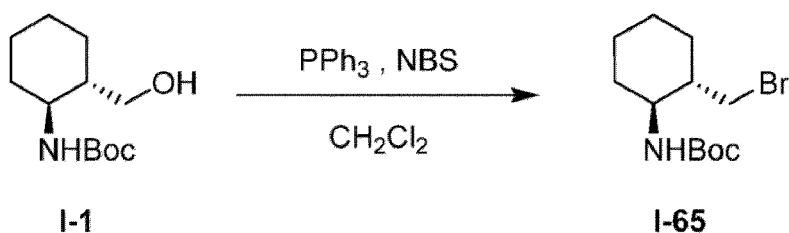
[0514] **Etapa 2: Preparación de ((1S,2S)-2-(hidroximetil)-4-metilciclohexil)carbamato de terc-butilo (I-64)** Se cargó un vial de reacción con ((1S,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-metilciclohexano-1-carboxilato de etilo (0,41 g, 1,3 mmol) y THF (2 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro de aluminio y litio (2,0 M en THF, 1,32 mL) en corriente lenta. Tras 40 minutos de agitación, la reacción se extinguió por el método de Fieser mientras seguía a 0 °C.

65

Primero se diluyó con éter (8 mL) y se añadió lentamente agua (0,1 mL). A continuación se volvió a añadir hidróxido sódico acuoso al 15% (0,1 mL) y agua (0,3 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a r.t. y se agitó durante 15 minutos. Se añadió sulfato de magnesio anhidro y se agitó otros 15 minutos. A continuación, la mezcla se filtró para eliminar las sales. El filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía en gel de sílice (detector ELSD, eluyente: hexanos/EtOAc). Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron para dar el compuesto base como sólido blanco. ES/MS m/z: 242.1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Preparación del Intermedio I-65

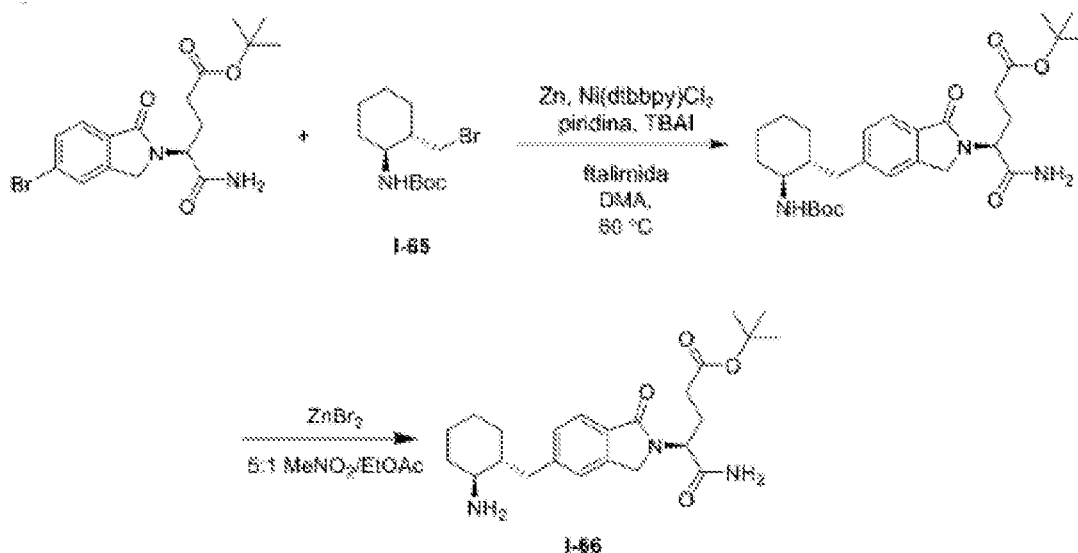
[0515]



[0516] ((1S,2S)-2-(bromometil)ciclohexil)carbamato de terc-butilo (I-65). I-1 (1,0 g, 4,36 mmol) y trifenilfosfina (1,72 g, 6,54 mmol) se combinaron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) y la solución se enfrió a -15 °C en un baño de NaCl/salmuera/hielo. A continuación se añadió porciones de N-bromosuccinimida (1,01 g, 5,67 mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5 °C. La reacción se dejó calentar a r.t. y se agitó durante la noche. A continuación, la mezcla se concentró in vacuo y se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos/EtOAc) para obtener el producto base. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 4.36 (s, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.29 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.38 - 1.06 (m, 3H).

#### Preparación de la I-66 intermedia

[0517]



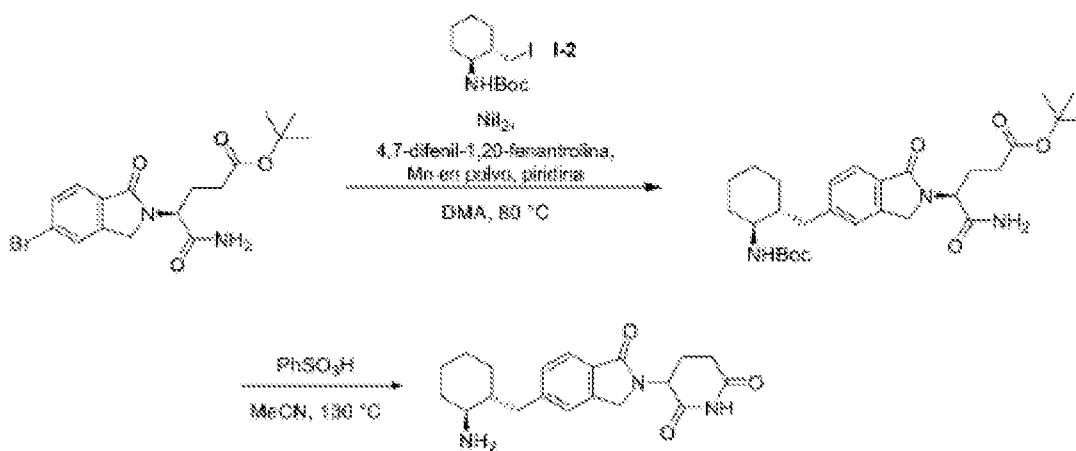
[0518] Etapa 1: (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo. (4S)-5-amino-4-(5-bromo-1-oxo-isindolin-2-il)-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (2,0 g, 5,03 mmol), I-65 (1,91 g, 6,54 mmol), dicloruro de níquel (II) [4,4'-Bis(1,1-dimetiletil)-2,2'-bipiridina] (200 mg, 0,503 mmol), zinc (1,32 g, 20,1 mmol), TBAI (1,85 g, 5,03 mmol) y ftalimida (0,370 g, 2,52 mmol) en DMA (50,0 mL) y la mezcla de reacción se roció con argón mientras se sonicaba durante 5 min. A continuación se añadió piridina (41 µl, 0,503 mmol) y se continuó rociando durante 5 min antes de que la reacción se estableciera bajo atmósfera de argón y se calentara a 60 °C durante la noche. La reacción se enfrió a continuación a r.t. y se filtró a través de celita (lavada con 5 mL de DMA) para eliminar las sales inorgánicas. La solución se transfirió a un embudo adicional y se añadió gota a gota a agua (200 mL) mientras se agitaba enérgicamente. El sólido resultante se recogió por filtración, se tomó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se purificó directamente por cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexanos/EtOAc) para obtener (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo. ES/MS m/z: 530.0

(M+H<sup>+</sup>).

[0519] **Etapa 2: (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (I-66).** Se tomó (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (1,5 g, 2,44 mmol) en 5:1 nitrometano/EtOAc (30 mL) y se enfrió la solución hasta 0 °C. A continuación, se añadió bromuro de zinc (II) (2,74 g, 12,2 mmol) en porciones. Tras la adición completa, la reacción se dejó calentar a r.t. y se agitó durante 24 horas. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/iPrOH 4:1 (100 mL) y se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) agitando. La mezcla se agitó enérgicamente durante 15 min y luego se filtró para eliminar los sólidos. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con adición 4:1 4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/iPrOH (2 x 150 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron in vacuo para obtener el producto (I-66) que se utilizó sin purificación adicional. ES/MS m/z: 430.1 (M+H<sup>+</sup>).

**Ejemplos de Procedimientos:****Procedimiento 1, Ejemplo 1**

[0520]

**Ejemplo 1**

35

[0521] **Etapa 1: Preparación de 5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo.** En un vial de 2 discos equipado con una barra de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se mezclaron (S)-5-amino-4-(5-bromo-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo ([preparado según el procedimiento descrito en WO2021/101919] 50 mg, 0,126 mmol), **1-2** (85,4 mg, 0,252 mmol), polvo de manganeso (13,8 mg, 0,252 mmol), yoduro de níquel(II) (7,9 mg, 25 μmol) y 4,7-difenil-1,10-fenantrolina (6,3 mg, 19 μmol) se suspendieron en DMA (1,6 mL, previamente rociado con N<sub>2</sub> durante 5 min) y se trataron con piridina (2 μL, 25 μmol). El tapón perforado se sustituyó rápidamente por otro nuevo, se selló el vial y se agitó la mezcla a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a r.t. y se combinó con la de una reacción anterior, llevada a cabo de manera idéntica. La mezcla combinada se filtró a través de celita y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en fase normal (0→100% EtOAc en hexanos) para obtener el producto. ES/MS m/z: 552.4 (M+Na<sup>+</sup>).

40

45

[0522] **Etapa 2: Preparación de 3-(5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 1)** Se tomó 5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (96 mg, 0,181 mmol) en MeCN (1,8 mL) y se trató con ácido benzenosulfónico (86 mg, 0,544 mmol), 181 μmol) en MeCN (1,8 mL) y se trató con ácido benzenosulfónico (86 mg, 0,544 mmol). La mezcla se agitó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min, después se enfrió a r.t. y se concentró a presión reducida. El residuo bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en fase normal (0→30% MeOH c/ 0,5% Et<sub>3</sub>N en DCM), y las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron a presión reducida y se purificaron de nuevo mediante RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0,1% de TFA) para obtener el producto (**Ejemplo 1**) como sal de trifluoroacetato. ES/MS m/z: 356.3 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.99 (s, 1H), 7.92 (s, 3H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 17.4, 4.5 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 17.3, 5.2 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 13.3, 3.2 Hz, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.28 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 2H), 1.36 - 1.21 (m, 2H), 1.07 - 0.90 (m, 2H).

50

55

60

**Procedimiento 2, Ejemplo 1**

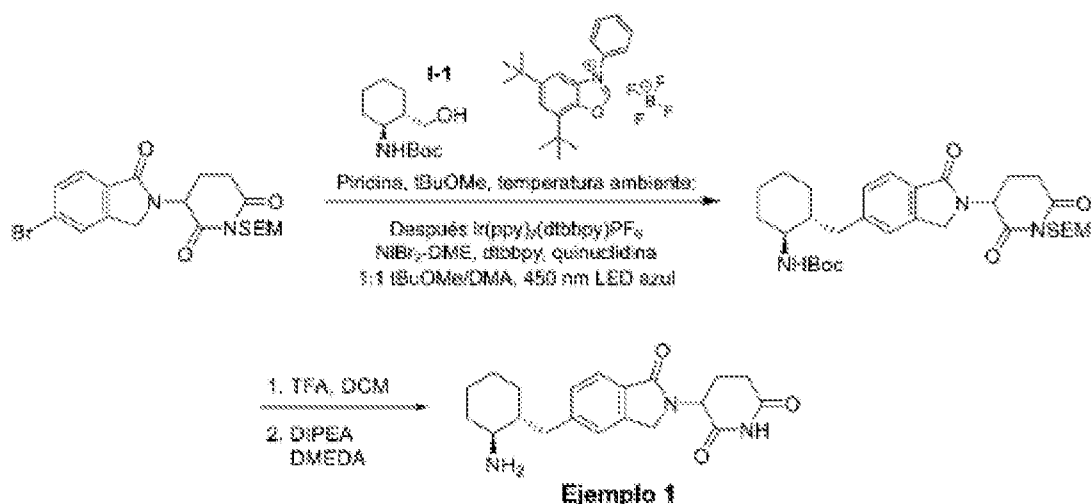
[0523]

65

5

10

15



20

25

30

35

**[0524] Etapa 1: Preparación de ((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)ciclohexilo)carbamato de *tert*-butilo** Se cargó un matraz con 3-(5-bromo-1-oxo-isoindolin-2-il)-1-(2-trimetilsililetoximetil)piperidin-2-(2)-6-diona ([preparada según el procedimiento descrito en 2020/012334] 5,0 g, 11 mmol), 0 g, 11 mmol), [Ir(dtbbpy)(ppy)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub>] (151 mg, 0,165 mmol), NiBr<sub>2</sub>-DME (170 mg, 0,551 mmol), 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo (178 mg, 0,662 mmol) y quinuclidina (2,15 g, 19,3 mmol). Se purgó el espacio de cabeza mientras en un segundo matraz se combinaban 1-1 (4,43 g, 19,3 mmol) y tetrafluoroborato de 5,7-di-*tert*-butil-3-fenilbenzo[d]oxazol-3-io (6,97 g, 17,6 mmol) en MTBE (150 mL). Esta mezcla se agitó durante 5 minutos, después se añadió lentamente durante 5 minutos una solución de piridina en MTBE (22,1 mL, 0,8 M). La suspensión se sometió a sonicación para aflojar los sólidos y, a continuación, se agitó a r.t. durante 30 minutos. Se añadió DMA (150 mL) al primer matraz y la suspensión de alcohol activado se transfirió a una jeringa provista de un filtro de jeringa y una aguja. La suspensión se filtró en la solución de bromuro de arilo y la mezcla se roció con argón durante 5 min. A continuación, se agitó la reacción bajo irradiación de luz azul (lámpara Kessil/LED azul de 450 nm combinada con un pequeño ventilador para aumentar la circulación de aire). La mezcla de reacción se diluyó con tampón ~1:1 0,05 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/agua y se extrajo 3 veces con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El material se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> (eluyente: 0-100% EtOAc en diclorometano) para obtener el producto base. ES/MS m/z: 608.4 [M+Na]<sup>+</sup>.

40

45

**[0525] Etapa 2: Preparación de 3-(5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 1)** Se tomó ((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)metil)ciclohexilo)carbamato de *tert*-butilo (8,20 g, 14,0 mmol), 20 g, 14,0 mmol) en diclorometano (60 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (24,6 mL, 322 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 16 horas y, a continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta obtener un aceite. El residuo se volvió a disolver en diclorometano (60 mL) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió DIPEA (20,1 mL, 112 mmol) seguido de N,N'-dimetiletildiamina (1,23 g, 0,0140 mol) y luego la reacción se calentó a r.t. y se agitó durante 16 horas, después se concentró hasta obtener un aceite. El residuo se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se retroextrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:IPA (4:1) dos veces. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida hasta obtener un aceite. El material se recogió en un volumen mínimo de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadieron tolueno (100 mL) y THF (200 mL). La solución resultante se concentró hasta casi sequedad y el sólido resultante se recogió y se lavó con éter para obtener el **Ejemplo 1**, que se utilizó en reacciones posteriores sin purificación adicional. ES/MS m/z: 356.2 (M+H<sup>+</sup>).

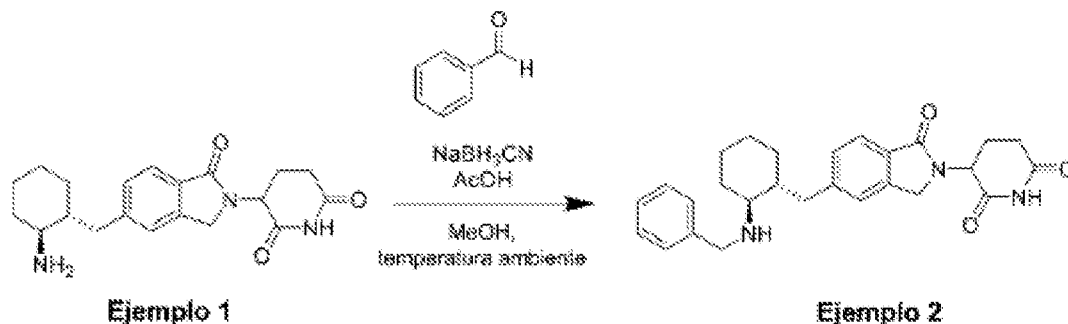
50

### Procedimiento 3, Ejemplo 2

55

60

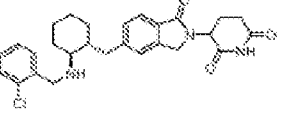
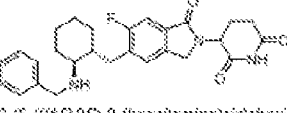
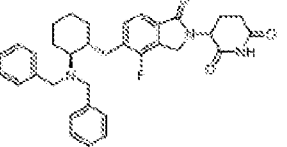
65



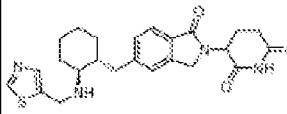
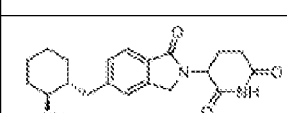
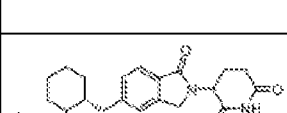
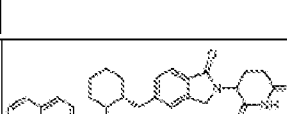

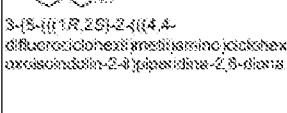
5 **[0527]** 3-(5-(((1*R*,2*S*)-2-(bencilamino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 2) El  
 Ejemplo 1 (24,0 mg, 51,1 μmol) se tomó en MeOH (0.5 mL) y se trató con benzaldehído (7,8 μL, 77 μmol) seguido de  
 ácido acético (2,9 μL, 51 μmol) y cianoborohidruro sódico (9,6 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante  
 45 min y después se trató con una cantidad adicional de benzaldehído (7,8 μL, 77 μmol). La mezcla de reacción se agitó  
 10 durante 30 min más, después se diluyó con DMSO, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por RP-HPLC  
 (eluyente: gradiente MeCN/agua con 0,1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se  
 liofilizaron y se sometieron a una segunda purificación por RP-HPLC para obtener el producto (Ejemplo 2) como sal de  
 trifluoroacetato. ES/MS: 446.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.99 (s, 1H), 9.01 - 8.91 (m, 1H), 8.76 - 8.67 (m, 1H),  
 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1  
 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 17.3, 4.5 Hz, 1H), 4.37 - 4.19 (m, 3H), 3.20 (dd, J = 13.2, 4.1 Hz, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 2H), 2.65 - 2.56  
 (m, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 2H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.62 - 1.48 (m, 3H), 1.34 - 1.22  
 (m, 1H), 1.16 - 0.98 (m, 2H).

15 **[0528]** Los siguientes Ejemplos se realizaron utilizando la ruta general descrita en el **Procedimiento 3** y se muestran a  
 continuación en la **Tabla 1**. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes  
 a algunos de los descritos en el **Procedimiento 3** y se indican en la última columna de la **Tabla 1** - "Cambios en el  
**Procedimiento 3**": Diferentes reactivos/materiales de partida". Un experto en la materia reconocerá fácilmente qué  
 20 reactivos/materiales de partida del **procedimiento 3** se han sustituido por los diferentes reactivos/materiales de partida  
 que se indican a continuación.

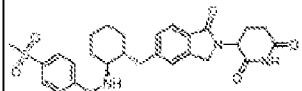
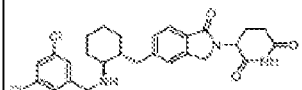
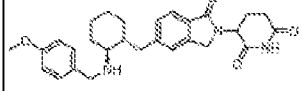
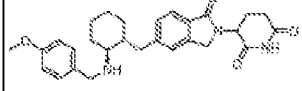
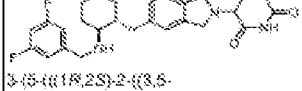
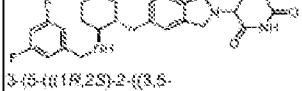
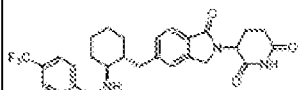
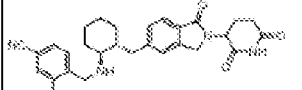
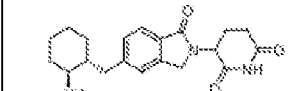
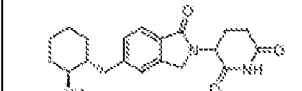
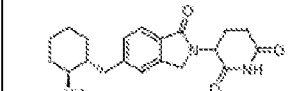
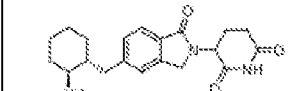
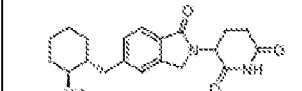
**Tabla 1**

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	<sup>1</sup> H NMR	Cambios en el Procedimiento 3: Diferentes reactivos/ materiales de partida
3	 <p data-bbox="295 1153 670 1220">3-(5-(((1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-(2-clorobencil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona</p>	480,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.99 (s, 1H), 9.05 - 8.92 (m, 1H), 8.89 - 8.67 (m, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (s, J = 7.5 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.40 - 4.40 (m, 2H), 4.40 - 4.27 (m, 2H), 3.31 (dd, J = 13.3, 3.8 Hz, 1H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.92 (ddd, J = 17.2, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.89 - 1.72 (m, 1H), 1.71 - 1.58 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.39 - 1.27 (m, 1H), 1.17 - 0.99 (m, 2H).	2-clorobenzaldehído
4	 <p data-bbox="295 1395 670 1429">3-(5-(((1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-(bencilamino)ciclohexil)metil)-6-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona</p>	484,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.87 - 7.38 (m, 7H), 5.18 (ddd, J = 13.3, 5.2, 1.3 Hz, 1H), 4.58 - 4.41 (m, 2H), 4.34 (q, J = 13.2 Hz, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 3.04 - 2.86 (m, 2H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.71 - 2.45 (m, 2H), 2.35 - 2.03 (m, 4H), 1.94 - 1.61 (m, 4H), 1.58 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.25 (q, J = 10.2, 8.6 Hz, 2H).	1-F
5	 <p data-bbox="295 1594 670 1641">3-(5-(((1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-(4-bencilamino)ciclohexil)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona</p>	554,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.85 - 7.18 (m, 12H), 5.17 (ddd, J = 13.4, 5.2, 2.3 Hz, 1H), 4.88 - 4.28 (m, 2H), 3.48 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 17.7, 13.4, 5.4 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 17.8, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.42 (m, 1H), 2.42 - 2.04 (m, 2H), 1.97 - 1.70 (m, 3H), 1.65 - 1.42 (m, 3H), 1.09 (q, J = 13.7, 12.7 Hz, 2H), 0.90 (s, 1H).	1-F

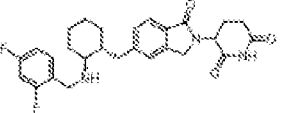
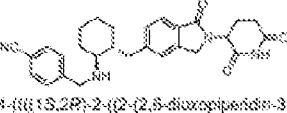
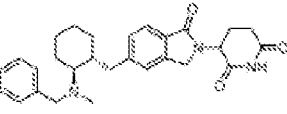
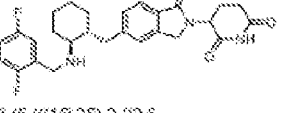
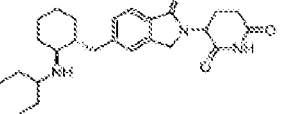
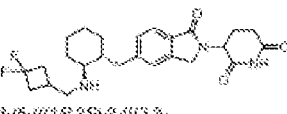
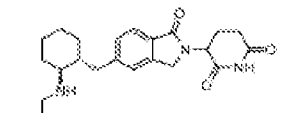
(continua)

5	 <p>3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-((isazol-5-ylmethyl)amino)ciclohexil)metil)isoxindolin-2-il)piperidina-2,6-diona</p>	493,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,21 – 8,19 (m, 1H), 8,17 – 8,05 (m, 1H), 8,03 – 8,74 (m, 1H), 8,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,70 – 4,66 (m, 2H), 4,43 (dd, J = 17,4, 4,3 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 17,3, 4,4 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 13,5, 4,0 Hz, 1H), 3,01 – 2,86 (m, 2H), 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,46 – 2,34 (m, 2H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,86 – 1,86 (m, 1H), 1,77 – 1,68 (m, 1H), 1,60 – 1,48 (m, 3H), 1,35 – 1,23 (m, 1H), 1,16 – 0,98 (m, 2H).	isazol-5-carbaldelidico
10	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((isopropilamino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoxindolin-2-il)piperidina-2,6-diona</p>	398,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,50 – 4,27 (m, 2H), 3,50 (dt, J = 9,8, 5,0 Hz, 1H), 3,29 (dd, J = 13,2, 3,4 Hz, 1H), 3,03 (dt, J = 8,4 Hz, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,40 (dd, J = 17,8, 9,3, 4,4 Hz, 2H), 2,12 – 1,96 (m, 2H), 1,83 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,51 (dt, J = 20,2, 4,5 Hz, 2H), 1,42 – 1,34 (m, 2H), 1,30 (dd, J = 18,8, 6,4 Hz, 6H), 1,03 (dd, J = 10,9, 7,1 Hz, 2H).	acetona
15	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((isopropilamino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoxindolin-2-il)piperidina-2,6-diona</p>	410,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,29 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,50 – 4,27 (m, 2H), 3,43 – 3,30 (m, 1H), 3,22 (ddd, J = 21,7, 13,3, 6,9 Hz, 1H), 3,03 (p, J = 6,4, 5,7 Hz, 1H), 2,98 – 2,78 (m, 2H), 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,47 – 2,31 (m, 2H), 2,12 – 1,95 (m, 2H), 1,94 – 1,64 (m, 2H), 1,46 (dt, J = 35,2, 11,6 Hz, 3H), 1,35 – 1,21 (m, 1H), 1,20 – 0,98 (m, 3H), 0,74 – 0,49 (m, 2H), 0,39 (dt, J = 6,1, 3,0 Hz, 2H).	
20	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((isopropilamino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoxindolin-2-il)piperidina-2,6-diona</p>	498,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,00 (s, 1H), 9,10 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,16 – 8,10 (m, 1H), 8,02 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,5, 2,6 Hz, 2H), 7,65 (ddd, J = 18,8, 8,2, 2,1 Hz, 2H), 7,61 – 7,56 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (dt, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,57 – 4,41 (m, 2H), 4,37 (dd, J = 17,3, 7,2 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 18,1 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 13,4, 4,6 Hz, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,7, 6,5 Hz, 1H), 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,48 – 2,33 (m, 2H), 2,20 (dt, J = 13,1, 4,4 Hz, 1H), 1,99 (m, J = 5,1 Hz, 2H), 1,79 – 1,71 (m, 1H), 1,63 (dd, J = 13,7, 10,5 Hz, 1H), 1,54 (dt, J = 8,8 Hz, 2H), 1,27 (dd, J = 21,2, 9,7 Hz, 1H), 1,07 (dd, J = 32,0, 21,5, 11,8 Hz, 2H).	naftaleno-2-carbaldelidico
25	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((isopropilamino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoxindolin-2-il)piperidina-2,6-diona</p>	488,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 17,4, 3,9 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,3, 3,8 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 13,4, 3,6 Hz, 2H), 3,06 – 2,83 (m, 2H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,39 (dd, J = 13,0, 9,7, 4,1 Hz, 2H), 2,13 – 1,95 (m, 3H), 1,96 – 1,79 (m, 3H), 1,73 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 1,49 (ddd, J = 23,3, 12,1, 8,9 Hz, 3H), 1,38 – 1,20 (m, 3H), 1,03 (q, J = 10,7 Hz, 2H).	4,4-difluorociclohexano carbaldelidico
30	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((benzilamino)ciclohexil)metil)-4-fluoro-1-oxoisoxindolin-2-il)piperidina-2,6-diona</p>	464,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 7,60 – 7,23 (m, 7H), 6,13 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 17,3, 8,7 Hz, 1H), 4,45 – 4,10 (m, 3H), 3,19 (dt, J = 13,5 Hz, 1H), 3,07 – 2,80 (m, 3H), 2,80 – 2,55 (m, 2H), 2,14 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,01 (ddd, J = 11,9, 6,8, 8,2, 3,4 Hz, 2H), 1,74 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 1,59 (dt, J = 27,3 Hz, 3H), 1,32 (dt, J = 11,1 Hz, 1H), 1,22 – 0,94 (m, 3H).	1-4

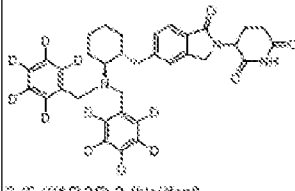
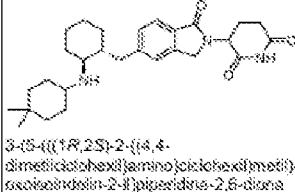
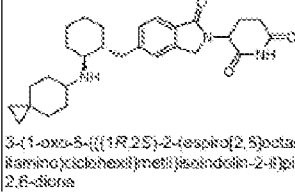
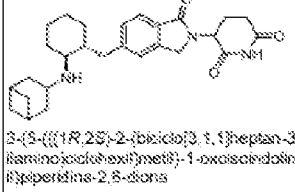
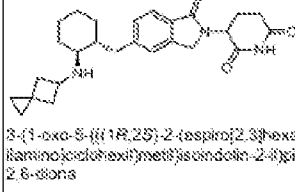
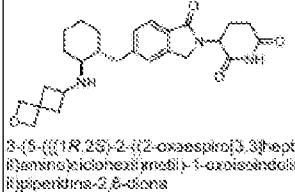
(continua)

5	12		524.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,12 – 7,98 (m, 2H), 7,87 – 7,74 (m, 2H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 – 7,27 (m, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,85 – 4,16 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,05 (s, 1H), 2,89 – 2,81 (m, 2H), 2,76 – 2,62 (m, 2H), 2,43 – 2,35 (m, 2H), 2,17 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 2,08 – 1,83 (m, 2H), 1,78 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,32 (q, J = 11,6 Hz, 1H), 1,23 – 0,96 (m, 3H).	4-metilsulfonilbenzaldehido
10	13		514.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 7,83 – 7,58 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,48 – 4,08 (m, 4H), 3,25 (dd, J = 13,2, 4,1 Hz, 1H), 3,05 (s, 1H), 3,00 – 2,81 (m, 1H), 2,75 – 2,59 (m, 1H), 2,45 – 2,29 (m, 1H), 2,29 – 2,08 (m, 1H), 2,06 – 1,85 (m, 2H), 1,74 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,10 (q, J = 10,8 Hz, 2H).	3,5-diclorobenzaldehido
15	14		476.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,82 – 7,70 (m, 1H), 7,44 – 7,29 (m, 4H), 7,08 – 6,94 (m, 2H), 5,18 (ddd, J = 13,3, 5,2, 1,9 Hz, 1H), 4,57 – 4,38 (m, 2H), 4,27 (q, J = 13,2 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,24 – 3,10 (m, 1H), 3,10 – 2,72 (m, 3H), 2,68 – 2,40 (m, 2H), 2,21 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,15 – 1,99 (m, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,68 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,38 – 1,10 (m, 2H).	4-metoxibenzaldehido
20	14		476.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,82 – 7,70 (m, 1H), 7,44 – 7,29 (m, 4H), 7,08 – 6,94 (m, 2H), 5,18 (ddd, J = 13,3, 5,2, 1,9 Hz, 1H), 4,57 – 4,38 (m, 2H), 4,27 (q, J = 13,2 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 3,24 – 3,10 (m, 1H), 3,10 – 2,72 (m, 3H), 2,68 – 2,40 (m, 2H), 2,21 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,15 – 1,99 (m, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,68 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,38 – 1,10 (m, 2H).	4-metoxibenzaldehido
25	16		482.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,00 (m, 3H), 5,18 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,53 – 4,47 (m, 2H), 4,43 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 13,4, 2,2 Hz, 1H), 3,20 – 3,07 (m, 1H), 3,04 – 2,70 (m, 2H), 2,63 – 2,36 (m, 2H), 2,36 – 2,13 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,68 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,41 – 1,16 (m, 3H).	3,5-difluorobenzaldehido
30	16		482.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,00 (m, 3H), 5,18 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,53 – 4,47 (m, 2H), 4,43 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 13,4, 2,2 Hz, 1H), 3,20 – 3,07 (m, 1H), 3,04 – 2,70 (m, 2H), 2,63 – 2,36 (m, 2H), 2,36 – 2,13 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,68 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,41 – 1,16 (m, 3H).	3,5-difluorobenzaldehido
35	16		514.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,88 – 7,68 (m, 5H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,24 – 5,08 (m, 1H), 4,56 – 4,31 (m, 4H), 3,30 – 3,08 (m, 1H), 3,08 – 2,78 (m, 2H), 2,87 – 2,48 (m, 2H), 3,41 – 2,17 (m, 2H), 2,17 – 1,99 (m, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,71 (d, J = 15,1 Hz, 3H), 1,58 – 1,53 (m, 3H), 0,89 – 0,88 (m, 1H), 0,82 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 0,20 – 0,05 (m, 1H).	4-(trifluorometil)benzaldehido
40	17		488.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,97 (s, 1H), 7,95 – 7,84 (m, 3H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 2H), 5,21 – 5,00 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 17,3, 3,0 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,33 – 3,32 (m, 1H), 2,82 (ddd, J = 17,5, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,75 – 2,55 (m, 3H), 2,44 – 2,24 (m, 1H), 2,24 – 1,87 (m, 4H), 1,65 (s, 1H), 1,53 (d, J = 11,5 Hz, 4H), 1,26 – 0,95 (m, 3H), 0,98 – 0,71 (m, 1H).	3-fluoro-4-formilbenzonitrilo
45	18		482.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,97 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 – 7,14 (m, 3H), 7,15 – 6,95 (m, 3H), 5,10 (ddd, J = 13,3, 5,1, 1,8 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,81 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,74 – 2,52 (m, 1H), 2,44 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 1,89 (m, 3H), 1,73 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,50 (d, J = 15,6 Hz, 4H), 1,03 (s, J = 13,7, 12,8 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 11,0 Hz, 1H).	2,6-difluorobenzaldehido
50	18		482.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,97 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 – 7,14 (m, 3H), 7,15 – 6,95 (m, 3H), 5,10 (ddd, J = 13,3, 5,1, 1,8 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,81 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,74 – 2,52 (m, 1H), 2,44 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 1,89 (m, 3H), 1,73 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,50 (d, J = 15,6 Hz, 4H), 1,03 (s, J = 13,7, 12,8 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 11,0 Hz, 1H).	2,6-difluorobenzaldehido
55	18		482.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,97 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 – 7,14 (m, 3H), 7,15 – 6,95 (m, 3H), 5,10 (ddd, J = 13,3, 5,1, 1,8 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,81 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,74 – 2,52 (m, 1H), 2,44 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 1,89 (m, 3H), 1,73 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,50 (d, J = 15,6 Hz, 4H), 1,03 (s, J = 13,7, 12,8 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 11,0 Hz, 1H).	2,6-difluorobenzaldehido
60	18		482.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,97 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 – 7,14 (m, 3H), 7,15 – 6,95 (m, 3H), 5,10 (ddd, J = 13,3, 5,1, 1,8 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,81 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,74 – 2,52 (m, 1H), 2,44 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 1,89 (m, 3H), 1,73 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,50 (d, J = 15,6 Hz, 4H), 1,03 (s, J = 13,7, 12,8 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 11,0 Hz, 1H).	2,6-difluorobenzaldehido
65	18		482.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,97 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 – 7,14 (m, 3H), 7,15 – 6,95 (m, 3H), 5,10 (ddd, J = 13,3, 5,1, 1,8 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,81 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,74 – 2,52 (m, 1H), 2,44 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 1,89 (m, 3H), 1,73 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,50 (d, J = 15,6 Hz, 4H), 1,03 (s, J = 13,7, 12,8 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 11,0 Hz, 1H).	2,6-difluorobenzaldehido

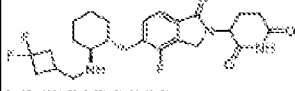
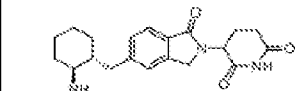
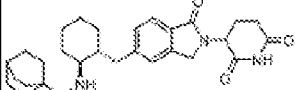
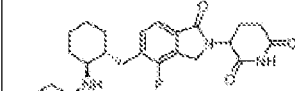
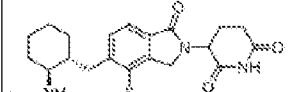
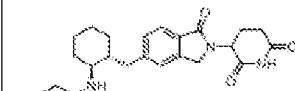
(continua)

5	19		482,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,87 (s, 1H), 7,66 – 7,41 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,26 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,12 – 7,01 (m, 1H), 5,10 (ddd, J = 13,3, 5,1, 1,3 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 17,3, 2,3 Hz, 1H), 4,28 (s, J = 17,1 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,8, 5,4 Hz, 1H), 2,83 (dd, J = 17,3, 4,2, 2,1 Hz, 1H), 2,43 – 2,26 (m, 2H), 2,25 – 1,80 (m, 2H), 1,68 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 15,0 Hz, 4H), 1,32 – 0,98 (m, 3H), 0,88 – 0,74 (m, 1H).	2,4-difluorobenzaldehido
10	20		471,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,87 (s, 1H), 7,78 (dq, J = 5,4, 1,8 Hz, 2H), 7,69 – 7,46 (m, 3H), 7,46 – 7,18 (m, 2H), 5,10 (ddd, J = 13,3, 5,2, 1,6 Hz, 1H), 4,51 – 4,14 (m, 2H), 3,96 (dd, J = 14,8, 1,9 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 13,2, 4,0 Hz, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,77 – 2,53 (m, 1H), 2,45 – 2,23 (m, 2H), 2,18 – 1,90 (m, 2H), 1,65 (s, 1H), 1,60 – 1,34 (m, 4H), 1,10 (dd, J = 22,7, 12,3 Hz, 3H), 0,95 – 0,75 (m, 1H).	4-formilbenzoxitrilo
20	21		480,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,89 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,84 – 7,47 (m, 6H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 13,0, 8,0 Hz, 1H), 4,58 – 4,22 (m, 2H), 3,83 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,69 – 2,71 (m, 4H), 2,71 – 2,67 (m, 1H), 2,53 – 2,32 (m, 5H), 2,32 – 1,96 (m, 2H), 1,96 – 1,71 (m, 1H), 1,71 – 1,24 (m, 3H), 1,04 (s, J = 11,3 Hz, 2H), 0,95 – 0,70 (m, 1H).	Paraformaldehido del Ejemplo 2
25	22		482,1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,93 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (ddd, J = 8,9, 5,8, 2,8 Hz, 1H), 7,50 – 7,23 (m, 4H), 5,12 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,48 – 4,21 (m, 3H), 3,28 (dd, J = 13,3, 3,9 Hz, 1H), 3,08 (s, 1H), 3,00 – 2,61 (m, 2H), 2,72 – 2,55 (m, 1H), 2,41 (qd, J = 13,0, 3,3 Hz, 2H), 2,15 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,07 – 1,68 (m, 2H), 1,76 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,67 – 1,43 (m, 3H), 1,33 (s, J = 12,6 Hz, 1H), 1,07 (p, J = 11,8 Hz, 2H).	2,6-difluorobenzaldehido
30	23		428,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,3, 2,9 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,4, 3,1 Hz, 1H), 3,31 (dd, J = 12,8, 3,4 Hz, 1H), 3,15 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,1, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,39 (qd, J = 13,3, 12,8, 3,9 Hz, 2H), 2,14 – 1,94 (m, 2H), 1,87 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,70 (ddd, J = 15,8, 8,2, 5,1 Hz, 3H), 1,59 – 1,24 (m, 4H), 1,04 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 0,95 (dt, J = 9,5, 7,4 Hz, 6H).	Pentan-3-ona
35	24		480,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,95 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,49 – 4,26 (m, 2H), 3,21 (dd, J = 13,8, 4,4 Hz, 3H), 3,02 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,4, 13,7, 5,5 Hz, 1H), 2,76 (ddd, J = 14,8, 10,8, 4,8 Hz, 2H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,46 – 2,31 (m, 1H), 2,11 – 1,95 (m, 2H), 1,85 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,48 (dd, J = 25,0, 13,8 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,04 (q, J = 11,0 Hz, 2H).	3,3-difluorociclobutylamino)carbaldehido
40	25		451,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,95 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,46 – 4,17 (m, 4H), 3,20 (dd, J = 13,4, 4,1 Hz, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,8, 5,4 Hz, 1H), 2,63 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,46 – 2,32 (m, 2H), 2,14 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,05 – 1,88 (m, 2H), 1,72 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,55 (t, J = 12,2 Hz, 4H), 1,28 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,16 – 0,96 (m, 2H).	Benzaldehido-2,3,4,5,6-tetra-

(continua)

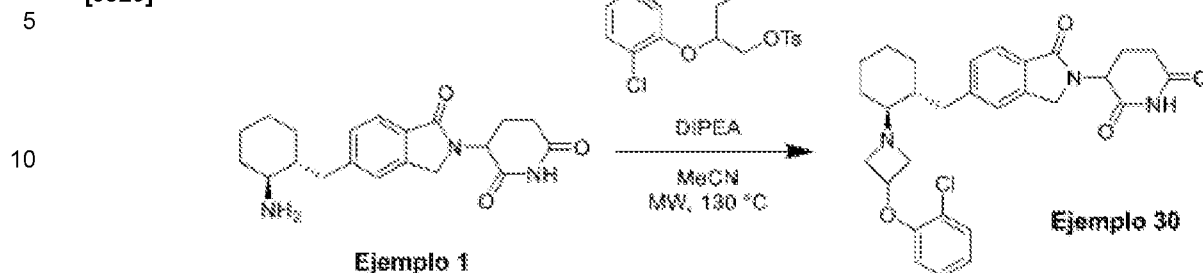
5	26		446,5	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,87 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 - 7,09 (m, 2H), 5,88 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,44 - 4,15 (m, 2H), 3,78 (d, J = 12,8 Hz, 4H), 2,96 (ddd, J = 15,2, 13,5, 5,5 Hz, 2H), 2,89 (d, J = 17,2 Hz, 2H), 2,44 - 2,30 (m, 1H), 2,20 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,10 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,87 - 1,71 (m, 2H), 1,44 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,28 (s, J = 12,1 Hz, 1H), 1,00 (s, J = 11,7 Hz, 2H), 0,88 (d, J = 12,0 Hz, 1H).	Benzaldehido-2,3,4,6,6-d-
10					
15	27		458,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,89 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,3 Hz, 1H), 4,50 - 4,36 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 17,1, 1,7 Hz, 1H), 3,27 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,12 (d, J = 28,1 Hz, 2H), 2,98 - 2,81 (m, 2H), 2,70 - 2,54 (m, 1H), 2,45 - 2,21 (m, 1H), 2,18 - 1,95 (m, 2H), 1,95 - 1,81 (m, 8H), 1,61 - 1,34 (m, 8H), 1,04 (s, 2H), 0,53 (d, J = 4,1 Hz, 7H).	4,4-dimetilciclohexanona
20					
25	28		454,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,89 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,3 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 17,4, 2,5 Hz, 1H), 4,41 - 4,21 (m, 1H), 3,10 (s, 1H), 3,03 - 2,84 (m, 2H), 2,83 - 2,65 (m, 2H), 2,45 - 2,20 (m, 1H), 2,18 - 1,88 (m, 3H), 1,88 - 1,22 (m, 10H), 1,20 - 0,78 (m, 5H), 0,38 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 2H), 0,25 (t, J = 7,4 Hz, 2H).	aspiro[2,5]octan-6-ona
30					
35	29		459,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,89 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,3 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,72 - 2,67 (m, 2H), 2,43 - 2,24 (m, 3H), 2,15 (s, 1H), 1,95 - 1,63 (m, 7H), 1,53 - 1,18 (m, 5H), 1,57 (d, J = 8,7 Hz, 2H).	norpiran-3-ona
40					
45	79		438,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,89 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,21 (m, 2H), 4,19 - 4,00 (m, 1H), 3,29 - 3,19 (m, 1H), 2,92 (ddd, J = 18,6, 12,0, 3,9 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,49 - 2,31 (m, 2H), 2,30 - 2,17 (m, 2H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 2,00 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,87 (s, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,52 (s, 2H), 1,35 (dd, J = 42,7, 11,0 Hz, 2H), 1,07 (q, J = 11,2 Hz, 2H), 0,60 - 0,45 (m, 4H).	aspiro[2,3]hexan-6-ona
50					
55	80		452,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,89 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 38,7 Hz, 4H), 4,51 - 4,25 (m, 2H), 3,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,92 (ddd, J = 18,5, 13,4, 5,5 Hz, 2H), 2,68 - 2,58 (m, 2H), 2,47 - 2,28 (m, 3H), 2,00 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,83 (s, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,50 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 1,33 (dt, J = 20,8, 11,6 Hz, 2H), 1,18 - 0,84 (m, 2H).	2-oxaspiro[3,3]heptan-6-ona

(continua)

5	81		478,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 69,3, 17,4, 4,9 Hz, 2H), 3,29 - 3,02 (m, 6H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,8, 5,4 Hz, 1H), 2,85 - 2,69 (m, 2H), 2,83 - 2,58 (m, 2H), 2,50 - 2,35 (m, 2H), 2,02 (tdd, J = 10,5, 7,2, 3,6 Hz, 2H), 1,86 - 1,81 (m, 1H), 1,77 - 1,62 (m, 1H), 1,48 (qd, J = 15,3, 13,8, 8,0 Hz, 3H), 1,41 - 1,23 (m, 1H), 1,06 (t, J = 9,5 Hz, 2H).	1-4, 3,3-difluorociclobutano-carbaldéido
10	82		438,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,81 - 8,67 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,59 - 4,24 (m, 2H), 3,89 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 13,4, 4,0 Hz, 1H), 2,98 - 2,83 (m, 2H), 2,81 (dt, J = 15,6, 2,8 Hz, 1H), 2,49 - 2,31 (m, 2H), 2,14 - 1,94 (m, 6H), 1,88 (s, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,51 (dt, J = 11,9, 7,4 Hz, 2H), 1,45 - 1,21 (m, 2H), 1,14 (d, J = 10,2 Hz, 6H), 1,10 - 0,91 (m, 2H).	3,3-dimetilciclobutano
15	83		478,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,82 (d, J = 23,6 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,3, 6,2 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 17,3, 6,2 Hz, 1H), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,7, 5,8 Hz, 2H), 2,86 - 2,73 (m, 2H), 2,68 - 2,57 (m, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 2H), 2,04 - 1,80 (m, 3H), 1,73 (s, J = 13,1 Hz, 1H), 1,65 - 1,46 (m, 14H), 1,35 - 1,22 (m, 2H), 1,01 (d, J = 7,3 Hz, 2H).	Bencil[2,2,2]octano-1-carbaldéido
20	84		492,1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,12 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,87 (dd, J = 17,4, 4,8 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 17,4, 4,3 Hz, 1H), 3,28 - 3,10 (m, 2H), 3,04 - 2,82 (m, 2H), 2,73 - 2,56 (m, 2H), 2,42 (dd, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,23 - 1,95 (m, 6H), 1,95 - 1,62 (m, 6H), 1,62 - 1,24 (m, 4H), 1,07 (t, J = 9,5 Hz, 2H).	1-4, 4,4-difluorociclohexano
25	85		416,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,92 (d, J = 26,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 17,4, 3,9 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 17,4, 3,7 Hz, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,13 (s, 2H), 2,62 (dt, J = 17,8, 7,4 Hz, 1H), 2,78 - 2,65 (m, 3H), 2,20 - 1,93 (m, 2H), 1,93 - 1,62 (m, 3H), 1,62 - 1,40 (m, 2H), 1,30 (dd, J = 20,4, 6,4 Hz, 1H), 1,08 (t, J = 9,3 Hz, 2H).	1-4, acetona
30	86		480,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,3, 2,3 Hz, 1H), 4,34 (s, 3H), 4,23 (s, 2H), 3,29 - 3,00 (m, 3H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,68 - 2,54 (m, 1H), 2,39 (ddd, J = 16,8, 13,8, 4,8 Hz, 2H), 2,05 (ddd, J = 66,8, 21,6, 15,7 Hz, 6H), 1,75 (dd, J = 26,9, 13,5 Hz, 2H), 1,58 - 1,17 (m, 8H), 1,03 (s, 2H).	2-oxocaprio[3,5]nonan-7-ona
35					
40					
45					
50					

Procedimiento 4, Ejemplo 30

[0529]



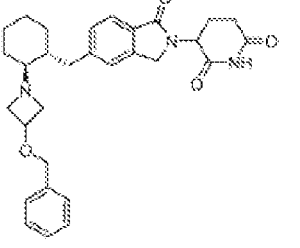
[0530] **3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2-clorofenoxi)azetidina-1-il)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 30)** Ejemplo 1 (50.0 mg, 141  $\mu\text{mol}$ ) y 2-(2-clorofenoxi)propano-1,3-diol bis(4-metilbenzenosulfonato) (preparado como se describe en WO2020/012334) (216 mg, 422  $\mu\text{mol}$ ) se tomaron en MeCN (1,4 mL) y se trataron con N,N-diisopropiletilamina (147  $\mu\text{L}$ , 844  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla se agitó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 4 h, después se enfrió a rt, se diluyó con DMSO, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por RP-HPLC (eluyente: gradiente MeCN/agua con 0,1% de TFA). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liofilizaron, se recogieron en DCM, se trataron con trietilamina (500  $\mu\text{L}$ ) y se purificaron adicionalmente mediante cromatografía en columna en fase normal (0→100% EtOAc en hexanos seguido de 0→30% MeOH en DCM). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron al vacío y se sometieron a una purificación final por RP-HPLC para obtener el producto (Ejemplo 30) como sal de trifluoroacetato. ES/MS  $m/z$ : 522.3 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>; mezcla de dos estados de protonación diastereomérica, \* indica mayor, # indica menor)  $\delta$  10.99 (s, 1H\*, 1H#), 10.56 - 10.43 (m, 1H\*), 10.19 - 10.08 (m, 1H\*), 7.68 (dd, J = 7.8, 3.4 Hz, 1H\*, 1H#), 7.51 (ddd, J = 7.8, 5.9, 1.6 Hz, 1H\*, 1H#), 7.48 - 7.43 (m, 1H\*, 1H#), 7.40 - 7.30 (m, 2H\*, 2H#), 7.07 (tt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H\*, 1H#), 6.99 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H\*), 6.89 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H#), 5.15 - 5.04 (m, 2H\*, 2H#), 4.93 - 4.83 (m, 1H\*), 4.81 - 4.68 (m, 1H\*, 2H#), 4.59 - 4.51 (m, 1H#), 4.49 - 4.27 (m, 4H\*, 3H#), 3.38 - 3.21 (m, 1H\*, 1H#), 3.08 - 2.85 (m, 2H\*, 2H#), 2.71 - 2.53 (m, 2H\*, 2H#), 2.40 (qd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H\*, 1H#), 2.08 - 1.88 (m, 3H\*, 3H#), 1.72 - 1.29 (m, 5H\*, 5H#), 1.25 - 1.00 (m, 2H\*, 2H#).

[0531] Los siguientes Ejemplos se realizaron utilizando la ruta general descrita en el **Procedimiento 4** y se muestran a continuación en la **Tabla 2**. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el **Procedimiento 4** y se indican en la última columna de la **Tabla 2** - "Cambios en el **Procedimiento 4**": Diferentes reactivos/materiales de partida". Un experto en la materia reconocerá fácilmente qué reactivos/materiales de partida del **procedimiento 4** se han sustituido por los diferentes reactivos/materiales de partida que se indican a continuación.

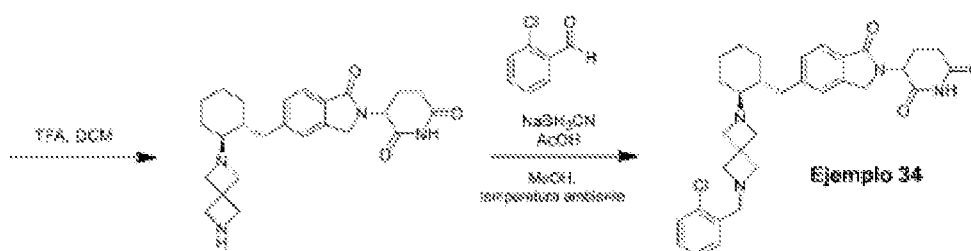
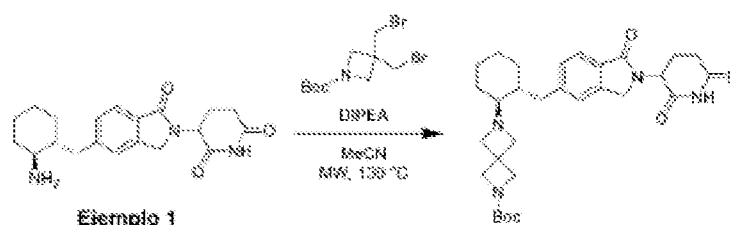
**Tabla 2**

Ejemplo	Estructura	ES/MS $m/z$	<sup>1</sup> H-NMR	Cambios en el Procedimiento 4: Diferentes reactivos/materiales de partida
31	 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2-clorofenoxi)azetidina-1-il)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	440.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ; mezcla de dos estados de protonación diastereomérica, *denota principal, # denota secundaria) $\delta$ 10.99 (s, 1H*, 1H#), 10.29 - 10.18 (m, 1H#), 9.73 - 9.62 (m, 1H*), 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H*, 1H#), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H*, 1H#), 7.38 (t, J = 8.2 Hz, 1H*, 1H#), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H*, 1H#), 4.56 - 4.01 (m, 7H*, 7H#), 3.52 - 3.42 (m, 2H*, 2H#), 3.25 - 3.11 (m, 1H*, 1H#), 3.03 - 2.86 (m, 2H*, 2H#), 2.69 - 2.52 (m, 2H*, 2H#), 2.40 (qd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H*, 1H#), 2.04 - 1.84 (m, 3H*, 3H#), 1.76 - 1.27 (m, 5H*, 5H#), 1.24 - 0.86 (m, 5H*, 5H#).	1,3-dibromo-2-oxopropano
32	 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(3-(2-clorofenoxi)azetidina-1-il)ciclohexil)metil)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	486.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.99 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 7.05 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.94 - 5.83 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 5.07 - 4.97 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.68 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.22 (m, 4H), 3.28 (d, J = 32.0 Hz, 1H), 3.07 - 2.83 (m, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.07 - 1.85 (m, 3H), 1.48 (td, J = 63.2 Hz, 6H), 1.13 (s, J = 57.6 Hz, 2H).	bis(4-metilbenzenosulfonato) de 2-feroxipropano-1,3-diol

(continua)

33	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona</p>	502,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,89 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,20 (m, 6H), 5,71 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,48 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 4,2 Hz, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 1H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 4,14 (q, J = 18,6, 5,3 Hz, 1H), 3,18 (q, J = 28,4 Hz, 1H), 3,04 - 2,83 (m, 2H), 2,55 - 2,56 (m, 1H), 2,47 - 2,34 (m, 1H), 2,07 - 1,81 (m, 4H), 1,65 (s, 1H), 1,53 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 1,47 - 1,27 (m, 3H), 1,26 - 1,14 (m, 1H), 1,14 - 0,87 (m, 2H).	Bis(4-metilbencenosulfonato) de 2-(bencilo)propano-1,3-diol
----	---	-------	--	---

Procedimiento 5, Ejemplo 34

**[0532]**

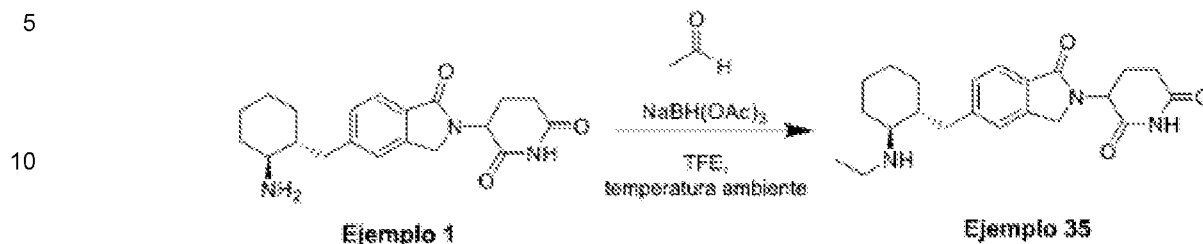
**[0533] Etapa 1: Preparación de 6-((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)ciclohexil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo.** El Ejemplo 1 (100 mg, 0,281 mmol) se tomó en MeCN (2,8 mL) y se añadió 3,3-bis(bromometil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (291 mg, 0,844 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (294  $\mu$ L, 1,69 mmol). La mezcla se agitó a 130 °C durante 4 h bajo irradiación de microondas. A continuación, la mezcla se enfrió a r.t., se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna en fase normal (0→100% EtOAc en hexanos, después 0→30% MeOH en DCM) para obtener el producto. ES/MS m/z: 537.4 (M+H<sup>+</sup>).

**[0534] Etapa 2: Preparación de 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.** Se tomó 6-((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)ciclohexil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (151 mg, 0,281 mmol) en DCM (2,0 mL) y se trató con TFA (2,0 mL). La mezcla se agitó a rt durante 1 h y se concentró a presión reducida para obtener el producto, que se utilizó en reacciones posteriores sin purificación adicional. ES/MS m/z: 437.4 (M+H<sup>+</sup>).

**[0535] Etapa 3: Preparación de 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-(2-clorobencil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 34)** 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (61 mg, 0,14 mmol) se tomó en MeOH (1,4 mL) y se trató con 2-clorobenzaldehído (47  $\mu$ L, 0,419 mmol) seguido de ácido acético (8,0  $\mu$ L, 0,14 mmol) y cianoborohidruro sódico (26,3 mg, 0,419 mmol). La mezcla se agitó a r.t. durante 90 min, después se diluyó con DMSO, se filtró con un filtro de jeringa y se purificó por RP-HPLC (eluyente: gradiente MeCN/agua con 0,1% de TFA). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liofilizaron y se sometieron a una segunda purificación por RP-HPLC para obtener el producto (Ejemplo 34) como sal de trifluoroacetato. ES/MS m/z: 561.4 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,55 - 7,43 (m, 4H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,50 - 4,19 (m, 10H), 3,13 (s, 1H), 2,98 - 2,84 (m, 2H), 2,69 - 2,56 (m, 2H), 2,40 (qd, J = 13,1, 4,5 Hz, 1H), 2,04 - 1,86 (m, 3H), 1,60 - 1,31 (m, 5H), 1,25 - 1,05 (m, 2H).

Procedimiento 6, Ejemplo 35

[0536]



15

20

25

[0537] 3-(5-(((1R,2S)-2-(etilamino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 35). El Ejemplo 1 (30,0 mg, 84,4 μmol) se tomó en TFE (1,0 mL) y se trató con acetaldehído (14,2 μL, 253 μmol). La mezcla se agitó durante 30 min a r.t. y, a continuación, se trató con NaBH(OAc)<sub>3</sub> (53,7 mg, 253 μmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas más a r.t., después se diluyó con DMSO, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por RP-HPLC (eluyente: gradiente MeCN/agua con 0,1% de TFA). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liofilizaron, se recogieron en DCM, se trataron con trietilamina (500 μl) y se purificaron adicionalmente mediante cromatografía en columna en fase normal (0→100% EtOAc en hexanos seguido de 0→30% MeOH en DCM). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se concentraron al vacío y se sometieron a una purificación final por RP-HPLC para obtener el producto (Ejemplo 35) como sal de trifluoroacetato. ES/MS m/z: 384.3 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.99 (s, 1H), 8.43 - 8.32 (m, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 17.4, 3.5 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 17.3, 4.1 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 13.4, 3.8 Hz, 1H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 2H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.58 - 1.21 (m, 7H), 1.13 - 0.97 (m, 2H).

30

35

[0538] Los siguientes Ejemplos se realizaron utilizando la ruta general descrita en el Procedimiento 6 y se muestran a continuación en la Tabla 3. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 6 y se indican en la última columna de la Tabla 3 - "Cambios en el Procedimiento 6": Diferentes reactivos/materiales de partida". Un experto en la materia reconocerá fácilmente qué reactivos/materiales de partida del procedimiento 6 se han sustituido por los diferentes reactivos/materiales de partida que se indican a continuación.

Tabla 3

40

45

50

55

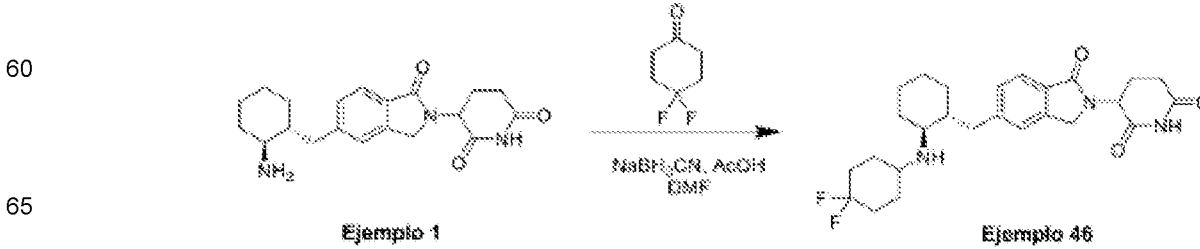
60

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	<sup>1</sup> H-NMR	Cambios en el Procedimiento 6: Diferentes reactivos/materiales de partida
36		483,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.99 (s, 1H), 9.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.23 - 8.09 (m, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 1H), 7.93 (dd, J = 3.3, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 3H), 4.30 (dd, J = 17.3, 4.3 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 13.3, 3.9 Hz, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.85 - 2.86 (m, 1H), 2.48 - 2.34 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.57 - 1.48 (m, 3H), 1.31 - 1.19 (m, 1H), 1.13 - 0.95 (m, 2H).	Fizzol-4-carbaldehído
37		483,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.99 (s, 1H), 9.46 - 9.30 (m, 1H), 9.22 - 9.07 (m, 1H), 7.95 (dd, J = 3.2, 2.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.80 - 4.67 (m, 2H), 4.44 (dd, J = 17.4, 3.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 17.3, 4.7 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 13.3, 3.9 Hz, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.92 (ddd, J = 17.3, 13.8, 8.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 2H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.58 - 1.48 (m, 3H), 1.33 - 1.20 (m, 1H), 1.14 - 0.97 (m, 2H).	Fizzol-2-carbaldehído
38		480,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.99 (s, 1H), 9.03 - 8.92 (m, 1H), 8.84 - 8.72 (m, 1H), 7.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 17.5, 2.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.14 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 13.5, 4.1 Hz, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.04 - 1.87 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.58 - 1.43 (m, 3H), 1.32 - 1.19 (m, 1H), 1.15 - 0.96 (m, 2H).	1-metilpirazol-3-carbaldehído

(continua)

5		450,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,08 (s, 1H), 9,05 – 8,94 (m, 1H), 8,84 – 8,72 (m, 1H), 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 6,50 – 6,48 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,51 – 4,38 (m, 3H), 4,31 (dd, J = 17,3, 5,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,23 (dd, J = 13,3, 3,3 Hz, 1H), 3,14 – 3,04 (m, 1H), 2,82 (ddd, J = 17,7, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,65 – 2,58 (m, 1H), 2,47 – 2,34 (m, 2H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 2,04 – 1,91 (m, 2H), 1,78 – 1,70 (m, 1H), 1,64 – 1,47 (m, 3H), 1,38 – 1,26 (m, 1H), 1,16 – 0,99 (m, 2H)	2-metilpirazol-3-carbaldehído
10		447,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,08 (s, 1H), 9,17 – 9,05 (m, 1H), 8,93 – 8,80 (m, 1H), 8,72 – 8,66 (m, 2H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,48 – 4,38 (m, 2H), 4,38 – 4,25 (m, 2H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,62 (ddd, J = 17,7, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,65 – 2,58 (m, 1H), 2,48 – 2,34 (m, 2H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 2,06 – 1,90 (m, 2H), 1,78 – 1,68 (m, 1H), 1,62 – 1,47 (m, 3H), 1,37 – 1,23 (m, 1H), 1,16 – 0,98 (m, 2H)	piperidina-4-carbaldehído
15		447,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,08 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 17,2, 4,2 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 17,2, 3,3 Hz, 1H), 4,09 – 3,82 (m, 2H), 3,41 – 3,27 (m, 1H), 2,91 (ddd, J = 17,7, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,64 – 2,58 (m, 1H), 2,45 – 2,30 (m, 2H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 2,04 – 1,95 (m, 1H), 1,73 – 1,63 (m, 1H), 1,58 – 1,47 (m, 3H), 1,27 – 0,81 (m, 6H)	piperidina-4-carbaldehído
20		450,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,08 (s, 1H), 8,85 – 8,73 (m, 1H), 8,58 – 8,47 (m, 1H), 7,80 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (s, J = 1,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1, 1,4 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 17,5, 2,4 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 17,5, 2,1 Hz, 1H), 4,21 – 4,08 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,17 (dd, J = 13,4, 3,6 Hz, 1H), 2,97 – 2,83 (m, 2H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,45 – 2,32 (m, 2H), 2,17 – 2,09 (m, 1H), 2,04 – 1,96 (m, 1H), 1,84 – 1,84 (m, 1H), 1,78 – 1,68 (m, 1H), 1,59 – 1,42 (m, 3H), 1,34 – 1,22 (m, 1H), 1,14 – 0,96 (m, 2H)	1-metilpirazol-4-carbaldehído
25		483,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,08 (s, 1H), 8,51 (s, 2H), 7,57 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 17,1 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,25 – 3,15 (m, 1H), 2,91 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,64 – 2,58 (m, 1H), 2,44 – 2,27 (m, 2H), 2,18 – 1,88 (m, 3H), 1,73 – 1,62 (m, 1H), 1,57 – 1,39 (m, 3H), 1,20 – 0,98 (m, 3H), 0,95 – 0,80 (m, 1H)	3,5-difluoropiperidina-4-carbaldehído
30		483,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,08 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,03 – 7,92 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,10 (ddd, J = 13,2, 5,2, 1,6 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,22 – 3,88 (m, 2H), 3,35 – 3,18 (m, 2H), 2,91 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,45 – 2,32 (m, 2H), 2,12 – 1,85 (m, 2H), 1,75 – 1,58 (m, 2H), 1,58 – 1,46 (m, 2H), 1,29 – 0,85 (m, 4H)	3,5-difluoropiperidina-2-carbaldehído
35		447,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,08 (s, 1H), 8,61 – 8,56 (m, 1H), 7,88 – 7,81 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 3H), 5,11 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,47 – 4,07 (m, 4H), 3,35 – 3,26 (m, 2H), 2,82 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,45 – 2,33 (m, 2H), 2,12 – 2,05 (m, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,89 – 1,74 (m, 1H), 1,74 – 1,65 (m, 1H), 1,57 – 1,49 (m, 2H), 1,42 – 1,27 (m, 1H), 1,27 – 1,14 (m, 1H), 1,12 – 0,81 (m, 2H)	piperidina-2-carbaldehído

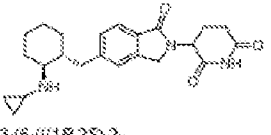
55 **Procedimiento 7, Ejemplo 46**  
 [0539]



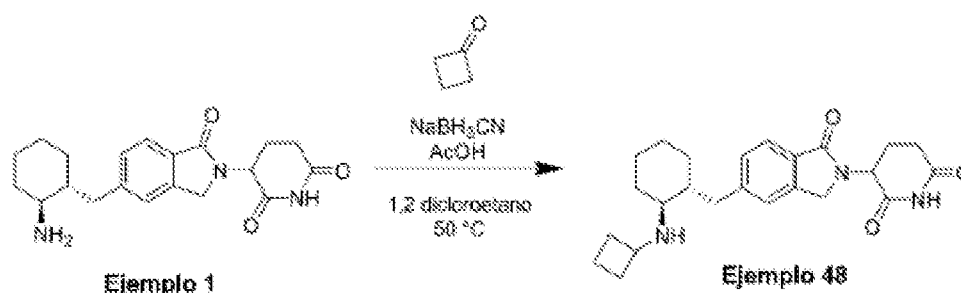
**[0540]** **3-(5-(((1R,2S)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 46)** Se cargó un vial con el **Ejemplo 1** (40,0 mg, 0,113 mmol). 113 mmol), 4,4-difluorociclohexano-1-ona (22,7  $\mu$ L, 0,563 mmol), cianoborohidruro sódico (21,2 mg, 0,338 mmol), N,N-dimetilformamida (0,40 mL) y ácido acético (6,5  $\mu$ L, 0,113 mmol). A continuación, la reacción se mezcló a temperatura ambiente 18 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentró in vacuo. El residuo se recogió en DMSO y se purificó directamente por RP-HPLC (eluyente: 0-100% gradiente MeCN/agua con 0,1% TFA) para obtener el producto (**Ejemplo 46**) como sal de trifluoroacetato. ES/MS: 474.3 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.99 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 17.5, 3.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 17.4, 2.9 Hz, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.28 (dd, J = 13.0, 3.4 Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.92 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.40 (dqt, J = 13.3, 9.5, 4.6 Hz, 2H), 2.20 - 2.05 (m, 5H), 2.05 - 1.87 (m, 3H), 1.72 (ddd, J = 41.4, 20.5, 11.1 Hz, 4H), 1.59 - 1.43 (m, 2H), 1.41 - 1.22 (m, 2H), 1.11 - 0.94 (m, 2H).

**[0541]** Los siguientes Ejemplos se realizaron utilizando la ruta general descrita en el **Procedimiento 7** y se muestran a continuación en la **Tabla 4**. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el **Procedimiento 7** y se indican en la última columna de la **Tabla 4** - "Cambios en el **Procedimiento 7**": Diferentes reactivos/materiales de partida". Un experto en la materia reconocerá fácilmente qué reactivos/materiales de partida del **procedimiento 7** se han sustituido por los diferentes reactivos/materiales de partida que se indican a continuación.

Tabla 4

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	<sup>1</sup> H-NMR	Cambios en el Procedimiento 7: Diferentes reactivos/materiales de partida
47	 3-(5-(((1R,2S)-2-(ciclopropilamino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	386.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.99 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 17.3, 4.8 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 17.3, 4.8 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 13.4, 3.7 Hz, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.92 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.32 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.72 (s, J = 12.2 Hz, 1H), 1.61 - 1.43 (m, 3H), 1.32 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.06 (q, J = 10.5 Hz, 2H), 0.97 - 0.77 (m, 4H).	(1-oxoisoindolin-2-il)metilmetilano

## Procedimiento 8, Ejemplo 48

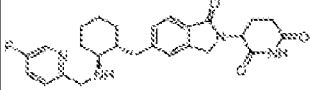
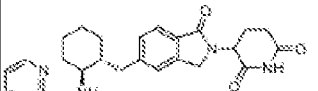
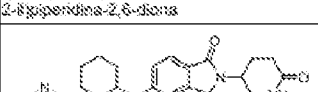
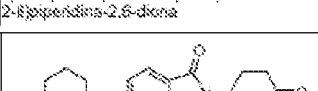
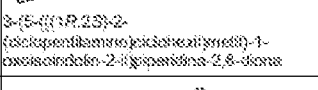
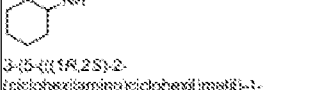
**[0542]**

**[0543]** **3-(5-(((1R,2S)-2-(ciclobutilamino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 48)** El **Ejemplo 1** (42 mg, 11,8  $\mu$ mol) se tomó en 1,2-dicloroetano (0,5 mL) y se trató con ciclobutanenona (12 mg, 17,7  $\mu$ mol) seguido de ácido acético (33,8  $\mu$ L, 59  $\mu$ mol) y cianoborohidrato sódico (33,8  $\mu$ L, 59  $\mu$ mol). 5 mL) y se trató con ciclobutanenona (12,4 mg, 17,7  $\mu$ mol) seguida de ácido acético (33,8  $\mu$ L, 59  $\mu$ mol) y cianoborohidruro sódico (22,3 mg, 35,4  $\mu$ mol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante toda la noche. A continuación, la mezcla se diluyó con DMSO (3 mL), se filtró con un filtro de jeringa y se purificó por RP-HPLC (eluyente: gradiente MeCN/agua con 0,1% de TFA). Las fracciones que contenían producto se combinaron y liofilizaron para obtener el producto base anterior (**Ejemplo 48**) como sal de trifluoroacetato. ES/MS m/z: 410.30 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.99 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.49 - 4.28 (m, 2H), 3.97 - 3.80 (m, 1H), 3.54 - 3.39 (m, 2H), 3.12 (s, 1H), 3.00 - 2.84 (m, 2H), 2.60 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.49 - 2.28 (m, 2H), 2.22 (q, J = 8.5, 7.9 Hz, 3H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.74 (m, 2H), 1.45 (d, J = 47.0 Hz, 2H).

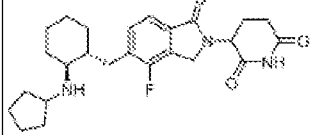
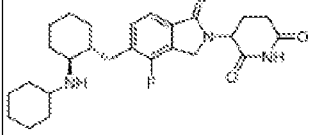
**[0544]** Los siguientes Ejemplos se realizaron utilizando la ruta general descrita en el **Procedimiento 8** y se muestran a continuación en la **Tabla 5**. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el **Procedimiento 8** y se indican en la última columna de la **Tabla 5** - "Cambios en el **Procedimiento 8**": Diferentes reactivos/materiales de partida". Un experto en la materia reconocerá fácilmente qué

reactivos/materiales de partida del procedimiento 8 se han sustituido por los diferentes reactivos/materiales de partida que se indican a continuación.

Tabla 5.

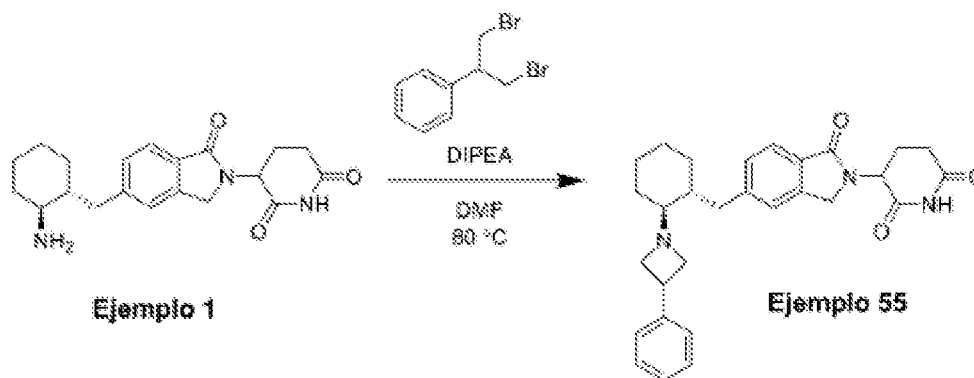
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	<sup>1</sup> H-NMR	Cambios en el Procedimiento 8: Diferentes reactivos/ materiales de partida
49	 3-(5-((1R,2S)-2-((3-fluoropiperidin-2-ylamino)cyclohexyl)methyl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona	465,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 9,02 (d, J = 81,6 Hz, 2H), 8,89 (t, J = 2,9 Hz, 1H), 7,88 (t, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8, 3,0 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 5,12 (ddd, J = 13,3, 5,2, 2,2 Hz, 1H), 4,48 - 4,36 (m, 3H), 4,31 (dd, J = 17,3, 3,7 Hz, 1H), 3,38 - 3,17 (m, 1H), 2,32 (ddd, J = 17,4, 13,7, 5,5 Hz, 1H), 2,67 - 2,66 (m, 1H), 2,38 (dd, J = 12,7, 11,5, 8,5 Hz, 2H), 2,11 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,08 - 1,88 (m, 2H), 1,72 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,51 (s, J = 10,4 Hz, 2H), 1,26 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,05 (d, J = 10,0 Hz, 2H).	5-fluoropiperidina-2-carbaldehído
50	 3-(5-((1R,2S)-2-((3-fluoropiperidin-2-ylamino)cyclohexyl)methyl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona	465,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,03 - 7,92 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,8, 3,8 Hz, 1H), 5,10 (ddd, J = 13,2, 5,2, 1,6 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,22 - 3,88 (m, 2H), 3,35 - 3,19 (m, 2H), 2,91 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,45 - 2,32 (m, 2H), 2,12 - 1,96 (m, 2H), 1,75 - 1,66 (m, 2H), 1,58 - 1,46 (m, 2H), 1,29 - 0,85 (m, 4H).	3-fluoropiperidina-2-carbaldehído
51	 3-(5-((1R,2S)-2-((3-fluoropiperidin-3-ylamino)cyclohexyl)methyl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona	465,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 17,3, 5,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 17,2, 5,0 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 13,5, 4,0 Hz, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,62 (ddd, J = 16,1, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,63 (t, J = 17,3 Hz, 1H), 2,46 - 2,34 (m, 1H), 2,16 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,99 (dd, J = 12,4, 6,0 Hz, 1H), 1,74 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,65 - 1,46 (m, 3H), 1,42 - 1,00 (m, 3H).	5-fluoropiperidina-3-carbaldehído
52	 3-(5-((1R,2S)-2-(cyclopentilamino)cyclohexyl)methyl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona	424,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 5,71 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,27 (m, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,26 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,82 (ddd, J = 17,9, 14,1, 5,9 Hz, 2H), 2,70 - 2,56 (m, 1H), 2,47 - 2,31 (m, 2H), 2,17 - 1,82 (m, 4H), 1,88 (d, J = 19,1 Hz, 1H), 1,78 - 1,64 (m, 2H), 1,64 - 1,20 (m, 7H), 1,07 (q, J = 10,1 Hz, 2H).	ciclopentanonas
63	 3-(5-((1R,2S)-2-(ciclohexilamino)cyclohexyl)methyl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona	410,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,11 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,67 - 4,18 (m, 2H), 3,42 - 3,03 (m, 3H), 2,82 (ddd, J = 18,2, 13,6, 5,2 Hz, 1H), 2,72 - 2,56 (m, 1H), 2,45 - 2,21 (m, 1H), 2,25 - 1,81 (m, 4H), 1,76 (dd, J = 72,3, 42,1 Hz, 4H), 1,55 - 0,87 (m, 12H).	Ciclohexanonas
54	 3-(5-((1R,2S)-5-(isopropilamino)ciclohexil-3-eno-1-il)methyl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona	396,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,86 (s, J = 11,1 Hz, 2H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,57 - 4,25 (m, 2H), 3,57 - 3,40 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,03 (dd, J = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 2,82 (ddd, J = 18,1, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,47 - 2,32 (m, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,17 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 15,8 Hz, 2H), 1,84 (d, J = 18,2 Hz, 1H), 1,25 (qd, J = 6,6, 2,2 Hz, 6H).	1-5, acetona

(continua)

5	87		442,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,62 - 4,32 (m, 2H), 3,88 (s, 12H), 3,20 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,92 (qud, J = 13,1, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,75 - 2,67 (m, 2H), 2,47 - 2,29 (m, 1H), 2,20 - 1,96 (m, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,64 - 1,25 (m, 6H), 1,10 (s, 2H).	1-4; ciclohexanona
10	88		456,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,04 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,87 (dd, J = 17,4, 3,7 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 17,4, 3,3 Hz, 1H), 3,29 - 3,07 (m, 3H), 2,92 (qud, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,60 (qud, J = 13,2, 13,7, 4,7 Hz, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 2,25 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,16 - 2,08 (m, 2H), 2,08 (ddd, J = 10,5, 5,2, 2,6 Hz, 2H), 1,85 - 1,83 (m, 1H), 1,83 - 1,60 (m, 3H), 1,60 - 1,22 (m, 6H), 1,10 (dt, J = 18,5, 11,0 Hz, 2H).	1-4; Ciclohexanona

## Procedimiento 9, Ejemplo 55

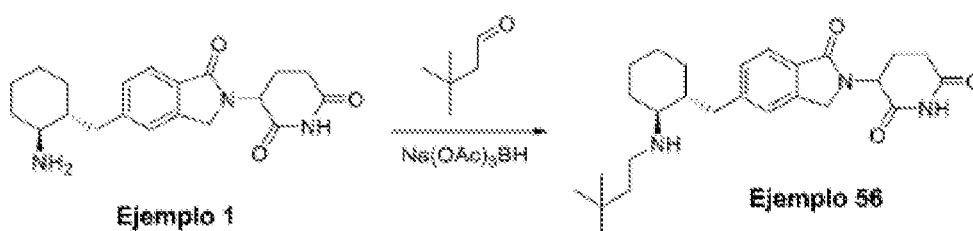
[0545]



[0546] 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(3-fenilazetidino-1-il)ciclohexil)metil)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 55). El ejemplo 1 (30,0 mg, 84,4 μmol) se tomó en DMF (1,0 mL) y se añadió (1,3-dibromopropano-2-il)benzene (70,4 mg, 0,25 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (88 μL, 0,51 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, la reacción se completó y la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa (lavado con DMF) y se purificó directamente por RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0,1% de TFA) para obtener el producto (Ejemplo 55) como sal de trifluoracetato. ES/MS: 472.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 7,51 - 7,22 (m, 5H), 5,77 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,12 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 17,3, 2,8 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 17,4, 4,2 Hz, 1H), 4,24 - 4,11 (m, 1H), 3,20 - 2,79 (m, 3H), 2,71 - 2,56 (m, 1H), 2,50 - 2,24 (m, 2H), 2,19 - 1,87 (m, 3H), 1,82 - 1,63 (m, 1H), 1,53 (q, J = 14,2, 12,3 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,04 (dq, J = 22,0, 11,1 Hz, 2H).

## Procedimiento 10, Ejemplo 56

[0547]

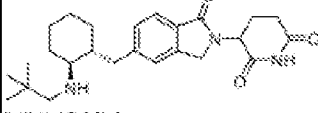
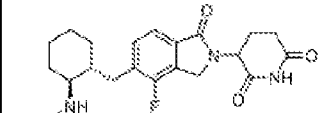
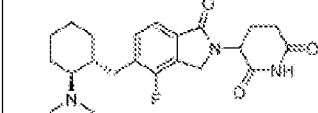
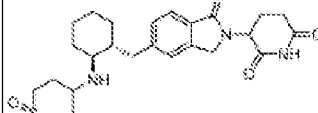


[0548] 3-(5-(((1R,2S)-2-(3,3-dimetilbutil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 56) Se añadieron ácido acético glacial (0,024 ml, 0,422 mmol), y Na(OAc)<sub>3</sub>BH (89 mg, 0,422 mmol) se añadieron a una solución

agitada del Ejemplo 1 (50 mg, 0,141 mmol) en dicloroetano (5 mL). La mezcla resultante se agitó a r.t. y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto bruto. Purificación por cromatografía RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0,1% de TFA) se obtuvo el compuesto base (Ejemplo 56). ES/MS: 440.4 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.99 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 17.4, 3.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 17.3, 4.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 13.4, 3.7 Hz, 1H), 3.03 - 2.85 (m, 4H), 2.60 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 2H), 2.09 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.89 - 1.84 (m, 1H), 1.76 - 1.23 (m, 6H), 1.14 - 0.99 (m, 2H), 0.93 (s, 9H).

[0549] Los siguientes Ejemplos se realizaron utilizando la ruta general descrita en el **Procedimiento 10** y se muestran a continuación en la **Tabla 6**. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el **Procedimiento 10** y se indican en la última columna de la **Tabla 6** - "Cambios en el **Procedimiento 10**": Diferentes reactivos/materiales de partida". Una persona con conocimientos ordinarios en la materia reconocerá fácilmente qué reactivos/materiales de partida del **Procedimiento 10** se sustituyeron por los diferentes reactivos/materiales de partida que se indican a continuación.

Tabla 6

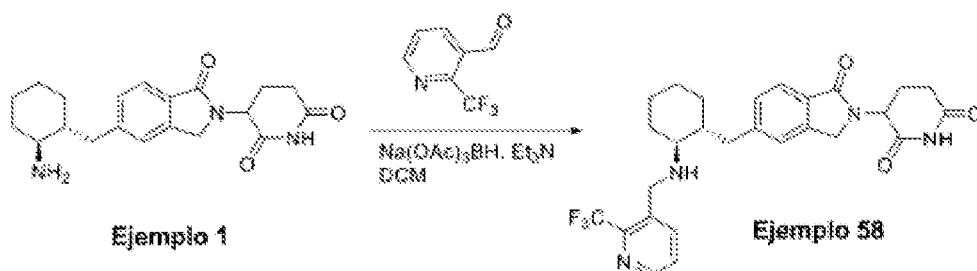
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	<sup>1</sup> H-NMR	Cambios en el Procedimiento 10: Diferentes reactivos/materiales de partida
57	 3-(5-(((1R,2S)-2-(neopentilamino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolín-2-il)iperidina-2,6-diona	428.4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.99 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 17.3, 5.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 17.3, 5.4 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 13.4, 3.2 Hz, 1H), 3.11 - 2.98 (m, 1H), 3.02 - 2.85 (m, 3H), 2.60 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.48 - 2.52 (m, 2H), 2.04 - 1.85 (m, 2H), 1.75 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.53 (t, J = 22.4 Hz, 4H), 1.35 - 1.28 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 1.03 - 0.97 (m, 1H).	2,2-dimetilpropanal
59	 3-(5-(((1R,2S)-2-(3,3-dimetilbutil)amino)ciclohexil)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolín-2-il)iperidina-2,6-diona	458.4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.01 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 17.4, 4.5 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 17.3, 5.3 Hz, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 3.11 - 2.85 (m, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.55 - 2.35 (m, 1H), 2.11 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.82 (m, 1H), 1.75 - 1.43 (m, 5H), 1.31 (d, J = 18.8 Hz, 2H), 1.11 - 1.05 (m, 2H), 0.94 (s, 9H).	1-4
58	 3-(5-(((1R,2S)-2-(bis(3,3-dimetilbutil)amino)ciclohexil)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolín-2-il)iperidina-2,6-diona	542.5	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.00 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 17.4, 11.5 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 17.4, 11.0 Hz, 1H), 3.39 - 3.10 (m, 4H), 3.04 - 2.85 (m, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 2.18 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.05 - 1.75 (m, 4H), 1.71 - 1.50 (m, 3H), 1.46 - 1.30 (m, 2H), 1.14 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 0.88 (d, J = 7.4 Hz, 18H).	1-4
51	 3-(5-(((1R,2S)-2-(1,1-dicloroetanolato)etil)-isopiran-4-il)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolín-2-il)iperidina-2,6-diona	488.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.95 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 17.3, 3.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 17.3, 4.2 Hz, 1H), 3.28 - 3.02 (m, 4H), 3.02 - 2.82 (m, 2H), 2.70 - 2.53 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.17 - 1.99 (m, 3H), 1.65 - 1.68 (m, 2H), 1.83 (d, J = 18.4 Hz, 2H), 1.45 - 1.18 (m, 2H), 1.18 - 0.87 (m, 2H).	1,1-dicloroetileno-4-ona

**Procedimiento 11, Ejemplo 58**

[0550]

5

10



15

20

25

**[0551]** Preparación de 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(((2-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)metil)isoinдолin-2-il)piperidina-2,6-diona **Ejemplo 1** (30 mg, 0.084 mmol) disuelto en diclorometano (1 mL) se trató con 2-(trifluorometil)nicotinaldehído (30 mg, 0.171 mmol), seguido de trietilamina (30 µL, 0.215 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de añadir triacetoxiborohidruro sódico (60 mg, 0.283 mmol) y la reacción continuó durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con ácido trifluoroacético (300 µl, 3.92 mmol) y se concentró. El residuo se purificó por RP-HPLC para dar 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(((2-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)amino)ciclohexil)metil)isoinдолin-2-il)piperidina-2,6-diona (**Ejemplo 58**). ES/MS: 515.3 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 8.55 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.51 - 4.36 (m, 2H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 3.94 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.80 (ddd, J = 17.7, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 2.56 - 2.36 (m, 2H), 2.30 (td, J = 9.4, 7.3, 3.3 Hz, 1H), 2.19 (dtd, J = 12.9, 5.3, 2.5 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 10.7 Hz, 3H), 1.36 - 1.11 (m, 4H), 1.03 (q, J = 11.4 Hz, 1H).

30

35

**[0552]** Los siguientes Ejemplos se realizaron utilizando la ruta general descrita en el Procedimiento 11 y se muestran a continuación en la Tabla 7. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el **Procedimiento 11** y se indican en la última columna de la **Tabla 7** - "Cambios en el **Procedimiento 11**": Diferentes reactivos/materiales de partida". Un experto en la materia reconocerá fácilmente qué reactivos/materiales de partida **del procedimiento 11** se han sustituido por los diferentes reactivos/materiales de partida que se indican a continuación.

40

45

50

55

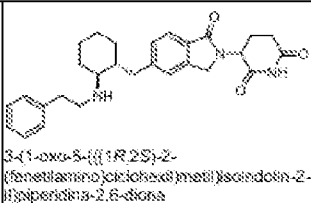
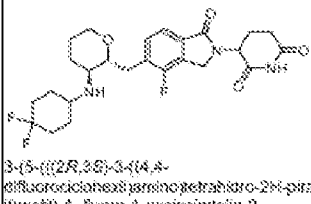
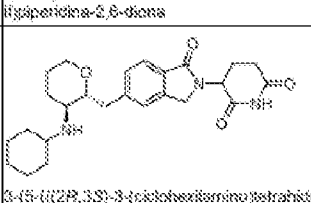
60

65

Tabla 7

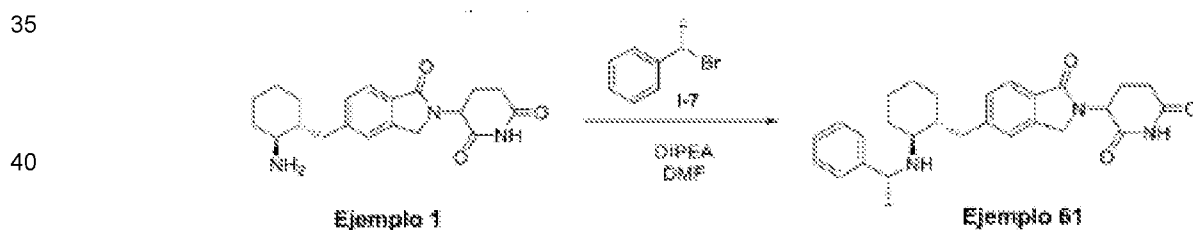
Ejemplo	Estructuras	ES/MS m/z	<sup>1</sup> H-NMR	Cambios en el Procedimiento 11: Diferentes reactivos/materiales de partida
59	 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(((pirazin-2-il)metil)amino)ciclohexil)metil)isoinдолin-2-il)piperidina-2,6-diona	448.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 8.75 (dd, J = 3.0, 1.1 Hz, 1H), 8.67 (t, J = 1.4 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 5.18 (ddd, J = 13.4, 5.2, 3.3 Hz, 1H), 4.66 - 4.54 (m, 2H), 4.53 - 4.43 (m, 2H), 3.18 (tdq, J = 9.8, 5.2 Hz, 2H), 2.87 - 2.87 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.8, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 2.62 (ddd, J = 13.5, 9.7, 3.3 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 13.4, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2.15 (d, J = 24.1 Hz, 1H), 1.87 (s, J = 12.8 Hz, 1H), 1.79 - 1.59 (m, 3H), 1.48 (q, J = 11.5 Hz, 1H), 1.27 (dq, J = 18.2, 9.8 Hz, 2H).	Pirazina-2-carbaldehído
60	 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1,3-dioxolan-2-il)metil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoinдолin-2-il)piperidina-2,6-diona	442.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 2H), 5.19 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.17 - 3.93 (m, 4H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 3.25 - 3.13 (m, 2H), 2.82 (t, J = 12.1, 5.8 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.50 (q, J = 14.1, 13.1 Hz, 2H), 2.26 - 2.08 (m, 2H), 1.93 (d, J = 63.2 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 22.7 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.15 (s, 2H).	1,4
62	 3-(5-(((2R,3S)-3-(4,4-difluorociclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxoisoinдолin-2-il)piperidina-2,6-diona	478.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 5.18 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 3.94 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.82 (m, J = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 3.58 - 3.40 (m, 2H), 3.24 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 14.2, 8.3 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 13.3, 5.3 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.5, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 1H), 2.40 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.12 (m, 5H), 2.08 - 1.88 (m, 8H).	1,4,1; 4,4-difluorociclohexanona

(continua)

5	93		466,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 8,55 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,24 - 8,15 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 2H), 5,76 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,36 (m, 2H), 4,18 - 4,06 (m, 1H), 3,94 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,49 - 3,39 (m, 1H), 2,98 - 2,88 (m, 1H), 2,80 (ddd, J = 17,7, 4,7, 2,5 Hz, 1H), 2,58 - 2,36 (m, 2H), 2,30 (d, J = 8,4, 7,3, 3,3 Hz, 1H), 2,19 (ddd, J = 12,9, 5,3, 2,5 Hz, 2H), 1,78 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,55 (d, J = 10,7 Hz, 3H), 1,36 - 1,31 (m, 4H), 1,03 (q, J = 11,4 Hz, 1H).	2-fenilacetaldéido
10	94		494,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 5,98 (ddd, J = 13,4, 6,2, 2,4 Hz, 1H), 4,64 - 4,49 (m, 2H), 3,98 - 3,82 (m, 2H), 3,55 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 2H), 3,18 - 3,10 (m, 1H), 2,96 - 2,87 (m, 1H), 2,81 (ddd, J = 17,5, 4,5, 2,4 Hz, 1H), 2,52 (dt, J = 13,0, 7,0 Hz, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,32 - 2,18 (m, 5H), 2,10 - 1,63 (m, 6H).	1-12: 4,4-difluorociclohexanona
15	95		490,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 5,17 (dd, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,54 - 4,42 (m, 2H), 3,92 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,60 (ddd, J = 6,5, 6,1, 3,0 Hz, 1H), 3,48 - 3,38 (m, 1H), 3,18 - 3,02 (m, 1H), 2,96 - 2,88 (m, 1H), 2,80 (ddd, J = 17,6, 4,7, 2,4 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,28 - 2,04 (m, 3H), 1,98 - 1,81 (m, 8H), 1,58 - 1,19 (m, 7H).	1-11: Ciclohexanona

30 **Procedimiento 12, Ejemplo 61**

[0553]



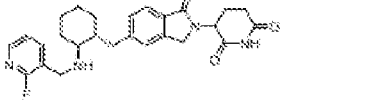
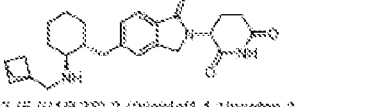
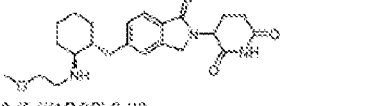
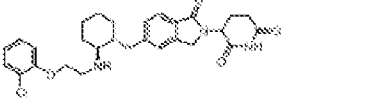
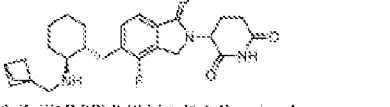
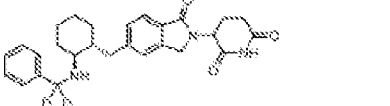
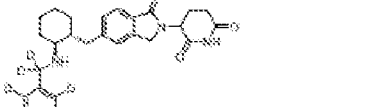
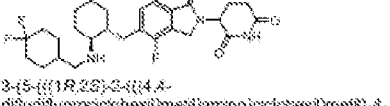
45 **[0554] 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(((R)-1-feniletil)amino)ciclohexil)metil)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 61).** El Ejemplo 1 (30 mg, 0,084 mmol) disuelto en dimetilformamida (1 mL) se trató con I-7 (18 mg, 0,097 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (30 µL, 0,172 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción. El residuo se purificó por RP-HPLC para dar 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(((R)-1-feniletil)amino)ciclohexil)metil)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**Ejemplo 61**). ES/MS: 460.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7.72 (td, J = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.49 - 7.21 (m, 6H), 5.19 (dt, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 2H), 3.22 - 3.07 (m, 2H), 2.95 (ddd, J = 18.1, 13.8, 6.3 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.68 - 2.42 (m, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.85 - 1.52 (m, 6H), 1.52 - 1.24 (m, 4H).

55 **[0555]** Los siguientes Ejemplos se realizaron utilizando la ruta general descrita en el Procedimiento 12 y se muestran a continuación en la Tabla 8. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el **Procedimiento 12** y se indican en la última columna de **la Tabla 8** - "Cambios en el **Procedimiento 12**": Diferentes reactivos/materiales de partida". Una persona con conocimientos ordinarios en la materia reconocerá fácilmente qué reactivos/materiales de partida **del Procedimiento 12** se sustituyeron por los diferentes reactivos/materiales de partida que se indican a continuación.

60

65

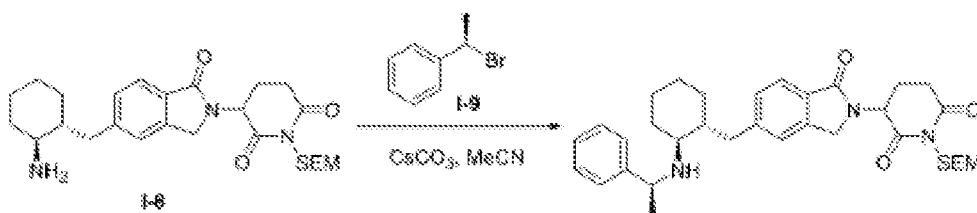
Tabla 8

Ejemplo	Estructura	ES/MS R <sub>1</sub> /z	<sup>1</sup> H-NMR	Cambios en el Procedimiento 12: Diferentes reactivos/ materias de partida
5  10	 <p>3-(5-((1R,2S)-2-((2-fluoropiridin-3-yl)methyl)amino)cyclohexyl)methyl-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	465,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 8,30 ~ 8,30 (m, 1H), 8,15 ~ 8,04 (m, 1H), 7,82 ~ 7,72 (m, 1H), 7,53 ~ 7,35 (m, 3H), 5,24 ~ 5,13 (m, 1H), 4,58 ~ 4,34 (m, 4H), 3,25 ~ 3,14 (m, 2H), 2,97 ~ 2,87 (m, 1H), 2,81 (ddd, J = 17,6, 4,6, 2,4 Hz, 1H), 2,62 ~ 2,48 (m, 2H), 2,33 ~ 2,17 (m, 2H), 2,11 (s, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,80 ~ 1,61 (m, 3H), 1,51 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,34 ~ 1,13 (m, 2H).	3-(bromometil)-2-fluoropiridina
15	 <p>3-(5-((1R,2S)-2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ylmethyl)amino)cyclohexyl)methyl-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	456,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,61 ~ 4,24 (m, 2H), 3,14 (q, J = 6,7, 6,4 Hz, 3H), 3,07 ~ 2,85 (m, 2H), 2,66 ~ 2,57 (m, 1H), 2,39 (qd, J = 13,3, 12,8, 6,8 Hz, 2H), 2,09 ~ 1,85 (m, 2H), 1,85 (d, J = 1,0 Hz, 6H), 1,72 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,63 (s, 2H), 1,57 ~ 1,21 (m, 4H), 1,06 (d, J = 9,3 Hz, 2H).	1-(bromometil)bicyclo[1.1.1]pentano
20  25	 <p>3-(5-((1R,2S)-2-(2-metoxietil)amino)cyclohexyl)methyl-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	428,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,50 ~ 4,23 (m, 2H), 3,70 ~ 3,62 (m, 2H), 3,52 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,23 (dd, J = 14,8, 11,7 Hz, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,97 ~ 2,81 (m, 1H), 2,65 ~ 2,55 (m, 1H), 2,46 ~ 2,28 (m, 2H), 2,12 ~ 1,94 (m, 2H), 1,85 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 22,4, 20,2, 9,7 Hz, 3H), 1,28 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,15 (t, J = 7,9 Hz, 3H), 1,03 (q, J = 10,3 Hz, 2H).	1-bromo-2-etoxi-etano
30  35	 <p>3-(5-((1R,2S)-2-(2-clorietil)amino)cyclohexyl)methyl-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	510,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,61 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (ddd, J = 7,8, 4,7, 1,8 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,51 ~ 4,22 (m, 4H), 3,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,30 (dd, J = 13,3, 3,5 Hz, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,01 ~ 2,83 (m, 1H), 2,63 (qd, J = 16,5, 14,4, 2,8 Hz, 1H), 2,40 (ddd, J = 26,4, 13,3, 12,2, 6,9 Hz, 2H), 2,22 ~ 2,09 (m, 1H), 2,06 ~ 1,85 (m, 2H), 1,75 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,51 (dq, J = 21,1, 11,2 Hz, 3H), 1,35 (dd, J = 14,2, 10,1 Hz, 1H), 1,05 (q, J = 11,4, 10,1 Hz, 2H).	1-(2-bromoetoxi)-2-clorietano
40	 <p>3-(5-((1R,2S)-2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-ylmethyl)amino)cyclohexyl)methyl-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	454,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 69,9, 17,4, 5,8 Hz, 2H), 3,30 (t, J = 10,9 Hz, 4H), 2,82 (ddd, J = 18,0, 13,5, 5,5 Hz, 1H), 2,58 ~ 2,56 (m, 1H), 2,43 (du, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,08 ~ 1,95 (m, 2H), 1,87 (s, 7H), 1,72 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,61 ~ 1,39 (m, 3H), 1,31 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,08 (s, J = 8,5 Hz, 2H).	1-4; 1-(bromometil)bicyclo[1.1.1]pentano
45  50	 <p>3-(1-oxo-5-((1R,2S)-2-(bis(metil)-oxi)amino)cyclohexyl)methyl)isindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	448,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 12,4, 6,0 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,61 ~ 7,50 (m, 3H), 7,50 ~ 7,38 (m, 3H), 7,37 ~ 7,26 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,50 ~ 4,25 (m, 2H), 3,20 (dd, J = 13,4, 4,1 Hz, 1H), 3,01 ~ 2,83 (m, 2H), 2,59 ~ 2,54 (m, 1H), 2,47 ~ 2,31 (m, 2H), 2,14 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,05 ~ 1,87 (m, 2H), 1,72 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 17,2 Hz, 3H), 1,36 ~ 1,19 (m, 3H), 1,07 (d, J = 18,6, 11,4 Hz, 2H).	(bromometil)-d <sub>2</sub> benceno
55	 <p>3-(1-oxo-5-((1R,2S)-2-(fenil-oxi)methyl)amino)cyclohexyl)methyl)isindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	453,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,89 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 7,9, 7,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,48 ~ 4,24 (m, 2H), 3,20 (dd, J = 13,3, 4,1 Hz, 1H), 2,99 ~ 2,86 (m, 2H), 2,63 (t, J = 18,2 Hz, 1H), 2,46 ~ 2,31 (m, 1H), 2,34 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,07 ~ 1,89 (m, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,56 (d, J = 16,6 Hz, 3H), 1,35 ~ 1,25 (m, 2H), 1,20 ~ 0,92 (m, 2H).	1-(bromometil)-d <sub>2</sub> benceno-2,3,4,5,6-d <sub>2</sub>
60  65	 <p>3-(5-((1R,2S)-2-((4,4-difluorociclohexil)methyl)amino)cyclohexyl)methyl-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	508,1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 7,58 (s, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (q, J = 7,7, 7,1 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 17,4, 5,4 Hz, 1H), 4,35 (dt, J = 17,1, 5,8 Hz, 1H), 3,21 ~ 2,74 (m, 4H), 2,76 ~ 2,52 (m, 2H), 2,45 ~ 2,21 (m, 1H), 2,21 ~ 1,82 (m, 7H), 1,42 (ddd, J = 24,1, 20,5, 10,6 Hz, 6H), 1,07 (t, J = 8,4 Hz, 2H).	1-4; 4-(bromometil)-1,1-difluoro-ciclohexano

Procedimiento 13, Ejemplo 66

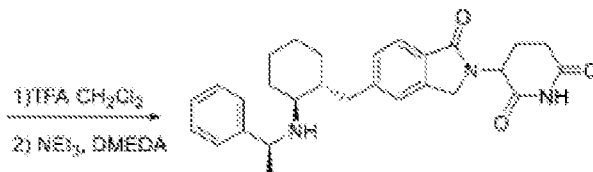
[0556]

5



10

15



20

**Ejemplo 66**

25

[0557] **Etapa 1:** Preparación de 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(((S)-1-feniletil)amino)ciclohexil)metil)isoin-dolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona **1-8** (40 mg, 0,082 mmol) disuelto en acetonitrilo (1 mL) se trató con **1-9** (20 mg, 0,108 mmol) seguido de carbonato de cesio (80 mg, 0,246 mmol).082 mmol disuelto en acetonitrilo (1 mL) se trató con **1-9** (20 mg, 0,108 mmol) seguido de carbonato de cesio (80 mg, 0,246 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante toda la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(((S)-1-feniletil)amino)ciclohexil)metil)isoin-dolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona.

30

35

[0558] **Etapa 2:** Preparación de 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(((S)-1-feniletil)amino)ciclohexil)metil)isoin-dolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**Ejemplo 66**) 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(((S)-1-feniletil)amino)ciclohexil)metil)isoin-dolin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piperidina-2,6-diona (15 mg, 0,025 mmol) disuelta en diclorometano (1 mL) se trató con ácido trifluoroacético (100 µL, 1,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró *in vacuo*. A continuación, el residuo se disolvió en diclorometano, se enfrió a 0 °C y se trató con trietilamina (20 µl, 0,142 mmol) seguida de *N,N'*-dimetiletilendiamina (10 µl, 0,093 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se purificó por RP-HPLC para dar 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(((S)-1-feniletil)amino)ciclohexil)metil)isoin-dolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**Ejemplo 66**) como sal de trifluoroacetato. ES/MS: 460.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7.74 (dd, J = 14.5, 7.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.22 (m, 8H), 5.19 (dt, J = 13.3, 4.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.37 (m, 4H), 3.12 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.03 - 2.88 (m, 2H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.66 - 2.49 (m, 2H), 2.22 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 1.79 - 1.55 (m, 8H), 1.33 (s, 3H).

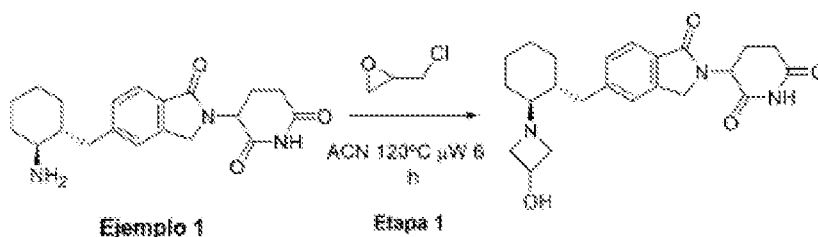
40

**Procedimiento 14, Ejemplo 67**

45

[0559]

50

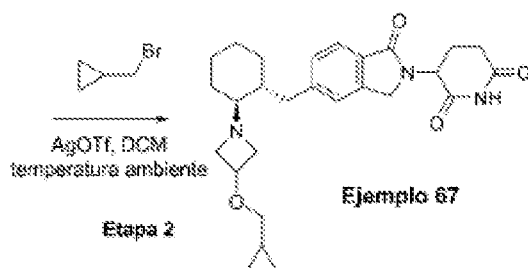


**Ejemplo 1**

**Etapa 1**

55

60



**Ejemplo 67**

**Etapa 2**

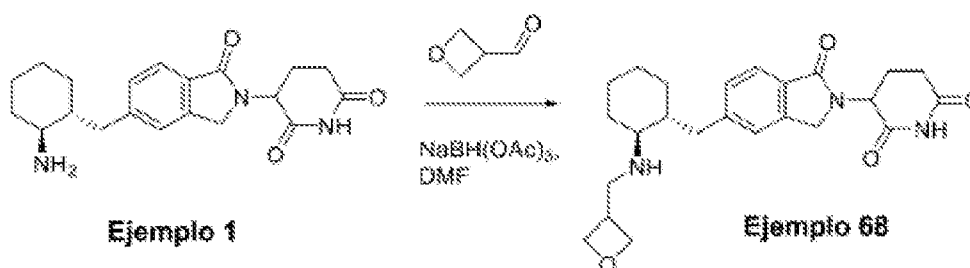
65

**[0560] Etapa 1: Preparación de 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-hidroxiazetidín-1-il)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolín-2-il)piperidina-2,6-diona.** A una solución del Ejemplo 1 (200 mg, 0,563 mmol) en acetonitrilo (4,0 mL) se añadió epíclorhidrina (0,521 g, 0,563 mmol), la mezcla resultante se agitó a 120 °C bajo irradiación de microondas durante 6 h. El residuo se recogió en DMSO y se purificó directamente por RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0,1% de TFA) para obtener el producto 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-hidroxiazetidín-1-il)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolín-2-il)piperidina-2,6-diona como sal de trifluoroacetato. ES/MS m/z: 412.3 (M+H<sup>+</sup>).

**[0561] Etapa 2: Preparación de 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(ciclopropilmetoxi)azetidín-1-il)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolín-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 67).** A la 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-hidroxiazetidín-1-il)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolín-2-il)piperidina-2,6-diona (70,0 mg, 0,170 mmol) (mezclada con sílice en una proporción 1:1) en diclorometano (1.00 mL) se añadió trifluorometanosulfonato de plata (43,7 mg, 0,170 mmol), y la mezcla resultante se agitó a r.t. durante 12 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se filtró y se concentró hasta sequedad. El material se tomó en DMSO y se añadió TFA, después la muestra se purificó directamente por RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0,1% de TFA) para producir (Ejemplo 67) como sal de trifluoroacetato. ES/MS m/z: 466.4 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.99 (s, 1H), 9.89 (d, J = 242.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 - 4.15 (m, 5H), 4.10 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 1H), 3.37 (ddt, J = 13.2, 7.7, 4.4 Hz, 1H), 3.27 - 3.07 (m, 1H), 3.04 - 2.89 (m, 2H), 2.71 - 2.56 (m, 2H), 2.47 - 2.31 (m, 1H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 1.77 (m, 4H), 1.66 (dq, J = 12.4, 9.5, 8.8 Hz, 2H), 1.58 - 1.25 (m, 5H), 1.24 - 0.92 (m, 2H).

#### Procedimiento 15, Ejemplo 68

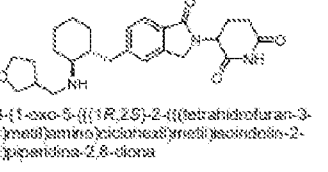
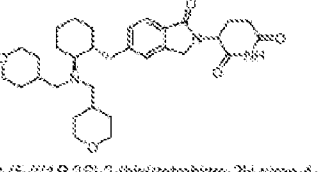
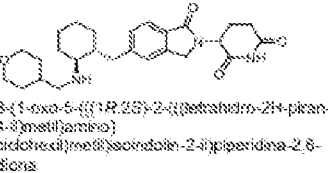
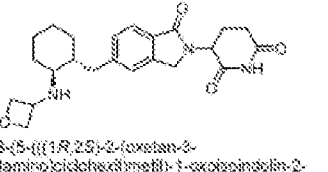
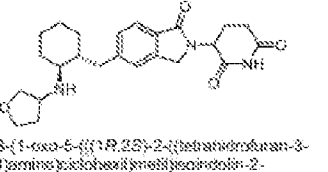
**[0562]**



**[0563] 3-(5-(((1R,2S)-2-((oxetano-3-ilmetil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolín-2-il)piperidina-2,6-diona** A una solución del Ejemplo 1 (50,0 mg, 0,141 mmol) en DMF (1,0 mL) se añadió oxetano-3-carbaldehído (0,0121 g, 0,141 mmol) y la solución resultante se agitó durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (89,4 mg, 0,422 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche a r.t. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y TFA y se purificó directamente por RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0,1% de TFA) para producir (Ejemplo 68) como sal de trifluoroacetato. ES/MS: 426.3(M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.99 (s, 1H), 8.31 (d, J = 87.9 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 7.4, 6.2 Hz, 2H), 4.52 - 4.16 (m, 4H), 3.41-3.27 (m, 3H), 3.24 - 3.13 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.92 (ddd, J = 17.4, 13.7, 5.5 Hz, 1H), 2.71 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 2.03 (td, J = 15.3, 12.5, 5.3 Hz, 2H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.71 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.61-1.39 (m, 3H), 1.30 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.05 (dt, J = 21.9, 12.0 Hz, 2H).

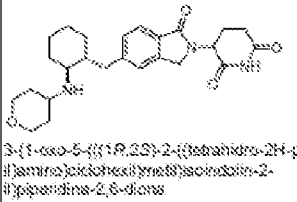
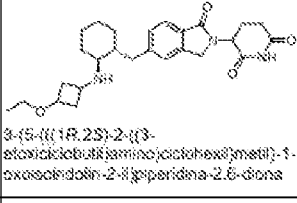
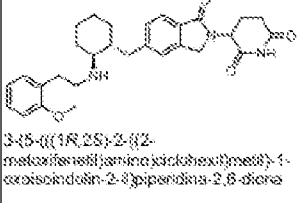
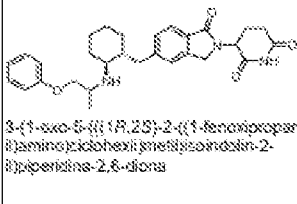
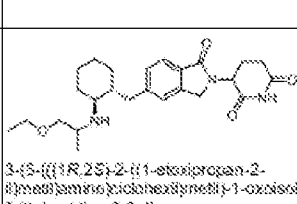
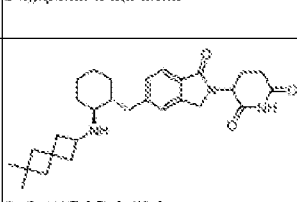
**[0564]** Los siguientes Ejemplos se realizaron utilizando la ruta general descrita en el Procedimiento 15 y se muestran a continuación en la **Tabla 9**. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 15 y se indican en la última columna de la **Tabla 9** - "Cambios en el Procedimiento 15": Diferentes reactivos/materiales de partida". Un experto en la materia reconocerá fácilmente qué reactivos/materiales de partida del procedimiento 15 se han sustituido por los diferentes reactivos/materiales de partida que se indican a continuación.

Tabla 9

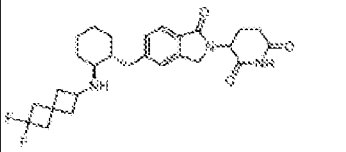
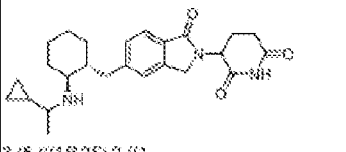
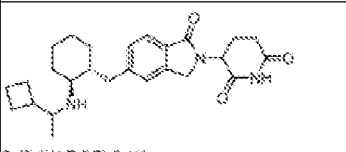
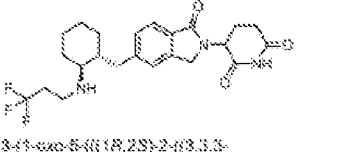
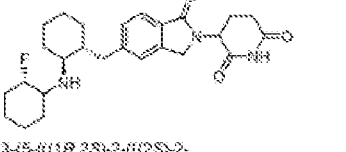
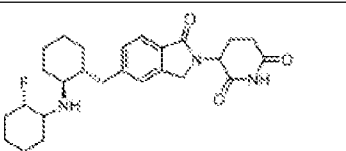
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	<sup>1</sup> H-NMR	Cambios en el Procedimiento 15: Diferentes reactivos/ materiales de partida
5 69	 <p>3-(1-oxo-5-((1R,2S)-2-((tetrahydrofuran-3-yl)methylamino)cyclohexyl)methyl)isoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	440,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 7,7 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,23 (m, 2H), 3,79 (dd, J = 8,2, 8,3, 2,5 Hz, 2H), 3,71 - 3,59 (m, 1H), 3,55 - 3,42 (m, 1H), 3,22 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,15 - 2,98 (m, 4H), 2,92 (ddd, J = 17,9, 13,5, 5,5 Hz, 1H), 2,58 (dd, J = 20,1, 14,5 Hz, 2H), 2,40 (dd, J = 13,3, 8,6 Hz, 1H), 2,16 - 1,95 (m, 3H), 1,88 (s, 1H), 1,78 - 1,58 (m, 2H), 1,48 (s, J = 11,4 Hz, 2H), 1,36 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 1,04 (q, J = 11,2 Hz, 2H).	Tetrahydrofuran-3-carbaldehído
10 15 20 25	 <p>3-(5-((1R,2S)-2-(bis(tetrahydro-2H-piran-4-yl)methylamino)cyclohexyl)methyl)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	552,5	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,49 - 4,25 (m, 2H), 3,88 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,36 - 3,25 (m, 2H), 3,21 (dd, J = 13,4, 3,7 Hz, 1H), 3,05 - 2,81 (m, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,47 - 2,29 (m, 2H), 2,15-1,82 (m, 4H), 1,80-1,60 (m, 3H), 1,60-1,38 (m, 3H), 1,35-1,18 (m, 3H), 1,15 - 0,91 (m, 2H); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,07 - 10,92 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 31,3, 7,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,15 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 13,2, 6,2 Hz, 1H), 4,57 - 4,20 (m, 2H), 3,87 (t, J = 12,7 Hz, 4H), 3,66 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,48 - 3,13 (m, 8H), 3,03 - 2,78 (m, 2H), 2,80 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,47 - 2,35 (m, 1H), 2,31 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,15 - 1,92 (m, 3H), 1,83 (dd, J = 27,0, 12,4 Hz, 1H), 1,76 - 1,57 (m, 3H), 1,57 - 1,24 (m, 6H), 1,24 - 1,01 (m, 4H), 0,92 (dq, J = 22,9, 12,9, 12,4 Hz, 1H).	Tetrahidropirán-4-carbaldehído
30 35 40	 <p>3-(1-oxo-5-((1R,2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-yl)methylamino)ciclohexil)methyl)isoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	454,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,49 - 4,25 (m, 2H), 3,88 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,36 - 3,25 (m, 2H), 3,21 (dd, J = 13,4, 3,7 Hz, 1H), 3,05 - 2,81 (m, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,47 - 2,29 (m, 2H), 2,15-1,82 (m, 4H), 1,80-1,60 (m, 3H), 1,60-1,38 (m, 3H), 1,35-1,18 (m, 3H), 1,15 - 0,91 (m, 2H); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,07 - 10,92 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 31,3, 7,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,15 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 13,2, 6,2 Hz, 1H), 4,57 - 4,20 (m, 2H), 3,87 (t, J = 12,7 Hz, 4H), 3,66 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,48 - 3,13 (m, 8H), 3,03 - 2,78 (m, 2H), 2,80 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,47 - 2,35 (m, 1H), 2,31 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,15 - 1,92 (m, 3H), 1,83 (dd, J = 27,0, 12,4 Hz, 1H), 1,76 - 1,57 (m, 3H), 1,57 - 1,24 (m, 6H), 1,24 - 1,01 (m, 4H), 0,92 (dq, J = 22,9, 12,9, 12,4 Hz, 1H).	Tetrahidropirán-4-carbaldehído
45	 <p>3-(5-((1R,2S)-2-(oxetan-2-ylamino)ciclohexil)methyl)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	412,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,03 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 - 7,23 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,78 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 4,71 (dd, J = 10,5, 6,5 Hz, 1H), 4,68-4,52 (m, 1H), 4,50 - 4,26 (m, 2H), 3,24 (dd, J = 13,3, 3,5 Hz, 1H), 3,05 - 2,77 (m, 3H), 2,61 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 2,47 - 2,29 (m, 2H), 2,08 - 1,91 (m, 1H), 1,82 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,58 - 1,37 (m, 2H), 1,27 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 1,14 - 0,89 (m, 2H).	3-oxetanona
50 55	 <p>3-(1-oxo-5-((1R,2S)-2-(tetrahydrofuran-3-ylamino)ciclohexil)methyl)isoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	426,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,68 (d, J = 30,5 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 53,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,57 - 4,21 (m, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,85 (dd, J = 8,3, 5,8 Hz, 1H), 3,83 - 3,80 (m, 2H), 3,87 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 3,31 - 3,19 (m, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 18,0, 13,8, 5,4 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,41 (dd, J = 13,5, 5,9 Hz, 2H), 2,36 - 2,22 (m, 1H), 2,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,06 - 1,93 (m, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,59 - 1,39 (m, 3H), 1,30 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,07 (q, J = 11,0 Hz, 2H).	Tetrahydrofuran-3-ona

(continua)

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

74		440,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,70 (td, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 – 7,25 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,58 – 4,21 (m, 2H), 3,94 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 3,51 (s, 1H), 3,36 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,47 – 2,36 (m, 2H), 2,10 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 2,05 – 1,95 (m, 2H), 1,95 – 1,80 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,65 – 1,20 (m, 6H), 1,05 (t, J = 10,5 Hz, 3H).	tetrahidropiran-4-ona
75		454,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,70 (td, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,52 – 4,22 (m, 2H), 3,75 (t, J = 8,0, 7,5 Hz, 1H), 3,52 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 3,37 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,26 – 3,16 (m, 1H), 3,00 – 2,90 (m, 1H), 2,69 – 2,56 (m, 2H), 2,48 – 2,35 (m, 2H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,19 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 2,04 – 1,91 (m, 2H), 1,64 (s, 1H), 1,66 (s, 1H), 1,49 (d, J = 15,1 Hz, 2H), 1,44 – 1,19 (m, 2H), 1,12 (q, J = 6,9 Hz, 3H).	3-etoxiciclobutanoa
76		490,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,70 (td, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,56 – 4,21 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,29 – 3,12 (m, 2H), 3,12 – 2,92 (m, 4H), 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,47 – 2,31 (m, 2H), 2,08 (dd, J = 8,9, 4,3 Hz, 1H), 2,04 – 1,94 (m, 1H), 1,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,58 – 1,38 (m, 5H), 1,39 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,03 (t, J = 11,7, 11,2 Hz, 3H).	2-(2-metoxifenil)acetaldehído
77		480,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,36 (d, J = 29,5 Hz, 1H), 7,67 (s, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 6,9, 7,2, 3,0 Hz, 3H), 7,11 – 6,92 (m, 3H), 5,11 (ddd, J = 13,2, 5,2, 2,3 Hz, 1H), 4,50 – 4,35 (m, 1H), 4,35 – 4,26 (m, 1H), 4,26 – 4,06 (m, 2H), 3,85 – 3,72 (m, 1H), 3,33 (dd, J = 21,6, 13,2 Hz, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,65 – 2,65 (m, 1H), 2,47 – 2,26 (m, 2H), 2,23 – 2,06 (m, 1H), 2,05 – 1,90 (m, 2H), 1,88 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,62 – 1,47 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,28 (dd, J = 36,1, 7,6 Hz, 1H), 1,18 – 0,89 (m, 3H).	1-fenoxipropan-2-ona
78		442,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,55 – 4,45 (m, 2H), 3,66 – 3,57 (m, 1H), 3,55 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 7,8, 2,6 Hz, 2H), 3,40 – 3,21 (m, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,8, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,38 (dd, J = 12,5, 11,6, 6,3 Hz, 1H), 2,19 – 2,04 (m, 1H), 2,04 – 1,88 (m, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,72 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,63 – 1,35 (m, 3H), 1,31 (s, J = 6,5 Hz, 1H), 1,28 (s, J = 6,1 Hz, 2H), 1,20 – 1,10 (m, 3H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 2H).	1-etoxipropan-2-ona
188		478,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,61 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,55 – 4,21 (m, 2H), 3,82 – 3,69 (m, 1H), 3,19 (dd, J = 13,2, 4,0 Hz, 1H), 2,92 (ddd, J = 18,0, 13,5, 5,5 Hz, 2H), 2,62 (ddd, J = 17,6, 14,0 Hz, 1H), 2,47 – 2,27 (m, 2H), 2,22 (dd, J = 12,0, 8,7 Hz, 1H), 2,05 – 1,85 (m, 1H), 1,82 (s, 2H), 1,61 – 1,72 (m, 4H), 1,56 (s, 1H), 1,48 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 33,2, 9,0 Hz, 1H), 1,05 (s, 9H).	2,2-dimetilhepto[3,3]heptan-5-ona

(continua)

<p>5 10</p>	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((6,6-difluoroheptano[3,2]heptan-2-ylamino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	<p>486,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,98 (s, 1H), 8,81 - 8,60 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,5, 2,5 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 17,4, 3,4 Hz, 1H), 3,84 - 3,80 (m, 1H), 3,20 (dd, J = 13,3, 4,0 Hz, 1H), 3,00-2,86 (m, 2H), 2,77 - 2,86 (m, 6H), 2,48 - 2,28 (m, 4H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,73-1,61 (m, 1H), 1,60-1,44 (m, 2H), 1,44-1,20 (m, 2H), 1,08 (q, J = 12,1, 11,0 Hz, 2H).</p>	<p>2,2-difluoroheptano[3,2]heptan-6-ona</p>
<p>15</p>	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((1-ciclopropil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	<p>424,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,98 (s, 1H), 8,35 (d, J = 46,7 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 17,4, 2,5 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,3, 3,2 Hz, 1H), 3,38 - 3,25 (m, 1H), 3,21 - 3,01 (m, 2H), 2,99-2,81 (m, 2H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,48-2,30 (m, 2H), 2,17 - 1,95 (m, 2H), 1,94-1,80 (m, 1H), 1,71 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,61-1,48 (m, 2H), 1,45 - 1,21 (m, 4H), 1,19 - 0,94 (m, 2H), 0,74-0,56 (m, 1H), 0,55-0,43 (m, 1H), 0,40-0,25 (m, 1H).</p>	<p>1-ciclopropilmetanona</p>
<p>20 25</p>	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((1-ciclobutil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	<p>432,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,98 (s, 1H), 8,35 - 7,76 (m, 2H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,4, 3,3 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,3, 4,0 Hz, 1H), 3,50 - 3,20 (m, 1H), 3,06-2,80 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,47 - 2,29 (m, 2H), 2,21 - 1,64 (m, 1H), 1,62 - 1,25 (m, 4H), 1,21 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 1,11 - 0,95 (m, 2H).</p>	<p>1-ciclobutilmetanona</p>
<p>30 35</p>	 <p>3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-((3,3,3-trifluoropropil)amino)ciclohexil)metil)isindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	<p>452,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,98 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,3, 3,9 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,3, 4,4 Hz, 1H), 3,38 - 3,18 (m, 3H), 3,09 (s, 1H), 2,99 - 2,67 (m, 2H), 2,60 (dd, J = 17,3, 3,4 Hz, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 2,07 - 1,84 (m, 1H), 1,88 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,61 - 1,37 (m, 3H), 1,37 - 1,21 (m, 1H), 1,15 - 0,83 (m, 2H).</p>	<p>3,3,3-trifluoropropilmetil</p>
<p>40</p>	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((2S)-2-fluorociclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isomero 1)</p>	<p>486,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,98 (s, 1H), 8,86 - 7,86 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,8, 3,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,0, 4,5 Hz, 1H), 5,35 - 5,16 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,65 - 3,29 (m, 1H), 3,28 - 3,09 (m, 2H), 2,99 - 2,85 (m, 1H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,48 - 2,30 (m, 2H), 2,20 - 1,84 (m, 4H), 1,84 - 1,62 (m, 3H), 1,61 - 1,20 (m, 8H), 1,15 - 0,83 (m, 2H).</p>	<p>(2S)-2-fluorociclohexanona</p>
<p>45 50</p>	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((2S)-2-fluorociclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isomero 2)</p>	<p>486,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,98 (s, 1H), 8,86 - 7,84 (m, 2H), 7,76 - 7,64 (m, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 1H), 5,17 - 5,04 (m, 1H), 4,80 - 4,63 (m, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 3,65 - 3,40 (m, 1H), 3,31 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,20 - 3,07 (m, 1H), 2,98 - 2,82 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,47 - 2,27 (m, 2H), 2,28 - 2,06 (m, 2H), 2,06 - 1,85 (m, 2H), 1,83 - 1,63 (m, 3H), 1,63 - 1,14 (m, 6H), 1,13 - 0,89 (m, 2H).</p>	<p>(2S)-2-fluorociclohexanona</p>

(continua)

5	107		458,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,78 -- 7,85 (m, 2H), 7,72 -- 7,62 (m, 1H), 7,51 -- 7,41 (m, 1H), 7,41 -- 7,33 (m, 1H), 5,38 -- 5,16 (m, 1H), 5,15 -- 5,03 (m, 2H), 4,45 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,59 -- 3,29 (m, 2H), 3,29 -- 3,19 (m, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,83 -- 2,61 (m, 1H), 2,65 -- 2,57 (m, 1H), 2,48 -- 2,27 (m, 2H), 2,18 -- 1,84 (m, 3H), 1,83 -- 1,69 (m, 3H), 1,60 -- 1,15 (m, 7H), 1,08 (q, J = 12,9 Hz, 2H).	(2R)-2-fluorociclohexanona
10	108		461,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,55 -- 4,29 (m, 2H), 4,22 (dd, J = 17,3, 3,1 Hz, 1H), 3,57 -- 3,38 (m, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,26 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,17 -- 3,01 (m, 2H), 2,82 (dd, J = 17,3, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,68 -- 2,54 (m, 1H), 2,46 -- 2,28 (m, 2H), 2,17 -- 1,91 (m, 7H), 1,69 -- 1,77 (m, 1H), 1,72 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,65 -- 1,44 (m, 3H), 1,44 -- 1,24 (m, 2H), 1,16 -- 0,93 (m, 2H).	1-acetilpiperidin-4-ona
15	109		468,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,77 -- 3,69 (m, 1H), 3,65 -- 3,66 (m, 2H), 3,26 (dd, J = 13,1, 3,9 Hz, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,82 (dd, J = 17,6, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,61 (d, 1H), 2,47 -- 2,36 (m, 2H), 2,22 -- 2,08 (m, 1H), 2,05 -- 1,91 (m, 2H), 1,82 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,89 (d, 1H), 1,81 -- 1,24 (m, 5H), 1,18 (d, J = 3,3 Hz, 6H), 1,14 -- 1,00 (m, 2H).	2,2-dimetiltetrahidropiran-4-ona
20	110		468,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,75 -- 3,69 (m, 1H), 3,67 -- 3,66 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,17 -- 3,02 (m, 1H), 2,62 (ddd, J = 18,0, 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,68 -- 2,56 (m, 1H), 2,47 -- 2,36 (m, 2H), 2,14 -- 1,94 (m, 3H), 1,94 -- 1,77 (m, 2H), 1,77 -- 1,66 (m, 1H), 1,63 (dd, J = 11,9, 4,8 Hz, 1H), 1,59 -- 1,45 (m, 2H), 1,45 -- 1,24 (m, 3H), 1,19 (s, 6H), 1,15 -- 0,98 (m, 2H).	2,2-dimetiltetrahidropiran-4-ona
25	111		474,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,3, 4,5 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,3, 4,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,70 -- 3,57 (m, 2H), 3,44 -- 3,34 (m, 2H), 3,14 -- 3,08 (m, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,61 (dt, J = 17,4, 3,3 Hz, 1H), 2,46 -- 2,29 (m, 2H), 2,29 -- 2,15 (m, 1H), 2,15 -- 2,05 (m, 1H), 2,05 -- 1,85 (m, 2H), 1,84 -- 1,63 (m, 3H), 1,63 -- 1,38 (m, 3H), 1,38 -- 1,17 (m, 2H), 1,13 -- 0,91 (m, 2H).	2,2-difluorociclohexanona
30	112		468,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,50 -- 4,37 (m, 3H), 4,32 (dd, J = 17,4, 2,8 Hz, 1H), 3,41 -- 3,29 (m, 1H), 3,24 (dd, J = 13,2, 3,6 Hz, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,98 -- 2,84 (m, 1H), 2,55 -- 2,56 (m, 1H), 2,45 -- 2,30 (m, 2H), 2,12 -- 1,95 (m, 2H), 1,94 -- 1,86 (m, 2H), 1,85 -- 1,78 (m, 1H), 1,78 -- 1,60 (m, 4H), 1,60 -- 1,41 (m, 3H), 1,41 -- 1,23 (m, 3H), 1,12 -- 0,89 (m, 2H).	8-oxabicyclo[3,2,1]octano-3-ona

(continua)

5	113		440,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,96 (s, 1H), 8,43 - 7,87 (m, 2H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 17,4, 2,0 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,4, 2,0 Hz, 1H), 3,42 - 3,26 (m, 2H), 3,04 (s, 1H), 2,82 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,61 (dt, J = 15,3, 2,8 Hz, 1H), 2,47 - 2,30 (m, 2H), 2,18 - 1,94 (m, 2H), 1,85 (s, 1H), 1,76 - 1,62 (m, 2H), 1,61 - 1,46 (m, 4H), 1,45 - 1,33 (m, 1H), 1,30 (td, J = 6,3 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,12 - 1,00 (m, 2H), 0,96 - 0,91 (m, 3H), 0,81 - 0,81 (m, 3H).	8-oxabicyclo[3.2.1]heptan-3-ona
10	114		444,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,86 - 7,86 (m, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,61 - 4,50 (m, 1H), 4,44 - 4,32 (m, 3H), 3,64 - 3,53 (m, 2H), 3,50 - 3,38 (m, 1H), 3,39 - 3,28 (m, 1H), 3,21 - 3,01 (m, 2H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 2,10 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,82 (m, 1H), 1,79 - 1,64 (m, 1H), 1,62 - 1,38 (m, 3H), 1,38 - 1,23 (m, 1H), 1,16 - 0,98 (m, 2H).	1-4; oxetana-3-carbaldehído
15	115		472,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,54 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 17,4, 4,9 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 17,4, 5,5 Hz, 1H), 3,95 - 3,79 (m, 2H), 3,30 (t, J = 11,7, 2,7 Hz, 2H), 3,20 - 3,00 (m, 2H), 3,00 - 2,81 (m, 3H), 2,66 - 2,53 (m, 1H), 2,48 - 2,36 (m, 1H), 2,10 - 1,84 (m, 4H), 1,83 - 1,63 (m, 3H), 1,62 - 1,41 (m, 3H), 1,39 - 1,20 (m, 3H), 1,08 (s, J = 10,5, 9,6 Hz, 2H).	1-4; Tetrahidropiran-4-carbaldehído
20	116		438,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 17,4, 4,0 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 17,4, 3,4 Hz, 1H), 4,00 - 3,88 (m, 2H), 3,53 (s, 1H), 3,36 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 3,27 - 3,10 (m, 2H), 3,53 - 2,94 (m, 1H), 2,67 - 2,56 (m, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 2,06 - 1,86 (m, 2H), 1,85 - 1,63 (m, 2H), 1,63 - 1,24 (m, 6H), 1,16 - 1,00 (m, 2H).	1-4; tetrahidropiran-4-ona
25	117		444,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,58 - 8,70 (m, 1H), 8,51 - 8,27 (m, 1H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,64 - 4,48 (m, 1H), 4,46 - 4,32 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,86 - 3,80 (m, 1H), 3,68 - 3,53 (m, 2H), 3,67 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,71 - 2,67 (m, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,16 - 1,95 (m, 3H), 1,77 - 1,62 (m, 1H), 1,52 - 1,40 (m, 3H), 1,39 - 1,26 (m, 1H), 1,16 (q, J = 9,7 Hz, 2H).	1-4; Tetrahidrofuran-3-ona
30	118		444,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,73 (d, J = 32,3 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 46,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,65 - 4,49 (m, 1H), 4,45 - 4,30 (m, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,85 (ddd, J = 8,4, 5,7, 3,4 Hz, 1H), 3,82 - 3,76 (m, 2H), 3,67 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,56 (m, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,16 - 1,82 (m, 4H), 1,63 (s, 1H), 1,61 - 1,40 (m, 2H), 1,33 (dd, J = 10,9 Hz, 1H), 1,10 (q, J = 9,6 Hz, 2H).	1-4; Tetrahidrofuran-3-ona
35					
40					
45					
50					

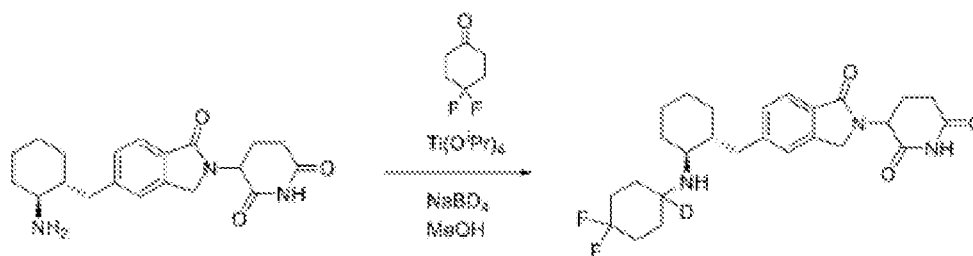
Procedimiento 16, Ejemplo 119

[0565]

55

60

65



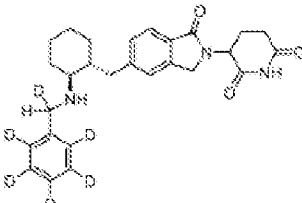
Ejemplo 119

[0566] El ejemplo 1 (38 mg, 0,28 mmol) se tomó en metanol (0,5 mL). A continuación se añadió isopropóxido de titanio

(IV) (0,13 mL, 0,42 mmol) a temperatura ambiente gota a gota. Se observó un precipitado. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, tras lo cual se enfrió a 0 °C y se añadió borodeuteruro sódico (11,8 mg, 0,28 mmol). Al cabo de unos minutos, la LC/MS indicó una conversión completa en producto. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y se añadieron unas gotas de agua y TFA. Se purificó directamente por RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0,1% de TFA) para obtener el producto (**Ejemplo 119**) como sal de trifluoroacetato. ES/MS: 475.3(M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.99 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.38 (ddd, J = 53.6, 17.4, 3.0 Hz, 2H), 3.34 - 3.21 (m, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.92 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.24 (m, 3H), 2.23 - 2.04 (m, 4H), 2.04 - 1.88 (m, 3H), 1.89 - 1.60 (m, 4H), 1.60 - 1.45 (m, 2H), 1.37 (td, J = 21.7, 19.6, 11.7 Hz, 2H), 1.15 - 0.92 (m, 2H).

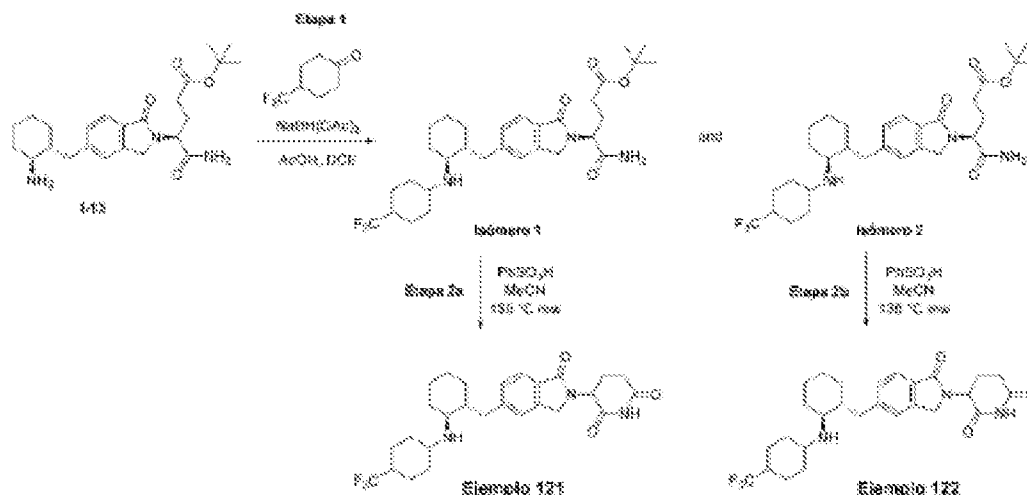
[0567] Los siguientes Ejemplos se realizaron utilizando la ruta general descrita en el **Procedimiento 16** y se muestran a continuación en la **Tabla 10**. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el **Procedimiento 16** y se indican en la última columna de la **Tabla 10** - "Cambios al **Procedimiento 16**": Diferentes reactivos/materiales de partida". Una persona con conocimientos ordinarios en la materia reconocerá fácilmente qué reactivos/materiales de partida del **Procedimiento 16** se sustituyeron por los diferentes reactivos/materiales de partida que se indican a continuación.

Tabla 10

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	<sup>1</sup> H-NMR	Cambios en el Procedimiento 16: Diferentes reactivos/materiales de partida
120	 <p>3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-((4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)ciclohexil)metil)isoindolin-2-il)pentanoato de 2,4,6-trifluorobenceno</p>	452,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.99 (s, 1H), 8.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.17 (m, 3H), 3.20 (dd, J = 13.2, 4.1 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 17.2, 13.5, 5.3 Hz, 1H), 2.86 - 2.57 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 17.6, 13.0, 6.0 Hz, 2H), 2.14 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 3H), 1.72 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.58 (s, J = 16.8 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.07 (dd, J = 22.9, 13.6 Hz, 2H).	Benzoaldehído-2,3,4,5,6- <i>trif</i> .

Procedimiento 17, Ejemplos 121 y 122

[0568]



[0569] **Etapa 1: Preparación de (S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-((4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)ciclohexil)metil)isoindolin-2-il)pentanoato de *tert*-butilo (Isómero 1) y (S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-((4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)ciclohexil)metil)isoindolin-2-il)pentanoato de *tert*-butilo (Isómero 2).** Se tomó 1-13 (100 mg, 0,13 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,5 mL) y se añadió ácido acético (0,186 mL, 3,26 mmol) seguido de 4-(trifluorometil)ciclohexanona (433 mg, 2,61 mmol). La mezcla se agitó a r.t. durante 3 horas y después se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (138 mg, 0,652 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche a r.t.. Transcurrido este tiempo, la reacción se concentró in vacuo y se sometió a purificación mediante cromatografía en

columna de SiO<sub>2</sub> (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para producir(S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((1*R*,2*S*)-2-((4-(trifluorometil)ciclohexil) amino)ciclohexil)metil)isoindolin-2-il)pentanoato de *terc*-butilo (Isómero 1) y(S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((1*R*,2*S*)-2-((4-(trifluorometil)ciclohexil) amino)ciclohexil)metil) isoindolin-2-il)pentanoato de *terc*-butilo (Isómero 2). ES/MS: 580.2 (M+H<sup>+</sup>, Isómero 1) y 580.2 (M+H<sup>+</sup>, Isómero 2).

5

**[0570]** *Etapa* **2a. Preparación** de **3-(1-oxo-5-(((1*R*,2*S*)-2-((4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)ciclohexil)metil)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 121)**. Se tomó (S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((1*R*,2*S*)-2-((4-(trifluorometil)ciclohexil) amino)ciclohexil)metil)isoindolin-2-il)pentanoato de *terc*-butilo(Isómero 1) (48,3 mg, 83,3 μmol) en MeCN (1,0 mL) y se añadió ácido bencenosulfónico (32,9 mg, 0,208 mmol). La reacción se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos y, a continuación, la mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó directamente por RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0,1% de TFA) para obtener el producto (**Ejemplo 121**) como sal de trifluoracetato. ES/MS: 506.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.99 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.26 (dd, J = 13.2, 3.5 Hz, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.99 - 2.78 (m, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 1H), 2.48 - 2.29 (m, 1H), 2.17 - 1.63 (m, 13H), 1.63 - 1.37 (m, 3H), 1.37 (s, 1H), 1.05 (q, J = 10.6 Hz, 2H).

10

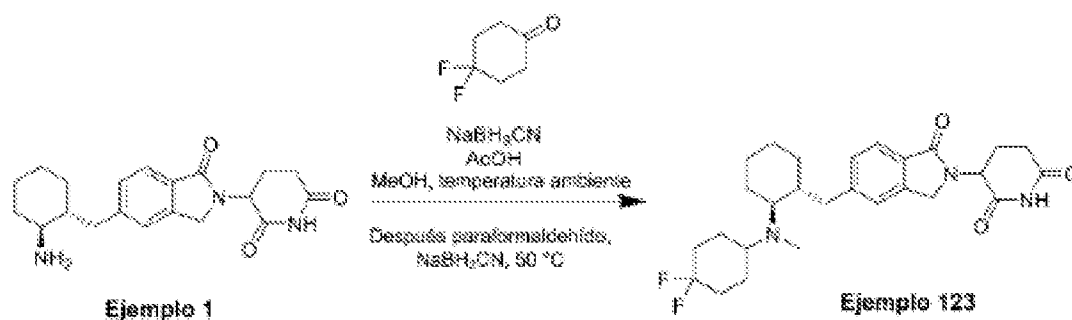
15

**[0571]** *Etapa* **2b. Preparación** de **3-(1-oxo-5-(((1*R*,2*S*)-2-((4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)ciclohexil)metil)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 122)**. Se tomó (S)-5-amino-5-oxo-4-(1-oxo-5-(((1*R*,2*S*)-2-((4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)ciclohexil)metil)isoindolin-2-il)pentanoato de *terc*-butilo(Isómero 2) (15,3 mg, 26,4 μmol) en MeCN (0,5 mL) y se añadió ácido bencenosulfónico (10,4 mg, 0,208 mmol). La reacción se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos y, a continuación, la mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó directamente por RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0,1% de TFA) para obtener el producto (**Ejemplo 122**) como sal de trifluoracetato. ES/MS: 506.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.99 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 - 7.21 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.34 - 3.18 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 3.01 - 2.82 (m, 2H), 2.70 - 2.52 (m, 1H), 2.46 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 1.91 (m, 6H), 1.88 - 1.64 (m, 2H), 1.64 - 1.19 (m, 6H), 1.04 (d, J = 9.2 Hz, 3H).

20

25

#### Procedimiento 18, Ejemplo 123

30 **[0572]**

35

40

**[0573]** **3-(5-(((1*R*,2*S*)-2-((4,4-difluorociclohexil)(metil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (Ejemplo 123)** El **Ejemplo 1** (30,0 mg, 84 μmol) se tomó en MeOH (1.0 mL) y se trató con 4,4-difluorociclohexan-1-ona (56,6 mg, 422 μmol) seguido de ácido acético (4,8 μL, 84 μmol) y cianoborohidruro sódico (15,9 mg, 253 μmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 2 h, después se trató con paraformaldehído (12,7 mg, 422 μmol) seguido de cianoborohidruro sódico adicional (15,9 mg, 253 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h, después se enfrió a rt, se diluyó con DMSO, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por RP-HPLC (eluyente: gradiente MeCN/agua con 0,1% de TFA). Las fracciones que contenían producto se combinaron, se liofilizaron, se tomaron en DCM, se trataron con trietilamina (300 μl) y se purificaron adicionalmente mediante cromatografía en columna en fase normal (0→100% EtOAc en hexanos seguido de 0→30% MeOH en DCM) para obtener el producto (**Ejemplo 123**). ES/MS m/z: 488.4 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.98 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 17.2, 3.1 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 17.2, 4.2 Hz, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 2.91 (ddd, J = 17.7, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.71 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.26 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 1.49 (m, 14H), 1.29 - 1.12 (m, 2H), 1.04 - 0.83 (m, 2H).

50

55

**[0574]** Los siguientes Ejemplos se realizaron utilizando la ruta general descrita en el **Procedimiento 18** y se muestran a continuación en **la Tabla 11**. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el **Procedimiento 18** y se indican en la última columna de **la Tabla 11** - "Cambios al **Procedimiento 18**": Diferentes reactivos/materiales de partida". Una persona con conocimientos ordinarios en la materia reconocerá fácilmente qué reactivos/materiales de partida **del Procedimiento 18** se sustituyeron por los diferentes reactivos/materiales de partida que se indican a continuación.

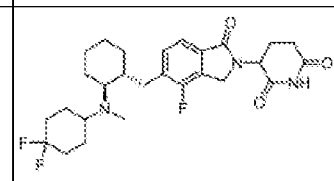
60

65

**[0575]** Los siguientes Ejemplos se realizaron utilizando las rutas generales descritas en **los Procedimientos 3, 9, 10, 11, 12, 15, 16, o 17 (como se indica)** y se muestran a continuación en **la Tabla 12**. Para preparar los siguientes Ejemplos,

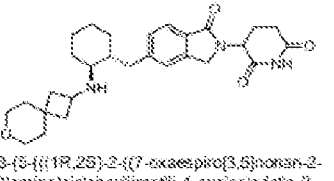
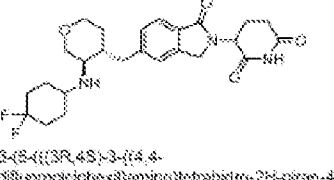
se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en los Procedimientos indicados y se señalan en la última columna de la **Tabla 12** - "Cambios en los Procedimientos": Diferentes reactivos/materiales de partida". Una persona con conocimientos ordinarios en la materia reconocerá fácilmente qué reactivos/materiales de partida de los Procedimientos indicados se sustituyeron por los diferentes reactivos/materiales de partida indicados a continuación.

Tabla 11

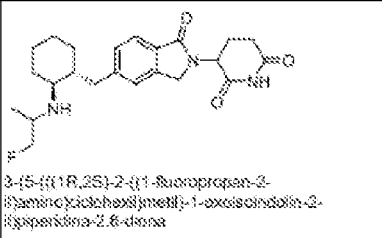
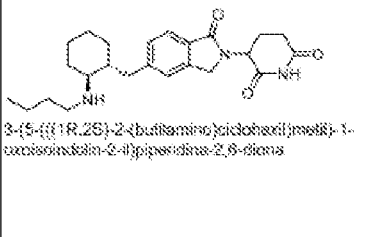
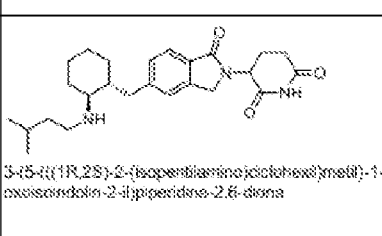
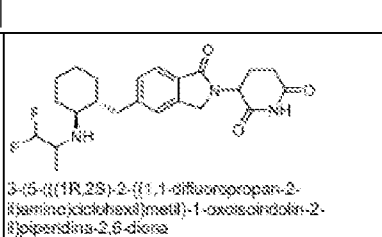
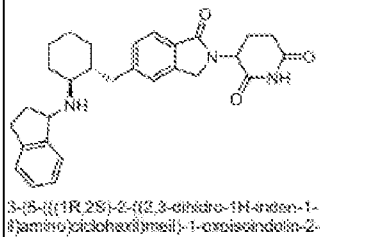
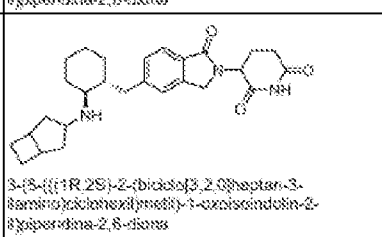
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	<sup>1</sup> H-NMR	Cambios en el Procedimiento 18: Diferentes reactivos/ materiales de partida
124	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((4,4-difluorociclohexil)metil)amino)ciclohexil)metil)-4-benzotriazol-1-oxoindol-2-il)piridina-2,6-diona</p>	306,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,00 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 17,2, 4,5 Hz, 1H), 3,45 (td, J = 12,5 Hz, 1H), 2,97 – 2,81 (m, 1H), 2,70 – 2,58 (m, 2H), 2,47 – 2,26 (m, 2H), 2,26 – 2,23 (m, 3H), 2,20 – 2,18 (m, 1H), 2,10 – 1,85 (m, 14H), 1,30 – 1,13 (m, 2H), 1,04 – 0,91 (m, 2H).	1-4

[0576] Los siguientes Ejemplos se realizaron utilizando las rutas generales descritas en los Procedimientos 3, 9, 10, 11, 12, 15, 16, o 17 (como se indica) y se muestran a continuación en la **Tabla 12**. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en los Procedimientos indicados y se señalan en la última columna de la **Tabla 12** - "Cambios en los Procedimientos": Diferentes reactivos/materiales de partida". Una persona con conocimientos ordinarios en la materia reconocerá fácilmente qué reactivos/materiales de partida de los Procedimientos indicados se sustituyeron por los diferentes reactivos/materiales de partida indicados a continuación.

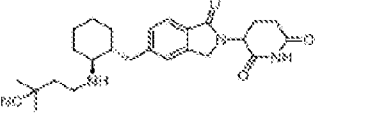
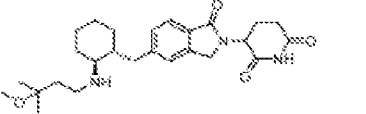
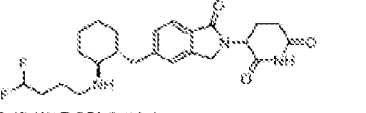
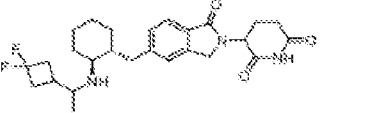
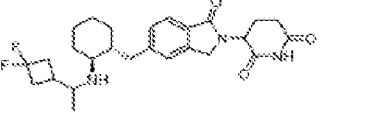
Tabla 12

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	<sup>1</sup> H-NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
125	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((7-oxaspiro[3,5]nonan-2-ylamino)ciclohexil)metil)-1-oxoindol-2-yl)piridina-2,6-diona</p>	480,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,93 – 8,63 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,4, 2,1 Hz, 1H), 3,95 – 3,84 (m, 2H), 3,83 – 3,35 (m, 4H), 3,23 (dd, J = 13,3, 4,1 Hz, 1H), 2,92 (ddd, J = 13,2, 5,5, 6,6 Hz, 2H), 2,83 (dt, J = 17,1, 2,2 Hz, 1H), 2,46 – 2,31 (m, 1H), 2,22 (m, J = 8,3, 4,2 Hz, 2H), 2,13 – 1,77 (m, 5H), 1,77 – 1,58 (m, 7H), 1,08 (q, J = 12,2, 11,0 Hz, 2H).	3	7-oxaspiro[3,5]nonan-2-ona
126	 <p>3-(5-(((3R,4S)-3-((4,4-difluorociclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoindol-2-yl)piridina-2,6-diona</p>	475,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 – 8,48 (m, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,10 – 5,03 (m, 1H), 4,51 – 4,25 (m, 2H), 4,04 (dd, J = 12,5, 2,9 Hz, 1H), 3,78 (ddd, J = 11,5, 6,0, 8,3 Hz, 1H), 3,69 (ddd, J = 7,4, 5,5, 3,7, 1,7 Hz, 1H), 3,67 – 3,55 (m, 1H), 3,55 – 3,28 (m, 2H), 3,25–3,11 (m, 2H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,5, 6,4 Hz, 1H), 2,78 (ddd, J = 13,4, 9,8, 5,3 Hz, 1H), 2,61 (dt, J = 15,4, 2,5 Hz, 1H), 2,40 (qd, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,28 – 2,05 (m, 2H), 2,05 – 1,90 (m, 2H), 1,90 – 1,74 (m, 2H), 1,73–1,64 (m, 2H), 1,64–1,45 (m, 2H), 1,33–1,21 (m, 1H).	3	1-46; 4,4-difluorociclohexanona

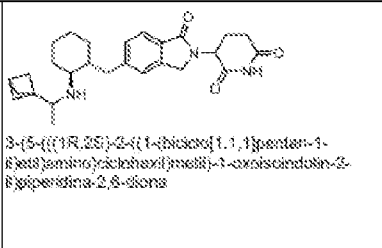
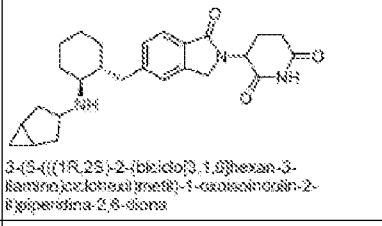
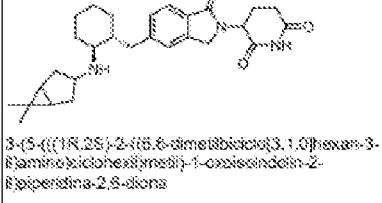
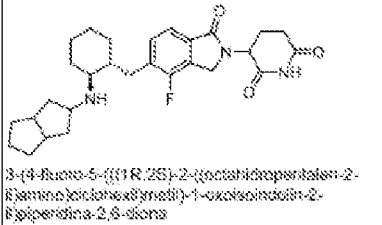
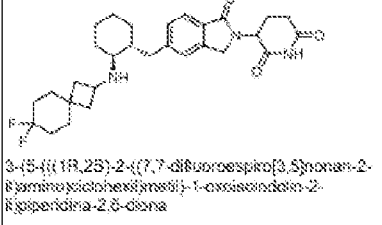
(continua)

5	127		436,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,36 - 4,08 (m, 3H), 3,51 - 3,36 (m, 1H), 3,14 - 2,97 (m, 1H), 2,91 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,38 (qd, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,32 - 2,11 (m, 2H), 2,00 - 1,95 (m, 2H), 1,65 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,56 - 1,45 (m, 2H), 1,42 - 1,28 (m, 1H), 1,25 - 1,11 (m, 1H), 1,08 - 0,84 (m, 6H).	3	1-fluoropropan-2-ona
10						
15	128		432,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,4, 3,1 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 17,3, 3,8 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 13,3, 3,7 Hz, 1H), 3,08 - 2,84 (m, 4H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,40 (qd, J = 13,7, 4,7 Hz, 2H), 2,03 (ddt, J = 20,1, 10,2, 5,1 Hz, 2H), 1,82 - 1,81 (m, 1H), 1,76 - 1,58 (m, 2H), 1,58 - 1,41 (m, 2H), 1,41 - 1,18 (m, 3H), 1,04 (q, J = 10,3 Hz, 3H), 0,62 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,50 - 0,50 (m, 2H).	3	Butanal
20						
25	129		426,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,34 - 4,40 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 17,3, 3,9 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 13,3, 3,8 Hz, 1H), 3,08 - 2,84 (m, 4H), 2,67 - 2,65 (m, 1H), 2,47 - 2,31 (m, 2H), 2,12 - 2,04 (m, 1H), 1,89 (dd, J = 9,2, 4,1 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,77 - 1,60 (m, 2H), 1,58 - 1,38 (m, 5H), 1,30 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,08 (q, J = 10,7 Hz, 2H), 0,91 (dd, J = 7,9, 7,2, 1,9 Hz, 6H).	3	3-metilbutanal
30						
35	130		434,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 - 7,26 (m, 2H), 6,38 - 6,62 (m, 1H), 6,10 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,11 - 2,97 (m, 1H), 2,91 (ddd, J = 18,1, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,48 - 2,12 (m, 3H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,77 - 0,78 (m, 12H).	3	1,1-difluoropropan-2-ona
40						
45	131		472,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,21 (m, 4H), 6,36 - 4,78 (m, 2H), 4,50 - 4,10 (m, 2H), 3,34 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,14 (ddd, J = 30,2, 9,7, 6,0 Hz, 1H), 2,08 - 2,80 (m, 2H), 2,70 - 2,56 (m, 1H), 2,45 - 2,31 (m, 1H), 2,31 - 2,09 (m, 1H), 2,08 - 1,83 (m, 1H), 1,54 (d, J = 15,8 Hz, 2H), 1,07 - 1,14 (m).	3	indan-1-ona
50						
55	132		450,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,63 (ddd, J = 9,1, 7,5, 4,6 Hz, 1H), 4,48 - 4,24 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,29 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,10 - 2,86 (m, 2H), 2,73 - 2,56 (m, 5H), 2,48 - 2,31 (m, 1H), 2,22 (q, J = 8,7 Hz, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,68 (dd, J = 12,5, 5,8 Hz, 3H), 1,50 - 1,29 (m, 3H), 1,18 - 0,97 (m, 2H).	3	Bico[3,2,0]heptan-3-ona

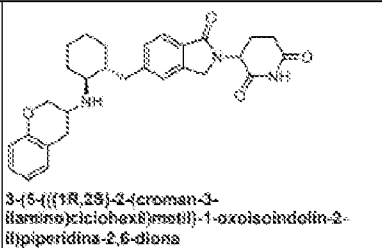
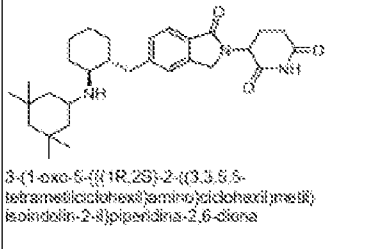
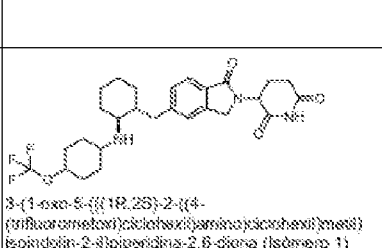
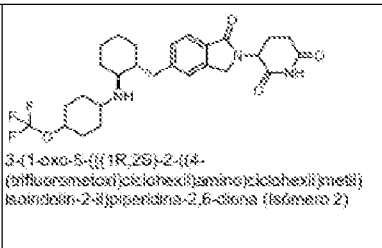
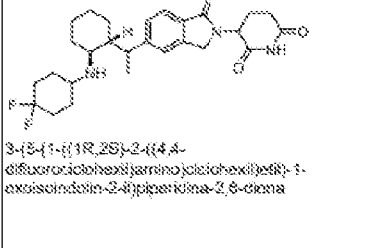
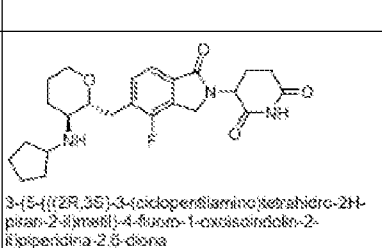
(continua)

<p>5 10</p>	 <p>4-((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxypiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)cyclohexyl)amino)-2,2-dimethylbutanitrilo</p>	<p>451,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,50 - 4,38 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 17,3, 3,9 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 13,4, 3,6 Hz, 1H), 3,20 - 3,00 (m, 2H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 16,3, 3,3 Hz, 1H), 2,40 (qd, J = 13,0, 4,3 Hz, 2H), 2,12 (d, J = 12,3, 3,9 Hz, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,69 (td, J = 12,3, 4,9 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,61 - 1,51 (m, 2H), 1,48 - 1,42 (m, 1H), 1,39 (d, J = 2,2 Hz, 6H), 1,32 - 1,20 (m, 2H), 1,04 (p, J = 11,8, 11,3 Hz, 2H).</p>	<p>3</p>	<p>2,2-dimetil-4-mo-butanitrilo</p>
<p>15 20</p>	 <p>3-((5-(((1R,2S)-2-((3-metoxi-3-metilbutil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)pirepidina-2,6-diona</p>	<p>456,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 17,4, 3,8 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 17,3, 4,3 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 13,3, 3,7 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,99 (d, J = 18,4 Hz, 3H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 2H), 2,39 - 1,98 (m, 2H), 1,92 - 1,65 (m, 4H), 1,60 (d, J = 15,8 Hz, 2H), 1,45 - 1,36 (m, 1H), 1,30 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,16 (s, 6H), 1,03 (p, J = 11,5 Hz, 2H).</p>	<p>3</p>	<p>3-metoxi-3-metil-butanal</p>
<p>25 30</p>	 <p>3-((5-(((1R,2S)-2-((4,4-difluorobutil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)pirepidina-2,6-diona</p>	<p>448,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,17 (t, J = 56,5, 4,1 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,5, 3,2 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 17,3, 4,1 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 13,5, 3,7 Hz, 1H), 3,12 (s, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,92 (ddd, J = 17,4, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,45 - 2,36 (m, 2H), 2,11 - 1,90 (m, 4H), 1,90 - 1,66 (m, 4H), 1,60 - 1,59 (m, 3H), 1,30 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,05 (p, J = 10,3 Hz, 2H).</p>	<p>3</p>	<p>4,4-difluorobutanal</p>
<p>35 40</p>	 <p>3-((5-(((1R,2S)-2-((1-(3,3-difluorociclobutil)etil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)pirepidina-2,6-diona (isomero 1)</p>	<p>474,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 7,8, 2,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,39 (ddd, J = 53,1, 17,3, 4,3 Hz, 2H), 3,55 (m, J = 6,3 Hz, 2H), 3,23 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,62 (ddd, J = 18,1, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 13,7, 8,3 Hz, 1H), 2,63 (t, J = 17,2 Hz, 3H), 2,47 - 2,29 (m, 3H), 2,10 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,78 (d, J = 53,2 Hz, 1H), 1,64 - 1,36 (m, 3H), 1,27 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,2 Hz, 2H).</p>	<p>3</p>	<p>1-(3,3-difluorociclobutil)etanona</p>
<p>45 50</p>	 <p>3-((5-(((1R,2S)-2-((1-(3,3-difluorociclobutil)etil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)pirepidina-2,6-diona (isomero 2)</p>	<p>474,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,39 (ddd, J = 53,7, 17,3, 4,7 Hz, 2H), 3,31 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,82 (ddd, J = 18,0, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,85 - 2,65 (m, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 2,47 - 2,31 (m, 3H), 2,12 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,64 (s, 1H), 1,74 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,61 - 1,45 (m, 2H), 1,45 - 1,29 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,10 - 0,95 (m, 2H).</p>	<p>3</p>	<p>1-(3,3-difluorociclobutil)etanona</p>

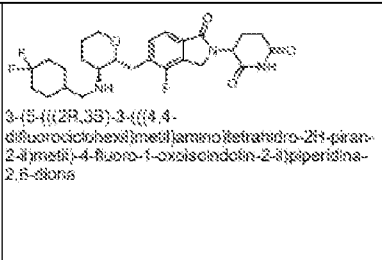
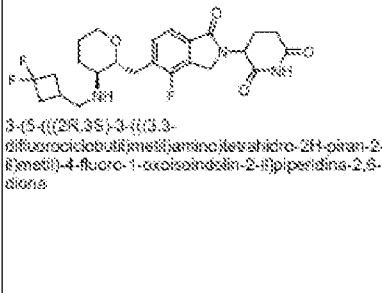
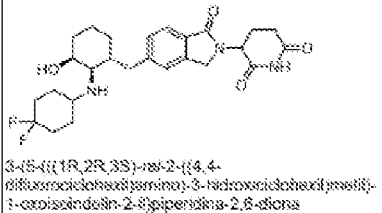
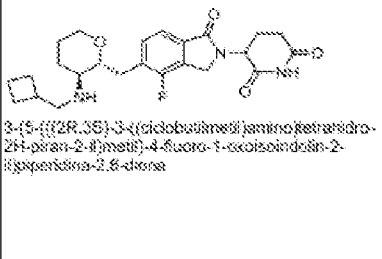
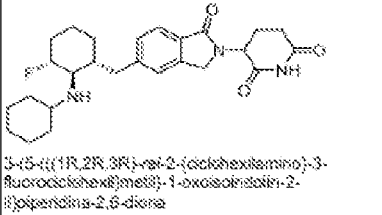
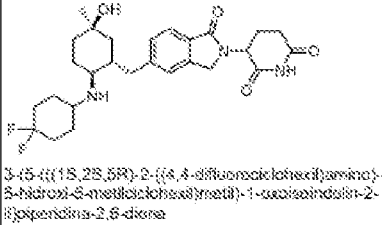
(continua)

5	138		480,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 7,8, 2,3 Hz, 1H), 7,49 (td, J = 4,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,27 (m, 2H), 3,50 (q, J = 6,5, 3,5 Hz, 1H), 3,40 (q, J = 5,9 Hz, 1H), 3,26 (td, J = 15,2, 13,2, 3,6 Hz, 1H), 2,99 - 2,84 (m, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,47 - 2,30 (m, 2H), 2,08 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H), 2,05 - 1,91 (m, 2H), 1,90 - 1,79 (m, 6H), 1,79 - 1,67 (m, 1H), 1,62 - 1,38 (m, 3H), 1,31 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,13 - 0,88 (m, 3H).	3	1-(1-bicyclo[1.1.1]pentanil)jetanona
10	139		464,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 69,6, 17,4, 3,9 Hz, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,15 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,01 - 2,78 (m, 2H), 2,75 - 2,52 (m, 2H), 2,42 (qt, J = 13,4, 7,2 Hz, 1H), 2,15 - 1,95 (m, 2H), 1,86 (s, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,60 - 1,23 (m, 6H), 1,06 (s, 2H), 0,87 (ddt, J = 9,3, 7,4, 3,3 Hz, 1H), 0,51 - 0,26 (m, 1H).	3	Bicyclo[3,1,0]hexan-3-ona
15	140		482,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 69,6, 17,4, 2,2 Hz, 2H), 3,21 - 3,06 (m, 1H), 3,06 - 2,82 (m, 2H), 2,72 - 2,58 (m, 2H), 2,41 (td, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,33 - 2,13 (m, 1H), 2,13 - 1,97 (m, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,70 (d, J = 21,8 Hz, 1H), 1,57 (dd, J = 28,6, 9,8 Hz, 2H), 1,31 (td, J = 51,4, 12,1 Hz, 2H), 1,12 (dd, J = 17,9, 2,3 Hz, 6H), 0,99 (s, 3H).	3	5,5-dimetilbicyclo[3,1,0]hexan-3-ona
20	141		482,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,55 (d, J = 32,9 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,28 (m, 2H), 3,55 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 18,0, 13,6, 5,3 Hz, 1H), 2,63 (t, J = 17,5 Hz, 2H), 2,46 - 2,36 (m, 2H), 2,27 (dd, J = 29,4, 17,2 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 1,96 - 1,83 (m, 2H), 1,63 - 1,29 (m, 6H), 1,29 - 0,96 (m, 3H).	3	1-4; octahidropentalen-2(1H)-ona
25	142		514,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,84 (td, J = 12,9, 6,5 Hz, 1H), 8,71 - 8,47 (m, 1H), 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (td, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 17,4, 3,4 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 13,4, 4,0 Hz, 1H), 2,97 (dq, J = 17,2, 8,7, 5,3 Hz, 2H), 2,61 (dt, J = 17,5, 3,2 Hz, 1H), 2,48 - 2,31 (m, 2H), 2,29 (t, J = 9,2, 4,8 Hz, 2H), 2,08 (dd, J = 12,3, 8,4 Hz, 1H), 2,00 (ddd, J = 13,0, 6,1, 3,1 Hz, 3H), 1,64 (ddt, J = 26,4, 13,1, 6,5 Hz, 6H), 1,67 (dt, J = 23,9, 6,3 Hz, 5H), 1,51 (tq, J = 11,8, 6,9, 5,2 Hz, 2H), 1,44 - 1,35 (m, 1H), 1,34 - 1,21 (m, 1H), 1,06 (sept, J = 6,8, 6,5 Hz, 2H).	3	7,7-difluoroespiro[3,5]nonan-2-ona

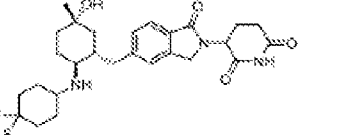
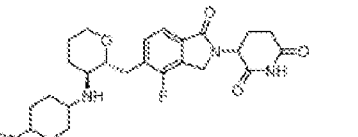
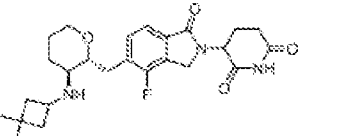
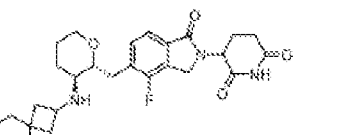
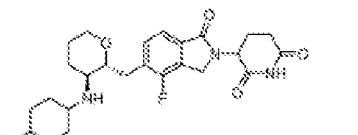
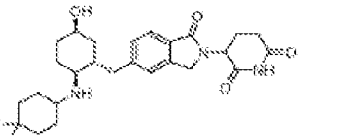
(continua)

5	143		488,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 6,56 (dd, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,32 (m, 3H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,31 - 3,16 (m, 3H), 3,03 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,00 - 2,85 (m, 1H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,45 - 2,31 (m, 1H), 2,15 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,06 - 1,87 (m, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,54 (s, 4H), 1,38 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,18 - 0,99 (m, 3H).	3	croman-3-ona
10						
15	144		494,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,47 - 3,34 (m, 1H), 3,25 (dd, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 18,0, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,48 - 2,33 (m, 2H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 1,99 (dd, J = 10,8, 5,6, 3,5, 2,9 Hz, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,78 - 1,60 (m, 2H), 1,60 - 1,48 (m, 2H), 1,50 - 1,34 (m, 2H), 1,34 (s, 2H), 1,17 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 1,08 (t, J = 9,9, 5,4 Hz, 2H), 1,05 - 0,93 (m, 6H), 0,88 - 0,89 (m, 6H).	3	3,3,5,5-tetrametilciclohexanona
20						
25	145		522,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,38 (m, 3H), 3,28 (d, J = 14,1 Hz, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,92 (dd, J = 18,0, 13,9, 6,8 Hz, 2H), 2,67 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,46 - 2,30 (m, 2H), 2,11 (t, J = 15,8 Hz, 4H), 2,04 - 1,93 (m, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,78 - 1,44 (m, 4H), 1,35 (dt, J = 21,7, 11,6 Hz, 1H), 1,18 - 0,90 (m, 2H).	3	4-(trifluorometil)ciclohexanona
30						
35	146		522,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,52 - 4,26 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,28 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,98 - 2,88 (m, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,67 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,47 - 2,27 (m, 2H), 2,25 - 2,08 (m, 1H), 1,99 (d, J = 10,0 Hz, 3H), 1,73 (t, J = 27,2, 12,8 Hz, 5H), 1,62 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 1,44 - 1,20 (m, 1H), 1,03 (s, 2H).	3	4-(trifluorometil)ciclohexanona
40						
45	147		488,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 5,11 (dd, J = 13,6, 4,0 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,92 (dd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,85 - 2,87 (m, 1H), 2,41 (dd, J = 13,5, 4,7 Hz, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 1H), 2,10 (qd, J = 8,7, 5,8, 5,9 Hz, 5H), 2,07 - 2,03 (m, 2H), 2,03 - 1,92 (m, 12H), 1,92 - 1,80 (m, 5H), 1,79 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,58 (dd, J = 13,2, 8,8 Hz, 3H), 1,37 (hept, J = 6,8, 6,5 Hz, 4H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,09 (s, 1H).	3	4,4-difluorociclohexanona
50						
55	148		444,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,16 (ddd, J = 13,5, 5,2, 2,2 Hz, 1H), 4,67 - 4,56 (m, 2H), 3,62 (t, J = 10,4, 8,1 Hz, 2H), 3,66 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 3,51 - 3,44 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 2,98 - 2,88 (m, 1H), 2,81 (ddd, J = 17,6, 4,8, 2,4 Hz, 1H), 2,68 - 2,48 (m, 1H), 2,44 - 2,35 (m, 1H), 2,24 - 2,14 (m, 3H), 2,04 (dq, J = 11,8, 7,9, 7,1 Hz, 3H), 1,93 - 1,79 (m, 7H), 1,72 (s, 5H).	3	3-(12) ciclopentanona
60						

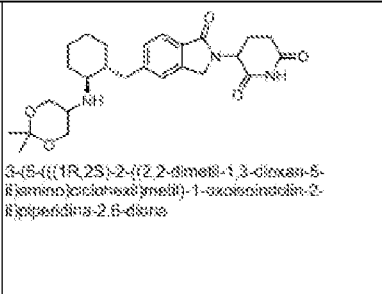
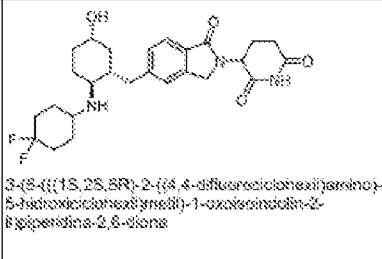
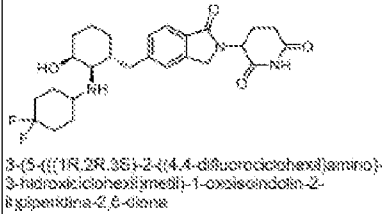
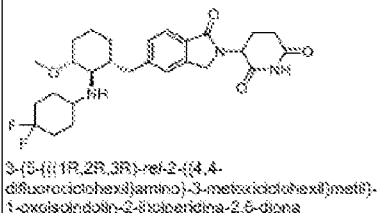
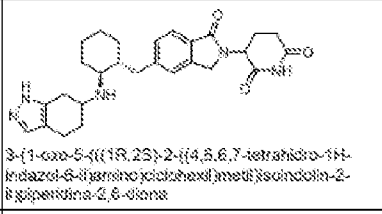
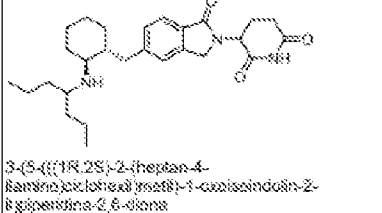
(continua)

5	149		508,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,83 – 8,68 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,6, 6,1 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,45 – 4,27 (m, 1H), 3,79 (ddd, J = 17,2, 11,6, 7,7, 3,4 Hz, 2H), 3,33 – 3,20 (m, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,98 (dq, J = 8,5, 5,2 Hz, 3H), 2,85 – 2,88 (m, 1H), 2,61 (dt, J = 17,5, 3,1 Hz, 1H), 2,43 (dt, J = 13,3, 6,3 Hz, 1H), 2,27 – 2,16 (m, 1H), 2,12 – 1,98 (m, 3H), 1,88 – 1,80 (m, 4H), 1,60 – 1,65 (m, 3H), 1,62 – 1,50 (m, 1H), 1,29 (dq, J = 21,5, 11,8, 10,3 Hz, 2H).	3	1-12; 4,4-difluorociclohexanocarbaldehido
10	150		480,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,89 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 17,4, 5,8 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 18,4, 17,3, 9,3 Hz, 2H), 3,85 – 3,74 (m, 2H), 3,44 – 3,39 (m, 1H), 3,32 – 3,12 (m, 3H), 3,05 – 2,86 (m, 2H), 2,85 – 2,67 (m, 3H), 2,65 – 2,56 (m, 2H), 2,54 (d, J = 6,0, 3,3 Hz, 1H), 2,48 – 2,40 (m, 2H), 2,39 – 2,28 (m, 1H), 2,22 (ddd, J = 13,6, 10,0, 6,3 Hz, 2H), 2,01 (ddd, J = 10,5, 5,5, 3,2, 2,8 Hz, 1H), 1,71 (m, J = 13,3, 9,3, 8,5, 3,9 Hz, 2H), 1,58 (ddd, J = 14,8, 9,3, 4,9 Hz, 1H).	3	1-12; 4,4-difluorociclobutanocarbaldehido
15	151		480,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,38 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,25 – 3,05 (m, 3H), 2,93 (ddd, J = 17,3, 13,6, 8,4 Hz, 1H), 2,73 – 2,52 (m, 1H), 2,57 (ddd, J = 27,1, 13,5, 3,7 Hz, 2H), 2,24 – 1,82 (m, 8H), 1,62 – 1,28 (m, 6H), 1,16 – 0,85 (m, 1H).	3	1-18; 4,4-difluorociclohexanona
20	152		444,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 17,4, 5,4 Hz, 1H), 4,43 – 4,33 (m, 1H), 3,78 (ddd, J = 14,8, 7,5, 3,5 Hz, 2H), 3,25 (dt, J = 14,8, 3,2 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 5,7, 4,6 Hz, 3H), 3,01 – 2,85 (m, 2H), 2,64 (ddd, J = 17,7, 15,0, 5,7 Hz, 2H), 2,40 (dd, J = 28,5, 14,5, 14,0, 8,0 Hz, 1H), 2,20 (dt, J = 12,7, 4,4 Hz, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 2H), 2,01 (ddd, J = 10,7, 8,3, 2,4, 2,0 Hz, 1H), 1,95 – 1,75 (m, 4H), 1,75 – 1,62 (m, 2H), 1,51 – 1,45 (m, 1H).	3	1-12; ciclobutanocarbaldehido
25	153		456,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 7,39 (dt, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 5,21 – 5,00 (m, 1H), 4,66 (dd, J = 17,3, 4,6 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 17,3, 4,6 Hz, 1H), 3,24 – 2,98 (m, 2H), 2,92 (ddd, J = 17,8, 13,4, 5,3 Hz, 1H), 2,63 (td, J = 17,2, 3,0 Hz, 1H), 2,41 – 2,33 (m, 1H), 2,17 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,07 – 1,74 (m, 7H), 1,74 – 0,95 (m, 12H).	3	1-19; Ciclohexanona
30	154		504,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,00 (s, 1H), 8,64 – 8,51 (m, 1H), 8,15 – 8,02 (m, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,54 – 3,42 (m, 1H), 3,32 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,11 – 2,90 (m, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,40 (dd, J = 13,2, 4,4 Hz, 1H), 2,32 – 2,07 (m, 7H), 2,09 – 1,47 (m, 6H), 1,42 – 1,31 (m, 2H), 1,10 – 0,87 (m, 4H).	3	1-25; 4,4-difluorociclohexanona

(continua)

<p>5 10</p>	 <p>3-(5-((1S,2S,5S)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-5-hidroxi-5-metilciclohexil)metil)-1-oxoindolín-2-í]piperidina-2,6-diona</p>	<p>504,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 5,17 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,53 - 3,44 (m, 1H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), oscurecido por el picos de solvente residual, 3,25 - 3,18 (m, 1H), 2,92 (ddd, J = 18,4, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,79 (ddd, J = 17,6, 4,7, 2,4 Hz, 1H), 2,69 (dd, J = 13,2, 10,3 Hz, 1H), 2,49 (qd, J = 13,3, 4,7 Hz, 1H), 2,31 - 2,13 (m, 2H), 2,13 - 1,49 (m, 10H), 1,40 - 1,27 (m, 1H), 1,14 (s, 3H).</p>	<p>3</p>	<p>1-26; 4,4-difluorociclohexanona</p>
<p>15 20</p>	 <p>3-(4-fluoro-5-((2R,3S)-3-(4-metilciclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-í]metil)-1-oxoindolín-2-í]piperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	<p>488,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,62 - 4,27 (m, 2H), 3,81 - 3,70 (m, 1H), 3,43 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,35 - 3,24 (m, 1H), 3,04 - 2,83 (m, 2H), 2,81 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 1,90 - 1,68 (m, 3H), 1,81 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 13,5 Hz, 2H), 1,23 (s, 3H).</p>	<p>3</p>	<p>1-12; 4-metilciclohexanona</p>
<p>25 30</p>	 <p>3-(4-fluoro-1-oxo-5-((2R,3S)-3-(espiro[3,3]heptan-2-í]amino)tetrahidro-2H-piran-2-í]metil)iscolindolín-2-í]piperidina-2,6-diona</p>	<p>479,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,99 (dd, J = 13,5, 5,8 Hz, 1H), 8,79 - 8,63 (m, 1H), 7,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 17,4, 3,5 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 17,4, 1,9 Hz, 1H), 3,85 - 3,70 (m, 2H), 3,25 (ddd, J = 14,0, 11,5, 5,9 Hz, 2H), 3,05 (s, 1H), 3,04 - 2,85 (m, 2H), 2,61 (dd, J = 17,4, 3,0 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 2,40 - 2,22 (m, 3H), 2,17 (dd, J = 12,1, 8,7 Hz, 2H), 2,03 (q, J = 6,5, 5,7 Hz, 3H), 1,94 (dd, J = 6,6, 8,3 Hz, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 2H), 1,69 (dd, J = 8,8, 8,0, 4,2 Hz, 1H), 1,65 - 1,45 (m, 2H).</p>	<p>3</p>	<p>1-12; espiro[3,3]heptan-2-ona</p>
<p>35 40</p>	 <p>3-(4-fluoro-1-oxo-5-((2R,3S)-3-(espiro[3,5]nonan-2-í]amino)tetrahidro-2H-piran-2-í]metil)iscolindolín-2-í]piperidina-2,6-diona</p>	<p>498,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 9,04 (dd, J = 12,7, 6,5 Hz, 1H), 8,77 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 17,4, 3,2 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,98 - 3,71 (m, 3H), 3,25 (ddd, J = 14,2, 11,6, 5,9 Hz, 2H), 3,14 - 3,06 (m, 1H), 3,05 - 2,86 (m, 2H), 2,81 (dd, J = 17,6, 3,2 Hz, 1H), 2,43 (m, J = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 2,13 (ddd, J = 20,5, 6,8, 8,3, 3,8 Hz, 3H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,89 (dd, J = 12,1, 8,5 Hz, 1H), 1,88 (ddp, J = 18,2, 13,6, 5,3, 4,5 Hz, 2H), 1,46 (qd, J = 18,0, 15,6, 9,6 Hz, 7H), 1,32 (bs, 4H).</p>	<p>3</p>	<p>1-12; espiro[3,5]nonan-2-ona</p>
<p>45 50</p>	 <p>3-(4-fluoro-5-((2R,3S)-3-(4-metilciclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-í]metil)-1-oxoindolín-2-í]piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>488,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,62 - 4,26 (m, 2H), 3,81 - 3,66 (m, 4H), 3,18 - 3,05 (m, 1H), 3,05 - 2,95 (m, 1H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,87 - 2,56 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,42 (dd, J = 13,3, 4,5 Hz, 1H), 2,17 - 1,92 (m, 3H), 1,81 - 1,32 (m, 5H), 1,30 - 1,09 (m, 3H), 1,23 (s, 3H).</p>	<p>3</p>	<p>1-12; 4-metilciclohexanona</p>
<p>55 60</p>	 <p>3-(5-((1S,2S,5S)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-5-hidroxi-5-metilciclohexil)metil)-1-oxoindolín-2-í]piperidina-2,6-diona</p>	<p>490,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,99 (s, 1H), 8,57 - 8,47 (m, 1H), 8,17 - 8,07 (m, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,3, 6,9 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 17,3, 5,0 Hz, 1H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,50 - 3,40 (m, 1H), 3,26 (dd, J = 13,3, 3,7 Hz, 1H), 3,16 - 3,05 (m, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,40 (qd, J = 13,0, 4,3 Hz, 2H), 2,27 - 1,83 (m, 10H), 1,83 - 1,70 (m, 2H), 1,70 - 1,57 (m, 2H), 1,57 - 1,43 (m, 2H), 1,26 - 1,15 (m, 1H).</p>	<p>3</p>	<p>1-31; 4,4-difluorociclohexanona</p>

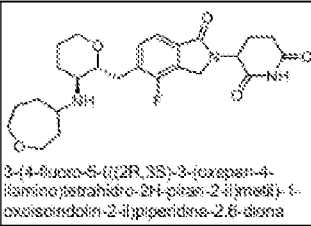
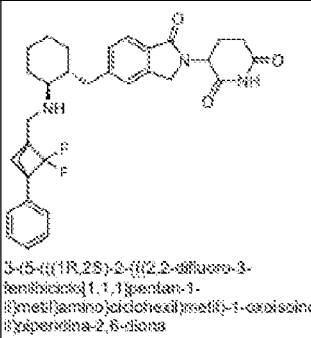
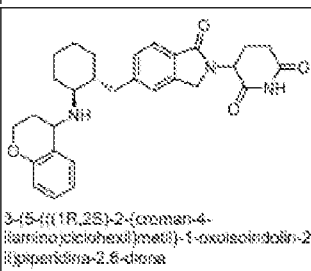
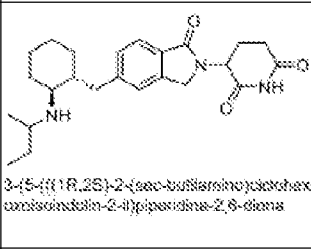
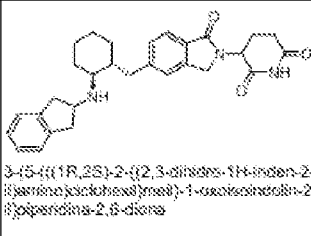
(continua)

5	161		470,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 6,1 Hz, 1H), 4,46 – 4,26 (m, 2H), 4,17 (ddd, J = 13,3, 10,3, 3,1 Hz, 2H), 4,05 – 3,89 (m, 4H), 3,78 – 3,67 (m, 2H), 3,54 – 3,38 (m, 1H), 3,35 – 3,25 (m, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,72 – 2,56 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,48 – 2,29 (m, 1H), 2,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,03 – 1,86 (m, 1H), 1,91 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,40 (d, J = 8,7 Hz, 6H), 1,34 (s, 3H), 1,05 (s, J = 11,9, 11,6 Hz, 2H).	3	2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona
10						
15	162		480,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 8,68 – 8,57 (m, 1H), 8,22 – 8,11 (m, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (s, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 17,4, 4,0 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,4, 2,5 Hz, 1H), 3,50 – 3,38 (m, 1H), 3,36 – 3,21 (m, 2H), 3,13 – 3,02 (m, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,68 – 2,55 (m, 1H), 2,46 – 2,30 (m, 2H), 2,23 – 1,73 (m, 1H), 1,71 – 1,59 (m, 1H), 1,59 – 1,49 (m, 1H), 1,48 – 1,35 (m, 1H), 1,29 – 1,17 (m, 1H), 1,01 – 0,90 (m, 1H).	3	1-30; 4,4-difluorociclohexanona
20						
25	163		480,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (s, J = 7,8 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 6,1 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,26 – 3,09 (m, 2H), 3,02 – 2,88 (m, 1H), 2,73 – 2,56 (m, 1H), 2,48 – 2,29 (m, 2H), 2,29 – 1,62 (m, 1H), 1,62 – 1,24 (m, 5H), 1,03 (dd, J = 18,9, 7,4 Hz, 1H).	3	1-32; 4,4-difluorociclohexanona
30						
35	164		504,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,00 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (s, J = 9,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 5,20 – 4,97 (m, 1H), 4,46 (dd, J = 17,4, 2,8 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 17,4, 2,1 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,38 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,11 – 2,82 (m, 2H), 2,79 – 2,57 (m, 1H), 2,48 – 2,31 (m, 2H), 2,31 – 1,51 (m, 8H), 1,40 – 1,23 (m, 1H), 1,04 (dd, J = 24,0, 11,1 Hz, 3H).	3	1-34; 4,4-difluorociclohexanona
40	165		475,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13,99 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 5,12 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,91 – 4,27 (m, 2H), 3,36 – 3,11 (m, 2H), 2,92 (ddd, J = 18,1, 13,7, 5,4 Hz, 1H), 2,85 – 2,56 (m, 4H), 2,48 – 2,32 (m, 2H), 2,32 – 2,07 (m, 3H), 2,06 – 1,86 (m, 1H), 1,89 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 1,62 – 1,28 (m, 5H), 1,07 (s, 3H).	3	1,4,5,7-tetraidro-6H-indazol-6-ona
45						
50	166		454,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13,99 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,39 (d, J = 32,7 Hz, 2H), 8,85 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,63 – 4,16 (m, 2H), 3,37 (s, 4H), 3,49 (s, J = 6,3, 4,8 Hz, 1H), 3,42 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 2,92 (ddd, J = 18,2, 13,8, 5,5 Hz, 1H), 2,74 – 2,58 (m, 1H), 2,39 (qd, J = 14,6, 13,9, 5,1 Hz, 1H), 2,07 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 2,04 – 1,81 (m, 1H), 1,73 (d, J = 14,2 Hz, 3H), 1,09 (ddd, J = 17,5, 9,3, 4,7, 3,8 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 12,9 Hz, 16H).	3	heptan-4-ona
55						

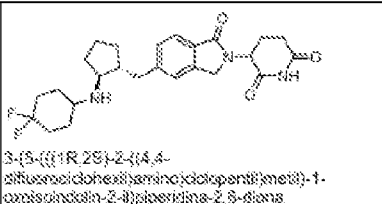
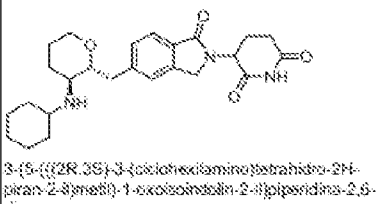
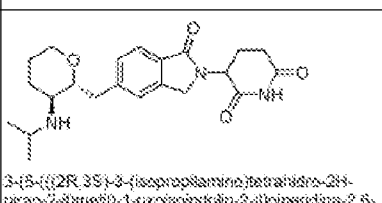
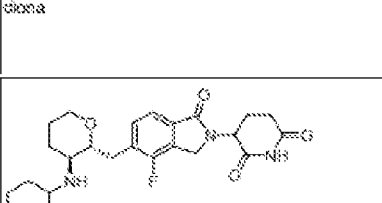
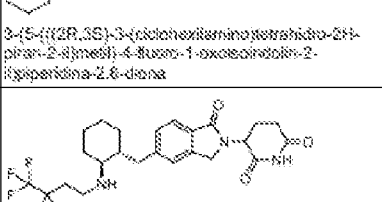
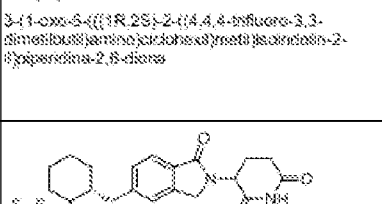
(continua)

5	167		486,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 – 7,26 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 13,2, 6,1 Hz, 1H), 4,52 – 4,18 (m, 2H), 3,69 (q, J = 6,1 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,06 (s, 2H), 2,99 – 2,82 (m, 1H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 2,38 (q, J = 15,7, 14,3 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,60 (s, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,60 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 1,37 (dt, J = 18,2, 10,4 Hz, 1H), 1,22 (q, J = 12,2 Hz, 2H), 1,06 (d, J = 6,1 Hz, 3H).	3	4-isopropoxyciclohexanona
10	168		486,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,64 – 7,61 (m, 1H), 7,61 – 7,18 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 13,3, 6,1 Hz, 1H), 4,52 – 4,19 (m, 2H), 3,83 – 3,48 (m, 2H), 3,27 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,91 (dd, J = 23,0, 14,7, 7,4 Hz, 1H), 2,74 – 2,57 (m, 1H), 2,43 – 2,30 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 2,05 – 1,62 (m, 1H), 1,91 – 1,67 (m, 4H), 1,58 – 1,33 (m, 4H), 1,09 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,04-1,07 (m, 1H).	3	4-isopropoxyciclohexanona
15	169		482,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,71 – 8,60 (m, 1H), 8,29 – 8,18 (m, 1H), 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,16 – 5,07 (m, 1H), 4,99 – 4,71 (m, 1H), 4,98 (dd, J = 17,4, 8,1 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,56 – 3,43 (m, 1H), 3,32 (dd, J = 13,7, 3,4 Hz, 1H), 3,28 – 3,18 (m, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,9, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,46 – 2,36 (m, 3H), 2,38 – 2,25 (m, 1H), 2,23 – 1,47 (m, 13H), 1,48 – 1,26 (m, 1H).	3	1-3',4,4-difluorociclohexanona
20	170		374,1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,05 (s, 1H), 7,91 – 7,61 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,19 – 5,02 (m, 1H), 4,47 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 30,0 Hz, 2H), 3,20 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 2,93 (ddd, J = 17,9, 13,5, 5,6 Hz, 1H), 2,74 – 2,54 (m, 1H), 2,48 – 2,28 (m, 2H), 2,28 – 1,91 (m, 8H), 1,91 – 0,87 (m, 12H).	3	1-39; Ciclohexanona
25	171		480,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 6,1 Hz, 1H), 4,50 – 4,23 (m, 3H), 3,26 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 18,0, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,46 – 2,29 (m, 3H), 2,21 – 1,90 (m, 8H), 1,76 (d, J = 32,4 Hz, 2H), 1,49 (dd, J = 14,5, 11,3 Hz, 2H), 1,37 (dd, J = 24,6, 11,4 Hz, 1H), 1,05 (q, J = 6,8 Hz, 3H).	3	1-oxoaspir[3,5]nonan-7-ona
30	172		480,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,32 (d, J = 63,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 7,7, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 6,1 Hz, 1H), 4,51 – 4,23 (m, 4H), 3,49 – 3,41 (m, 1H), 3,26 (d, J = 17,6 Hz, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 18,1, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,76 – 2,54 (m, 1H), 2,47 – 2,24 (m, 2H), 2,19 – 2,02 (m, 3H), 2,02 – 1,76 (m, 1H), 1,70 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 1,64 – 1,42 (m, 1H), 1,06 (t, J = 7,6 Hz, 3H).	3	1-oxoaspir[3,5]nonan-7-ona

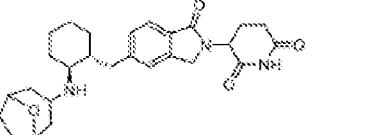
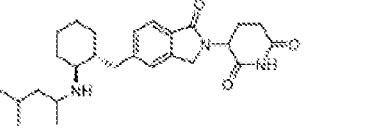
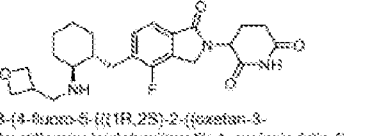
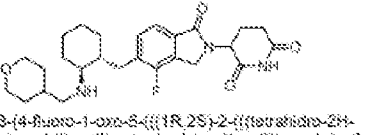
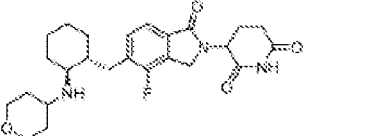
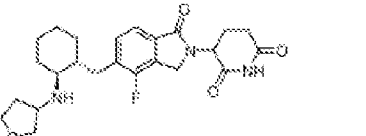
(continua)

5	173		474,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 7,7, 5,3, 3,1 Hz, 1H), 5,11 (qd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,59 – 4,34 (m, 2H), 3,82 – 3,65 (m, 2H), 3,62 – 3,52 (m, 2H), 3,30 – 3,15 (m, 3H), 2,96 (ddd, J = 31,4, 18,2, 13,1, 6,4 Hz, 3H), 2,70 – 2,86 (m, 2H), 2,47 – 2,32 (m, 1H), 2,28 – 2,06 (m, 3H), 2,07 – 1,95 (m, 1H), 1,91 – 1,50 (m, 8H).	3	1-42; Oxepan-4-ona
10	174		548,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,48 – 7,35 (m, 4H), 7,30 (qd, J = 7,8, 1,4 Hz, 2H), 5,12 (qd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,56 – 4,27 (m, 2H), 3,21 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,5, 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,85 (d, J = 17,3 Hz, 2H), 2,47 – 2,30 (m, 3H), 2,10 (dd, J = 17,4, 4,5 Hz, 3H), 1,95 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,51 (dd, J = 23,2, 12,7 Hz, 3H), 1,41 – 1,19 (m, 1H), 1,08 (s, 2H).	9	1-(bromometil)-2,2-difluoro-3-fenilbicio[1,1,1]pentano
15	175		488,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 – 7,25 (m, 3H), 7,02 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 5,11 (qd, J = 13,2, 5,2 Hz, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,49 – 4,23 (m, 4H), 3,37 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 2,92 (t, J = 13,5 Hz, 2H), 2,77 – 2,54 (m, 2H), 2,48 – 2,28 (m, 2H), 2,05 – 1,84 (m, 1H), 1,58 (d, J = 11,9 Hz, 4H), 1,06 (s, 3H).	10	croman-4-ona
20	176		412,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 8,23 (d, J = 60,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,4, 2,7 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 17,4, 2,9 Hz, 1H), 3,33 – 3,22 (m, 3H), 3,05 (s, 1H), 2,88 – 2,85 (m, 1H), 2,65 – 2,66 (m, 1H), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 2,14 – 1,96 (m, 2H), 1,89 – 1,69 (m, 3H), 1,63 – 1,32 (m, 4H), 1,27 (dd, J = 15,6, 8,4 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 0,99 – 0,89 (m, 3H).	10	butan-2-ona
25	177		472,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 – 7,18 (m, 4H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,4, 2,4 Hz, 1H), 4,37 – 4,27 (m, 1H), 3,43 – 3,24 (m, 3H), 3,23 – 3,06 (m, 3H), 2,99 – 2,85 (m, 1H), 2,60 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,47 – 2,32 (m, 1H), 2,23 – 2,15 (m, 1H), 2,04 – 1,96 (m, 1H), 1,93 – 1,88 (m, 1H), 1,74 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,62 – 1,30 (m, 5H), 1,13 – 1,04 (m, 2H).	10	indan-2-ona
30						
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						

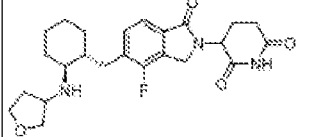
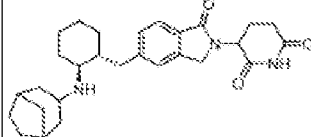
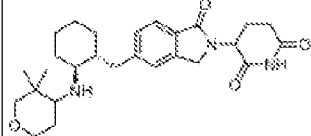
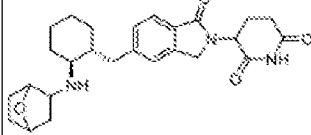
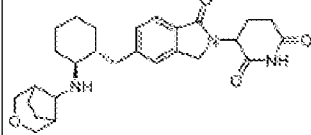
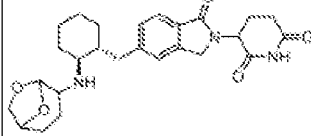
(continua)

5	178		460,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 17,3, 3,0 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 17,3, 4,4 Hz, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,14 - 3,03 (m, 1H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,48 - 2,32 (m, 1H), 2,30 - 1,76 (m, 7H), 1,71 - 1,50 (m, 6H), 1,34 (d, J = 5,2 Hz, 2H).	10	1-40; 4,4-difluorociclohexanona
10	179		446,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 5,17 (dd, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,54 - 4,42 (m, 2H), 3,92 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 9,6, 6,1, 3,0 Hz, 1H), 3,66 - 3,58 (m, 1H), 3,10 - 3,02 (m, 1H), 2,96 - 2,88 (m, 1H), 2,80 (ddd, J = 17,6, 4,7, 2,4 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 13,2, 4,6 Hz, 1H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,25 - 2,04 (m, 3H), 1,96 - 1,61 (m, 8H), 1,55 - 1,19 (m, 7H).	11	1-11; Ciclohexanona
15	180		400,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,17 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 4,56 - 4,45 (m, 2H), 4,18 (ddd, J = 12,2, 9,0, 3,7 Hz, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 1H), 3,80 - 3,74 (m, 1H), 3,73 - 3,69 (m, 2H), 3,56 - 3,54 (m, 2H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,25 (dd, J = 13,0, 11,8, 4,5 Hz, 2H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,80 (ddd, J = 17,6, 4,7, 2,4 Hz, 1H), 2,51 (qd, J = 13,2, 4,6 Hz, 1H), 2,38 (s, J = 6,3, 5,1 Hz, 1H), 2,25 (ddd, J = 10,8, 5,4, 2,7 Hz, 1H), 1,88 - 1,68 (m, 3H), 1,38 (dd, J = 14,7, 6,5 Hz, 6H).	11	1-11; acetona
20	181		458,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,61 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 5,17 (ddd, J = 13,4, 5,2, 1,6 Hz, 1H), 4,65 - 4,46 (m, 2H), 3,83 - 3,81 (m, 2H), 3,42 (ddd, J = 13,6, 6,1, 3,2 Hz, 1H), 3,27 (s, 1H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,81 (ddd, J = 17,6, 4,6, 2,4 Hz, 1H), 2,53 (qd, J = 13,2, 4,7 Hz, 1H), 2,37 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 2,24 - 2,05 (m, 3H), 1,98 - 1,71 (m, 6H), 1,55 - 1,19 (m, 5H).	11	1-12; Ciclohexanona
25	182		494,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 17,4, 4,0 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 17,3, 4,3 Hz, 1H), 3,28 - 3,20 (m, 1H), 3,16 - 3,01 (m, 4H), 2,99 - 2,88 (m, 1H), 2,80 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,47 - 2,32 (m, 2H), 2,14 - 2,06 (m, 1H), 2,04 - 1,88 (m, 2H), 1,66 - 1,57 (m, 2H), 1,58 - 1,37 (m, 3H), 1,34 - 1,24 (m, 1H), 1,15 (d, J = 3,0 Hz, 6H), 1,10 - 0,98 (m, 2H).	12	4-cis-5-1,1,1-tetrafluoro-2,2-dimetilbutano
30	183		474,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,3, 4,5 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,3, 4,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,70 - 3,58 (m, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 1H), 3,14 - 3,06 (m, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 17,4, 3,3 Hz, 1H), 2,46 - 2,28 (m, 2H), 2,21 (s, 1H), 2,11 (dd, J = 12,7, 3,9 Hz, 1H), 2,05 - 1,85 (m, 2H), 1,84 - 1,63 (m, 2H), 1,63 - 1,38 (m, 2H), 1,37 - 1,18 (m, 2H), 1,13 - 0,91 (m, 2H).	15	2,2-difluorociclohexanona
35						
40						
45						
50						
55						

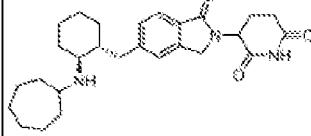
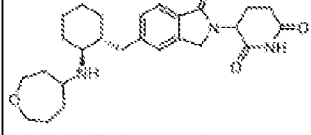
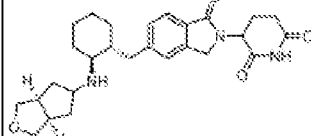
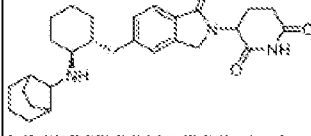
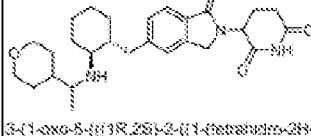
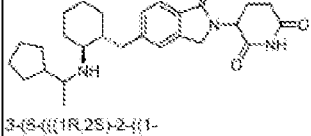
(continua)

<p>5 10</p>	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((8-oxabicyclo[3.2.1]heptan-3-ylamino)cyclohexyl)methyl)-1-oxoisindolin-2-yl) Piperidina-2,6-diona</p>	<p>466,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,96 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,50 - 4,37 (m, 3H), 4,32 (dd, J = 17,4, 2,0 Hz, 1H), 3,32 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 13,2, 3,5 Hz, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 1H), 2,47-2,31 (m, 2H), 2,11 - 1,84 (m, 4H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,81 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,59 (t, J = 6,6 Hz, 4H), 1,55 - 1,28 (m, 6H), 1,09 - 0,87 (m, 2H).</p>	<p>15</p>	<p>8-oxabicyclo[3.2.1]heptan-3-ona</p>
<p>15 20</p>	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((4-metilpentan-2-ylamino)cyclohexyl)methyl)-1-oxoisindolin-2-yl) Piperidina-2,6-diona</p>	<p>440,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,96 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (dt, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,4, 2,0 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,4, 2,0 Hz, 1H), 3,29 (ddd, J = 28,3, 13,6, 13,1, 5,1 Hz, 2H), 3,04 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,61 (dt, J = 15,3, 2,6 Hz, 1H), 2,47 - 2,30 (m, 2H), 2,19 - 1,94 (m, 2H), 1,85 (s, 1H), 1,79 (d, J = 13,4, 6,6 Hz, 2H), 1,60 - 1,32 (m, 8H), 1,30 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,19 - 0,97 (m, 2H), 0,86 - 0,82 (m, 6H).</p>	<p>15</p>	<p>4-metilpentan-2-ona</p>
<p>25 30</p>	 <p>3-(4-fluoro-5-(((1R,2S)-2-((acetan-3-ilmetil)amino)ciclohexil)methyl)-1-oxoisindolin-2-yl) Piperidina-2,6-diona</p>	<p>444,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 1H), 7,54 - 7,35 (m, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,38 - 4,50 (m, 1H), 4,19 - 4,01 (m, 3H), 3,84 - 3,58 (m, 3H), 3,50 - 3,39 (m, 1H), 3,36 (d, J = 9,5, 8,5, 5,8 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 30,2, 10,7 Hz, 2H), 2,52 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,8 Hz, 1H), 2,66 - 2,54 (m, 2H), 2,42 (d, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,14 - 1,98 (m, 1H), 1,90 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,82 - 1,39 (m, 3H), 1,39 - 1,24 (m, 1H), 1,35 (dd, J = 14,0, 5,5 Hz, 2H).</p>	<p>15</p>	<p>1-4; acetano-3-carbatolesido</p>
<p>35 40</p>	 <p>3-(4-fluoro-1-oxo-5-(((1R,2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-ylmetil)amino)ciclohexil)methyl)-1-oxoisindolin-2-yl) Piperidina-2,6-diona</p>	<p>472,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 17,4, 4,0 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 17,4, 5,5 Hz, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 2H), 3,30 (t, J = 11,7, 2,7 Hz, 2H), 3,21 - 3,12 (m, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,66 - 2,85 (m, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,68 - 2,51 (m, 2H), 2,43 (dd, J = 13,1, 4,4 Hz, 1H), 2,10 - 1,88 (m, 3H), 1,80 - 1,63 (m, 3H), 1,58-1,40 (m, 3H), 1,38-1,19 (m, 3H), 1,08 (q, J = 10,6, 9,6 Hz, 2H).</p>	<p>15</p>	<p>1-4; Tetrahidropiran-4-carbatolesido</p>
<p>45 50</p>	 <p>3-(4-fluoro-1-oxo-5-(((1R,2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-ylmetil)amino)ciclohexil)methyl)-1-oxoisindolin-2-yl) Piperidina-2,6-diona</p>	<p>458,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 17,4, 4,0 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 17,4, 5,5 Hz, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 2H), 3,53 (s, 1H), 3,36 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 3,27 - 3,14 (m, 2H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,88 - 2,52 (m, 2H), 2,42 (t, J = 13,2, 6,5 Hz, 1H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 2,01 (ddd, J = 12,6, 5,1, 2,2 Hz, 2H), 1,90 (s, 2H), 1,83 - 1,68 (m, 2H), 1,67 - 1,53 (m, 1H), 1,49 (d, J = 23,4, 8,6 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,14 - 1,00 (m, 2H).</p>	<p>15</p>	<p>1-4; tetrahidropiran-4-ona</p>
<p>55 60</p>	 <p>3-(4-fluoro-1-oxo-5-(((1R,2S)-2-((tetrahidrofurano-3-ylamino)ciclohexil)methyl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona (isomero 1)</p>	<p>444,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,61 (d, J = 31,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 44,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 17,4, 4,4 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 17,4, 4,2 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,94 (ddd, J = 8,5, 8,7, 4,3, 1,7 Hz, 1H), 3,91 - 3,82 (m, 2H), 3,67 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 3,27 - 3,01 (m, 2H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,71 - 2,55 (m, 2H), 2,41 (dd, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,38 - 2,22 (m, 1H), 2,18 - 1,83 (m, 3H), 1,86 (s, 1H), 1,80 - 1,40 (m, 3H), 1,33 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,10 (q, J = 9,5 Hz, 2H).</p>	<p>15</p>	<p>1-4; Tetrahidrofurano-3-ona</p>

(continua)

5	 <p data-bbox="231 510 614 627">3-(4-fluoro-1-oxo-5-((1R,2S)-2-((tetrahydrofuran-3-β-amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-β) piperidina-2,6-diona (isomero 2)</p>	444,3	<p data-bbox="702 358 1029 627"><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,81 (d, J = 31,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 44,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,56 (qd, J = 17,4, 4,4 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 17,4, 4,2 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,94 (m, J = 8,5, 8,7, 4,3, 1,7 Hz, 1H), 3,91 - 3,62 (m, 2H), 3,67 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 3,27 - 3,01 (m, 2H), 2,82 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,71 - 2,55 (m, 2H), 2,41 (qd, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,18 - 1,83 (m, 3H), 1,86 (s, 1H), 1,60 - 1,40 (m, 3H), 1,33 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,10 (q, J = 9,8 Hz, 2H).</p>	15	1-4; Tetrahydrofuran-3-ona
15	 <p data-bbox="231 790 614 851">3-(5-((1R,2S)-2-(bicciclo[3,2,1]octan-3-β-amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-β) piperidina-2,6-diona</p>	464,3	<p data-bbox="702 638 1029 851"><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,98 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 17,4, 2,1 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,4, 2,2 Hz, 1H), 3,46 - 3,08 (m, 4H), 3,08 - 2,82 (m, 2H), 2,82 - 2,58 (m, 1H), 2,45 - 2,18 (m, 5H), 2,18 - 1,69 (m, 2H), 1,69 - 1,13 (m, 10H), 1,00 (d, J = 12,4 Hz, 4H).</p>	15	bicciclo[3,2,1]octan-3-ona
20	 <p data-bbox="231 1014 614 1075">3-(5-((1R,2S)-2-(3,3-dimetiltetraidro-2H-piran-4-β-amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-β) piperidina-2,6-diona</p>	468,4	<p data-bbox="702 862 1029 1075"><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (ddd, J = 13,3, 5,1, 1,5 Hz, 1H), 4,58 - 4,24 (m, 2H), 4,04 - 3,83 (m, 1H), 3,65-3,29 (m, 3H), 3,13 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,1, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 2H), 2,19 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,06 - 1,81 (m, 4H), 1,78 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 14,6 Hz, 3H), 1,25 (q, J = 12,0 Hz, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).</p>	15	3,3-dimetiltetrahidropiran-4-ona
35	 <p data-bbox="231 1283 614 1344">3-(5-((1R,2S)-2-(7-oxatciclo[2,2,1]heptan-2-β-amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-β) piperidina-2,6-diona</p>	452,3	<p data-bbox="702 1131 1029 1344"><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,09 - 8,07 (m, 2H), 7,69 (qd, J = 7,8, 3,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 12,2, 7,8, 1,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,78 - 4,52 (m, 2H), 4,49 - 4,25 (m, 2H), 3,70 - 3,58 (m, 1H), 3,38 - 3,25 (m, 1H), 3,13 - 2,80 (m, 3H), 2,80 (ss, J = 18,4, 4,2 Hz, 1H), 2,47 - 2,29 (m, 2H), 2,22 - 1,76 (m, 4H), 1,75 - 1,22 (m, 8H), 1,10 (dq, J = 29,9, 11,5, 10,2 Hz, 2H).</p>	15	7-oxatciclo[2,2,1]heptan-2-ona
45	 <p data-bbox="231 1507 614 1568">3-(5-((1R,2S)-2-(3-oxatciclo[3,2,1]octan-8-β-amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-β) piperidina-2,6-diona</p>	466,4	<p data-bbox="702 1355 1029 1568"><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,53 (d, J = 34,7 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,24 (m, 2H), 3,95 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 3,50 - 3,35 (m, 3H), 3,21 (dd, J = 14,1, 4,7 Hz, 2H), 2,82 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,40 (qd, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 16,9 Hz, 2H), 2,13 - 1,94 (m, 4H), 1,69 - 1,61 (m, 6H), 1,52 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,35 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,20-1,00 (m, 2H).</p>	15	3-oxatciclo[3,2,1]octan-8-ona
50	 <p data-bbox="231 1753 614 1814">3-(5-((1R,2S)-2-(6,8-dioxabicciclo[3,2,1]octan-4-β-amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-β) piperidina-2,6-diona</p>	468,4	<p data-bbox="702 1601 1029 1814"><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,38 (d, J = 27,5 Hz, 2H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,11 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,52 - 4,27 (m, 2H), 4,32 - 3,85 (m, 2H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,37 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 13,1, 3,7 Hz, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,99 - 2,84 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,48 - 2,32 (m, 2H), 2,12 - 1,95 (m, 2H), 1,84 - 1,60 (m, 4H), 1,60 - 1,43 (m, 3H), 1,40 - 1,16 (m, 1H), 1,03 (dt, J = 21,5, 12,8 Hz, 2H).</p>	15	6,8-dioxabicciclo[3,2,1]octan-4-ona

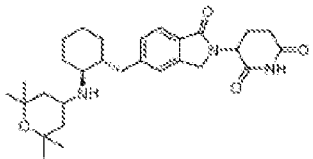
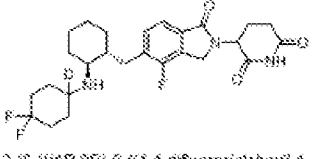
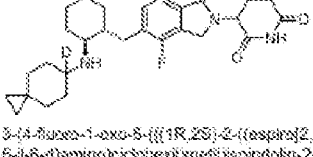
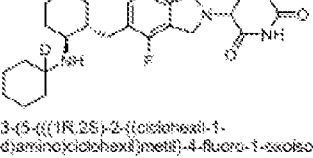
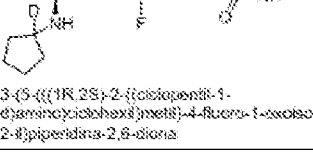
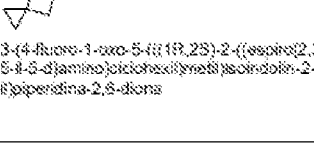
(continua)

5	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-(cicloheptilamino)ciclohexilmetil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona</p>	452,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,98 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,91 - 4,25 (m, 2H), 3,36 - 3,21 (m, 2H), 3,04 (s, 1H), 2,99 - 2,80 (m, 1H), 2,60 (dd, J = 17,1, 3,4 Hz, 1H), 2,46 - 2,34 (m, 2H), 2,13 - 1,84 (m, 4H), 1,89 - 1,63 (m, 4H), 1,63 - 1,18 (m, 11H), 1,03 (t, J = 9,4 Hz, 2H).	15	Cicloheptanona
10	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-(oxepan-4-ramino)ciclohexilmetil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona</p>	454,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 17,4, 2,3 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,4, 2,3 Hz, 1H), 3,72 (dddt, J = 20,5, 8,1, 6,8, 4,9 Hz, 2H), 3,67 (ddt, J = 12,8, 9,4, 3,6 Hz, 2H), 3,41 (s, 1H), 3,27 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,99 - 2,85 (m, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 1H), 2,40 (t, J = 13,5, 6,7 Hz, 2H), 2,14 (dd, J = 14,1, 10,5 Hz, 1H), 2,11 (s, 2H), 2,11 - 2,05 (m, 1H), 2,04 - 1,85 (m, 1H), 1,83 - 1,77 (m, 2H), 1,74 (dq, J = 18,5, 8,7, 5,2 Hz, 3H), 1,55 - 1,45 (m, 2H), 1,36 (dt, J = 22,8, 11,5 Hz, 2H), 1,03 (s, 2H).	15	Oxepan-4-ona
15	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-(((3aR,6aS)-hecatidro-1H-ciclopentafurano-6-il)amino)ciclohexilmetil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona</p>	456,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,5, 2,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 17,5, 2,2 Hz, 1H), 3,75-3,56 (s, J = 9,6 Hz, 3H), 3,47 (dd, J = 6,5, 5,5 Hz, 2H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 3,04 - 2,88 (m, 2H), 2,85 - 2,71 (m, 1H), 2,72 - 2,52 (m, 3H), 2,47 - 2,31 (m, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,69 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,57 - 1,45 (m, 3H), 1,41 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,40 - 1,27 (m, 1H), 1,05 (s, J = 11,9, 11,2 Hz, 2H).	15	(3aR,6aS)-tetraidro-1H-ciclopentafurano-6(3H)-ona
20	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-(bicio[3,2,1]octano-8-ramino)ciclohexilmetil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona</p>	454,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,40 - 3,04 (m, 4H), 3,04 - 2,81 (m, 2H), 2,70 - 2,55 (m, 2H), 2,46 - 2,25 (m, 3H), 2,21 - 1,82 (m, 3H), 1,88 - 1,48 (m, 10H), 1,48 - 1,23 (m, 3H), 1,12 (dd, J = 27,4, 11,6 Hz, 2H).	15	Bicio[3,2,1]octano-8-ona
25	 <p>3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-((1-tetraidropirano-4-il)amino)ciclohexilmetil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona</p>	458,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,70 (dd, J = 7,6, 2,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 2H), 3,37 - 3,20 (m, 4H), 3,07 (s, 1H), 2,92 (ddt, J = 17,2, 13,6, 5,6 Hz, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 1H), 2,48 - 2,31 (m, 2H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 2,00 (ddt, J = 10,4, 7,0, 4,3 Hz, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,84 (dp, J = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 1,76 - 1,58 (m, 2H), 1,57 - 1,26 (m, 5H), 1,30 - 1,20 (m, 3H), 1,06 (q, J = 8,1, 7,1 Hz, 2H).	15	1-tetraidropirano-4-betanona
30	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((1-ciclopentilamino)ciclohexilmetil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (isomero 1)</p>	452,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,8, 3,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,13 (m, 2H), 3,28 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,92 (ddt, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,46 - 2,27 (m, 2H), 2,21 - 1,81 (m, 5H), 1,81 - 1,46 (m, 7H), 1,44 - 1,14 (m, 7H), 1,14 - 0,94 (m, 2H).	15	1-ciclopentilmetanona
35					
40					
45					
50					
55					
60					
65					

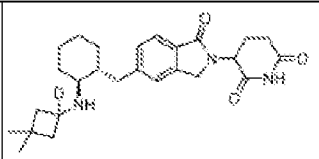
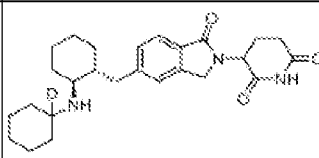
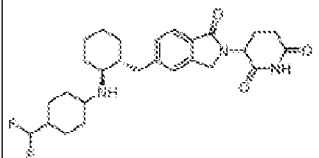
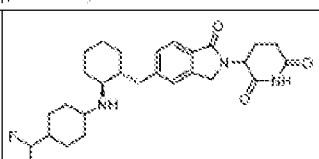
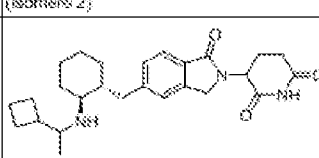
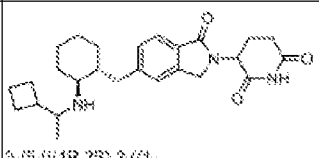
(continua)

5	202		452,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,28 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,56 -- 4,18 (m, 2H), 3,28 (dd, J = 13,1, 3,8 Hz, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 16,8, 3,4 Hz, 1H), 2,47 -- 2,35 (m, 2H), 2,24 -- 2,13 (m, 1H), 2,13 -- 2,05 (m, 1H), 2,00 (ddd, J = 16,6, 6,3, 2,8, 2,2 Hz, 1H), 1,94 -- 1,79 (m, 2H), 1,78 -- 1,69 (m, 2H), 1,39 -- 1,18 (m, 7H), 1,04 (t, J = 9,4 Hz, 2H).	15	1-ciclopentilmetanona
10						
15	283		456,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 7,92 -- 7,60 (m, 3H), 7,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,55 -- 4,22 (m, 2H), 3,28 (dd, J = 15,6, 14,8, 3,9 Hz, 1H), 3,24 -- 3,15 (m, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,61 (dt, J = 17,0, 5,3 Hz, 1H), 2,47 -- 2,29 (m, 2H), 2,18 -- 1,82 (m, 3H), 1,65 -- 1,39 (m, 11H), 1,37 -- 0,91 (m, 9H).	15	1-ciclohexilmetanona
20						
25	284		458,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,12 (dd, J = 76,9, 54,6 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,56 -- 4,18 (m, 2H), 3,28 (dd, J = 13,2, 3,8 Hz, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,61 (dt, J = 16,4, 5,0 Hz, 1H), 2,47 -- 2,36 (m, 2H), 2,18 -- 1,91 (m, 2H), 1,90 -- 1,66 (m, 2H), 1,67 -- 1,42 (m, 4H), 1,36 (dd, J = 18,9, 8,3 Hz, 4H), 1,15 -- 0,95 (m, 2H), 0,78 (q, J = 7,3, 2,8 Hz, 1H), 0,61 -- 0,39 (m, 2H), 0,25 -- 0,05 (m, 2H).	15	1-ciclopropil)propan-2-ona
30						
35	285		454,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,30 -- 7,86 (m, 2H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,3, 4,1 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,4, 4,4 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,43 -- 3,22 (m, 2H), 2,99 -- 2,85 (m, 1H), 2,66 -- 2,66 (m, 1H), 2,48 -- 2,32 (m, 1H), 2,22 -- 1,95 (m, 4H), 1,90 -- 1,40 (m, 6H), 1,34 (dd, J = 19,8, 8,3 Hz, 3H), 1,14 -- 1,01 (m, 2H), 0,94 (d, J = 10,3 Hz, 2H).	15	4,4-dimetil)pentan-2-ona
40						
45	286		452,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 17,4, 2,4 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,5, 2,8 Hz, 1H), 3,51 -- 3,45 (m, 2H), 3,35 -- 2,82 (m, 1H), 2,65 -- 2,58 (m, 2H), 2,47 -- 2,32 (m, 2H), 2,21 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,05 -- 1,85 (m, 4H), 1,67 -- 1,70 (m, 3H), 1,68 -- 1,43 (m, 4H), 1,26 -- 1,24 (m, 1H), 1,24 -- 1,08 (m, 7H), 1,08 -- 0,95 (m, 2H).	15	1-(1-metil)ciclobutil)metanona
50						
55	287		452,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,26 -- 8,04 (m, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 -- 7,22 (m, 3H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,59 -- 4,11 (m, 2H), 3,60 -- 3,44 (m, 4H), 3,31 (dd, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 3,05 -- 2,83 (m, 1H), 2,65 -- 2,55 (m, 1H), 2,47 -- 2,31 (m, 1H), 2,18 -- 1,67 (m, 3H), 1,37 -- 1,64 (m, 2H), 1,64 -- 1,41 (m, 2H), 1,40 -- 1,21 (m, 1H), 1,20 -- 1,11 (m, 5H), 1,11 -- 0,95 (m, 3H).	15	1-(1-metil)ciclobutil)metanona

(continua)

5	208		496,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 8,88 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,52 – 4,25 (m, 2H), 3,77 – 3,62 (m, 1H), 3,28 (dd, J = 13,2, 4,0 Hz, 1H), 3,19 – 3,08 (m, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,4, 13,6, 5,6 Hz, 1H), 2,66 – 2,54 (m, 1H), 2,49 – 2,30 (m, 2H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 2,06 – 1,93 (m, 2H), 1,93 – 1,79 (m, 2H), 1,72 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,61 – 1,42 (m, 4H), 1,35 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 1,30 – 0,87 (m, 14H).	16	2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ona
10	209		493,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,09 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 68,9, 17,3, 4,5 Hz, 2H), 3,21 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,65 – 2,56 (m, 2H), 2,43 (dd, J = 13,2, 4,6 Hz, 1H), 2,12 (q, J = 15,0, 12,0 Hz, 6H), 2,09 (dp, J = 10,5, 3,3 Hz, 2H), 1,94 – 1,58 (m, 2H), 1,51 (d, J = 34,1 Hz, 2H), 1,36 (q, J = 15,4, 14,3 Hz, 2H), 1,06 (t, J = 9,7 Hz, 2H).	16	1-4; 4,4-difluorociclohexanona
15	210		493,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,38 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 68,9, 17,4, 3,7 Hz, 2H), 3,26 – 3,11 (m, 3H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,3 Hz, 1H), 2,65 – 2,54 (m, 2H), 2,47 – 2,32 (m, 1H), 2,16 – 1,92 (m, 3H), 1,81 (t, J = 13,2 Hz, 3H), 1,68 (q, J = 13,8, 12,3 Hz, 2H), 1,61 – 1,34 (m, 5H), 1,07 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 0,94 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 0,35 (dd, J = 6,6, 5,7 Hz, 2H), 0,24 (dd, J = 8,8, 5,6 Hz, 2H).	16	1-4; aspirin[2,5]octan-6-ona
20	211		497,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,94 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 70,0, 17,4, 3,6 Hz, 2H), 3,20 (q, J = 15,9 Hz, 2H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,66 – 2,56 (m, 2H), 2,44 (td, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,14 – 1,94 (m, 4H), 1,83 – 1,64 (m, 5H), 1,60 – 1,22 (m, 6H), 1,23 – 0,87 (m, 5H).	16	1-4; Ciclohexanona
25	212		493,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,08 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,64 – 7,53 (m, 1H), 7,49 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,47 (ddd, J = 68,9, 17,3, 3,2 Hz, 2H), 3,20 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 18,0, 13,9, 5,4 Hz, 1H), 2,69 – 2,56 (m, 2H), 2,46 – 2,37 (m, 1H), 2,17 – 1,96 (m, 4H), 1,89 (s, 1H), 1,75 (q, J = 13,2, 15,7 Hz, 4H), 1,56 (s, 4H), 1,53 – 1,21 (m, 2H), 1,10 (s, 2H).	16	1-4; ciclohexanona
30	213		485,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,95 (dd, J = 12,3, 7,0 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,48 (ddd, J = 68,6, 17,4, 2,4 Hz, 2H), 3,18 (dd, J = 13,4, 3,6 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,7, 5,5 Hz, 1H), 2,62 (ddd, J = 13,8, 6,2, 3,5 Hz, 3H), 2,42 (dd, J = 13,1, 4,5 Hz, 1H), 2,27 – 2,17 (m, 2H), 2,01 (dd, J = 12,4, 5,1, 3,0 Hz, 2H), 1,61 (s, 1H), 1,57 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,61 – 1,23 (m, 8H), 1,11 (p, J = 9,7 Hz, 2H), 0,87 – 0,40 (m, 4H).	16	1-4; Aspirin[2,3]hexan-6-ona

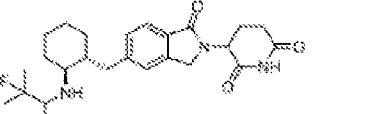
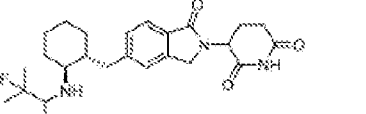
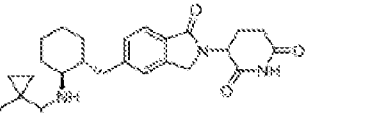
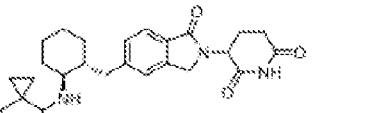
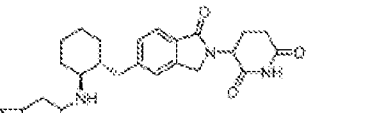
(continua)

5	214		439,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,42 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,26 (m, 2H), 3,21 (dd, J = 13,1, 4,0 Hz, 1H), 2,36 - 2,63 (m, 2H), 2,61 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,41 (dd, J = 13,3, 3,9 Hz, 2H), 2,11 - 1,89 (m, 7H), 1,66 (s, 1H), 1,65 (s, 1H), 1,62 - 1,44 (m, 3H), 1,43 - 1,29 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	16	3,3-dimetilciclobutanona
10	215		439,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,94 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,50 - 4,27 (m, 2H), 3,26 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,32 (ddd, J = 17,9, 13,8, 5,4 Hz, 1H), 2,67 - 2,66 (m, 1H), 2,39 (dd, J = 13,7, 4,8 Hz, 2H), 2,04 (dd, J = 25,4, 7,3 Hz, 3H), 1,78 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,75 - 1,67 (m, 2H), 1,64 (dt, J = 16,3, 2,3 Hz, 2H), 1,59 - 1,23 (m, 7H), 1,22 - 0,94 (m, 4H).	16	Ciclohexanona
15	216		488,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,09 (qd, J = 56,7, 5,3 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,49 - 3,14 (m, 2H), 3,14 - 2,78 (m, 3H), 2,77 - 2,58 (m, 1H), 2,40 (qd, J = 13,5, 12,4, 3,5 Hz, 2H), 2,19 - 1,18 (m, 13H), 1,18 - 0,86 (m, 3H).	17	4-(difluorometil)ciclohexanona
20	217		488,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 6,20 - 6,68 (m, 2H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,40 - 3,01 (m, 3H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,5, 5,3 Hz, 1H), 2,70 - 2,63 (m, 1H), 2,48 - 2,28 (m, 2H), 2,25 - 1,91 (m, 4H), 1,91 - 1,62 (m, 6H), 1,62 - 1,14 (m, 8H), 1,14 - 0,86 (m, 3H).	17	4-(difluorometil)ciclohexanona
25	218		438,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 7,86 (d, J = 43,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,56 - 4,22 (m, 2H), 3,42 - 3,50 (m, 2H), 3,08 - 2,79 (m, 2H), 2,67 - 2,53 (m, 2H), 2,47 - 2,29 (m, 2H), 2,20 - 1,84 (m, 5H), 1,84 - 1,65 (m, 5H), 1,61 - 1,22 (m, 4H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,10 - 0,94 (m, 2H).	17	1-ciclobutilketanona
30	219		438,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,37 - 8,16 (m, 1H), 7,95 - 7,75 (m, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,24 (m, 2H), 3,40 (m, J = 6,7, 5,7 Hz, 1H), 3,27 (qd, J = 13,2, 3,5 Hz, 1H), 3,03 - 2,82 (m, 2H), 2,66 - 2,53 (m, 2H), 2,47 - 2,32 (m, 2H), 2,17 - 1,78 (m, 7H), 1,78 - 1,61 (m, 2H), 1,61 - 1,25 (m, 3H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 1,03 (t, J = 9,1 Hz, 2H).	17	1-ciclobutilketanona

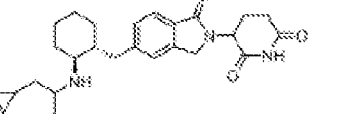
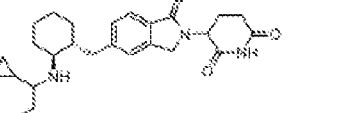
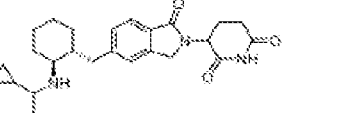
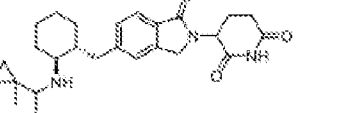
(continua)

5	220		454,7	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,37 – 8,26 (m, 1H), 8,15 – 8,00 (m, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,4, 3,5 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 17,4, 4,0 Hz, 1H), 3,41 – 3,23 (m, 2H), 2,99 – 2,88 (m, 2H), 2,86 – 2,85 (m, 1H), 2,49 – 2,32 (m, 2H), 2,22 – 2,07 (m, 2H), 2,05 – 1,95 (m, 1H), 1,84 (s, 1H), 1,76 – 1,60 (m, 2H), 1,58 – 1,40 (m, 3H), 1,39 – 1,29 (m, 3H), 1,11 – 0,96 (m, 2H), 0,94 (d, J = 8,7 Hz, 3H).	17	4,4-dimetilpentan-2-ona
10						
15	221		454,7	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,31 – 8,17 (m, 1H), 8,02 (d, J = 36,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,3, 3,8 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,3, 4,0 Hz, 1H), 3,40 – 3,22 (m, 2H), 2,98 – 2,96 (m, 2H), 2,85 – 2,81 (m, 1H), 2,48 – 2,31 (m, 2H), 2,22 – 2,07 (m, 2H), 2,04 – 1,98 (m, 1H), 1,84 (s, 1H), 1,76 – 1,60 (m, 2H), 1,58 – 1,41 (m, 3H), 1,39 (dd, J = 19,9, 6,3 Hz, 3H), 1,11 – 0,98 (m, 2H), 0,94 (d, J = 10,3 Hz, 3H).	17	4,4-dimetilpentan-2-ona
20						
25	222		488,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,81 – 7,48 (m, 2H), 6,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 17,4, 4,4 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 17,4, 2,5 Hz, 1H), 3,84 – 3,66 (m, 3H), 3,66 – 3,56 (m, 1H), 3,30 – 3,19 (m, 3H), 3,04 (dd, J = 14,4, 10,3 Hz, 1H), 2,62 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 39,2 Hz, 1H), 2,55 – 2,35 (m, 1H), 2,18 (s, 1H), 2,05 – 1,96 (m, 2H), 1,91 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,74 (s, 1H), 1,71 – 1,55 (m, 1H), 1,38 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 15,1 Hz, 3H).	17	1-41; 2,2-dimetiltetrahidropirani-4-ona
30						
35	223		488,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,82 – 7,48 (m, 2H), 6,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,88 (dd, J = 17,4, 4,2 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 17,4, 2,9 Hz, 1H), 3,83 – 3,67 (m, 3H), 3,66 – 3,56 (m, 1H), 3,34 – 3,23 (m, 3H), 3,07 – 2,85 (m, 2H), 2,58 (d, J = 35,5 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 2,30 (dd, J = 11,3, 6,2 Hz, 1H), 2,06 (ddd, J = 18,9, 8,0, 6,2 Hz, 2H), 1,88 (dd, J = 11,8, 9,4 Hz, 1H), 1,76 – 1,65 (m, 1H), 1,64 – 1,54 (m, 1H), 1,53 – 1,40 (m, 2H), 1,18 (s, 6H).	17	1-41; 2,2-dimetiltetrahidropirani-4-ona
40						
45	224		442,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 6,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,3, 2,9 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,5, 3,0 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 25,7, 5,4 Hz, 1H), 3,32 (dd, J = 13,2, 3,4 Hz, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,65 – 2,52 (m, 1H), 2,49 – 2,31 (m, 2H), 2,09 (dd, J = 6,8, 4,4 Hz, 1H), 2,04 – 1,89 (m, 1H), 1,71 (s, 1H), 1,57 – 1,42 (m, 6H), 1,30 (t, J = 11,3, 6,8 Hz, 2H), 1,27 – 1,02 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 1,05 – 0,87 (m, 1H).	17	1-(1-fluorociclopropil)etanonona
50						
55	225		442,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 6,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,3, 2,9 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,5, 3,0 Hz, 1H), 3,32 (dd, J = 13,2, 3,4 Hz, 1H), 3,12 (s, 1H), 3,02 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,65 – 2,52 (m, 1H), 2,49 – 2,31 (m, 2H), 2,08 (dd, J = 6,8, 4,4 Hz, 1H), 2,04 – 1,89 (m, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,57 – 1,42 (m, 6H), 1,30 (t, J = 11,3, 6,8 Hz, 2H), 1,27 – 1,02 (m, 1H), 1,04 (s, 3H), 1,05 – 0,87 (m, 1H).	17	1-(1-fluorociclopropil)etanonona
60						

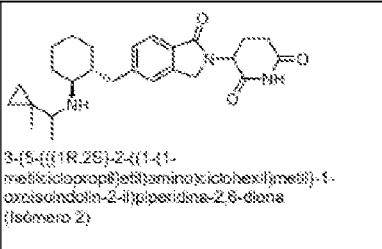
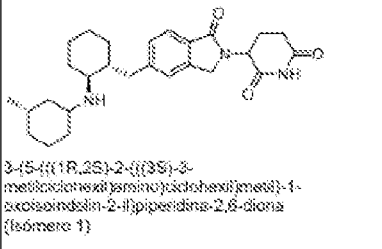
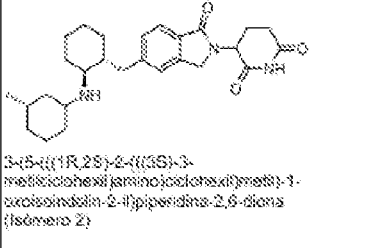
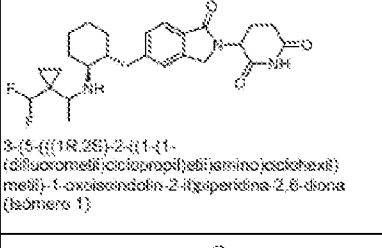
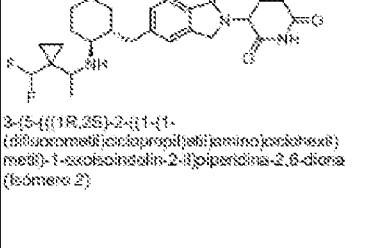
(continua)

<p>5 10</p>	 <p>33-(5-(((1R,2S)-2-((3-fluoro-3-metilbutan-2-yl)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isomero 1)</p>	<p>444,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,98 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 4,32 (dd, J = 17,4, 3,5 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 13,3, 3,1 Hz, 1H), 3,10 - 3,03 (m, 1H), 2,92 (dtt, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 1H), 2,47 - 2,30 (m, 2H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 3H), 1,75 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 1,48 (dt, J = 22,0, 9,3 Hz, 2H), 1,31 (s, J = 6,7 Hz, 3H), 0,98 - 0,86 (m, 2H).</p>	<p>17</p>	<p>3-fluoro-3-metilbutan-2-ona</p>
<p>15 20</p>	 <p>33-(5-(((1R,2S)-2-((3-fluoro-3-metilbutan-2-yl)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isomero 1)</p>	<p>444,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,98 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,02 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 3,25 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,62 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 34,5 Hz, 2H), 2,48 - 2,34 (m, 2H), 2,13 - 1,94 (m, 3H), 1,75 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,53 (s, 2H), 1,45 (d, J = 22,3 Hz, 2H), 1,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,01 (q, J = 10,9 Hz, 2H).</p>	<p>17</p>	<p>3-fluoro-3-metilbutan-2-ona</p>
<p>25 30</p>	 <p>3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(aspirin[2,5]octan-4-ilamino)ciclohexil)metil)isondolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isomero 1)</p>	<p>464,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,06 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,34 (dd, J = 12,8, 3,4 Hz, 1H), 2,99 - 2,85 (m, 3H), 2,75 (s, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 1H), 2,47 - 2,31 (m, 2H), 2,12 - 1,95 (m, 3H), 1,89 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,79 - 1,33 (m, 8H), 1,24 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,02 (q, J = 10,8 Hz, 2H), 0,77 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 0,67 (dd, J = 9,8, 4,4 Hz, 1H), 0,58 - 0,47 (m, 2H), 0,44 - 0,35 (m, 1H).</p>	<p>17</p>	<p>Aspirin[2,5]octan-8-ona</p>
<p>35 40</p>	 <p>3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(aspirin[2,5]octan-4-ilamino)ciclohexil)metil)isondolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isomero 2)</p>	<p>464,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,58 (d, J = 34,8 Hz, 1H), 2,48 - 2,31 (m, 2H), 2,08 - 1,93 (m, 5H), 1,71 (dt, J = 25,1, 12,7 Hz, 2H), 1,64 - 1,38 (m, 2H), 1,38 - 1,27 (m, 1H), 1,03 (q, J = 11,5 Hz, 2H), 0,76 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 0,69 (dd, J = 9,4, 4,2 Hz, 1H), 0,51 (td, J = 10,6, 9,0, 4,8 Hz, 2H), 0,38 (dd, J = 9,5, 4,2 Hz, 1H).</p>	<p>17</p>	<p>Aspirin[2,5]octan-8-ona</p>
<p>45 50</p>	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((1-ciclopropilpropil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isomero 1)</p>	<p>438,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,98 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,37 - 4,27 (m, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,26 (ddd, J = 13,2, 3,6 Hz, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 1H), 2,30 (dd, J = 13,6, 4,2 Hz, 2H), 2,10 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,00 (dp, J = 10,6, 3,3 Hz, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,71 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,65 - 1,43 (m, 3H), 1,42 - 1,26 (m, 4H), 1,06 (q, J = 10,8, 9,2 Hz, 2H), 0,84 - 0,79 (m, 1H), 0,60 - 0,41 (m, 2H), 0,19 - 0,07 (m, 2H).</p>	<p>17</p>	<p>1-ciclopropilpropil-2-ona</p>

(continua)

<p>5 10</p>	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-(1-(ciclopropilpropil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>438,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,98 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,8, 13,3, 5,4 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 34,7 Hz, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 2H), 2,10 - 1,96 (m, 1H), 1,84 - 1,79 (m, 1H), 1,71 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,55 - 1,57 (m, 1H), 1,57 - 1,24 (m, 8H), 1,38 - 1,01 (m, 2H), 0,78 - 0,73 (m, 1H), 0,43 (dd, J = 13,0, 6,6, 4,1 Hz, 2H), 0,21 - 0,04 (m, 2H)</p>	<p>17</p>	<p>1-(ciclopropilpropil)etareona</p>
<p>15 20</p>	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-(1-(ciclopropilpropil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	<p>438,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,30 (dd, J = 13,4, 3,6 Hz, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 3H), 2,50 - 2,31 (m, 2H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,90 - 1,87 (m, 2H), 1,61 - 1,58 (m, 4H), 1,34 (s, J = 7,4 Hz, 4H), 1,00 - 0,87 (m, 1H), 0,74 - 0,58 (m, 2H), 0,44 (ddd, J = 15,6, 9,5, 4,7 Hz, 2H)</p>	<p>17</p>	<p>1-(ciclopropilpropil)etareona</p>
<p>25 30</p>	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-(1-(ciclopropilpropil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>438,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,98 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,8, 13,3, 5,4 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 35,3 Hz, 2H), 2,47 - 2,31 (m, 2H), 2,11 - 1,96 (m, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 3H), 1,80 - 1,64 (m, 3H), 1,56 - 1,46 (m, 2H), 1,34 (dq, J = 25,4, 12,3 Hz, 2H), 1,08 - 0,99 (m, 4H), 0,75 - 0,67 (m, 1H), 0,67 - 0,58 (m, 1H), 0,43 (dd, J = 18,2, 6,5, 4,7 Hz, 2H)</p>	<p>17</p>	<p>1-(ciclopropilpropil)etareona</p>
<p>35 40</p>	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-(1-(1-metilciclopropil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	<p>438,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,47 (d, J = 25,5 Hz, 1H), 7,86 - 7,62 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,90 (ddd, J = 29,1, 16,5, 6,2 Hz, 2H), 2,58 (d, J = 34,7 Hz, 2H), 2,46 - 2,32 (m, 1H), 2,15 - 1,96 (m, 2H), 1,80 (s, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 4H), 1,15 - 1,07 (m, 2H), 1,03 - 0,96 (m, 3H), 0,62 (q, J = 4,9 Hz, 1H), 0,51 (dd, J = 8,3, 4,4 Hz, 1H), 0,48 - 0,35 (m, 1H), 0,35 - 0,32 (m, 1H)</p>	<p>17</p>	<p>1-(1-metilciclopropil)etareona</p>

(continua)

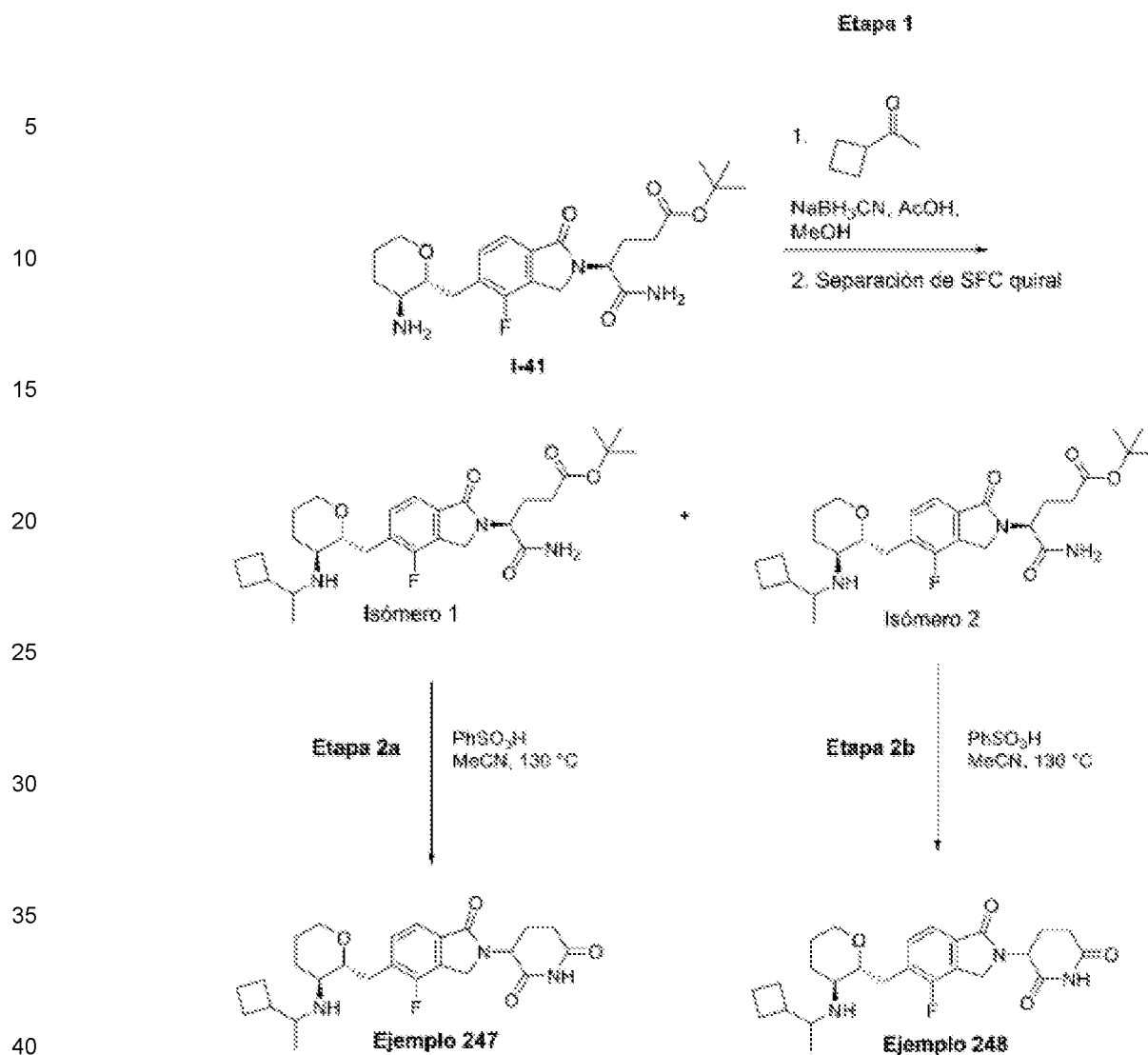
5	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((1-(1-metilciclopropil)etil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	438,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 8,1 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,37 – 4,27 (m, 1H), 3,38 (dd, J = 13,5, 3,5 Hz, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,77 – 2,69 (m, 1H), 2,65 – 2,52 (m, 1H), 2,49 – 2,29 (m, 2H), 2,11 – 1,96 (m, 2H), 1,92 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,57 – 1,42 (m, 3H), 1,38 – 1,28 (m, 4H), 1,13 – 0,96 (m, 5H), 0,85 – 0,48 (m, 2H), 0,44 – 0,35 (m, 1H).	17	1-(1-metilciclopropil)etanolona
10					
15	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-(((3S)-3-metilciclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	452,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 8,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,26 (ddd, J = 13,2, 3,7 Hz, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,65 – 2,52 (m, 1H), 2,47 – 2,31 (m, 2H), 2,14 – 1,91 (m, 4H), 1,88 – 1,81 (m, 1H), 1,77 – 1,62 (m, 3H), 1,53 – 1,38 (m, 6H), 1,37 – 1,25 (m, 2H), 1,19 – 1,00 (m, 2H), 0,97 (d, J = 7,1 Hz, 3H).	17	(S)-3-metilciclohexanolona
20					
25	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-(((3S)-3-metilciclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	452,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,37 – 4,27 (m, 1H), 3,28 (dd, J = 13,3, 3,8 Hz, 2H), 3,09 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 34,9 Hz, 1H), 2,47 – 2,31 (m, 2H), 2,12 – 1,94 (m, 4H), 1,83 – 1,75 (m, 2H), 1,67 (dd, J = 25,6, 12,2 Hz, 2H), 1,56 – 1,46 (m, 4H), 1,43 – 1,28 (m, 4H), 1,08 – 0,94 (m, 4H), 0,93 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 0,82 (q, J = 12,8, 10,9 Hz, 1H).	17	(S)-3-metilciclohexanolona
30					
35	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((1-(1-(difluorometil)ciclopropil)etil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	474,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 1H), 6,21 (t, J = 65,9 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,37 – 4,27 (m, 1H), 3,37 – 3,24 (m, 2H), 3,08 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,69 (d, J = 35,3 Hz, 1H), 2,48 – 2,31 (m, 2H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 2,08 – 1,88 (m, 2H), 1,72 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,61 – 1,20 (m, 7H), 1,18 – 0,90 (m, 4H), 0,90 – 0,83 (m, 1H).	17	1-(1-(difluorometil)ciclopropil)etanolona
40					
45	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((1-(1-(difluorometil)ciclopropil)etil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	474,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 6,05 (t, J = 65,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,3, 4,7 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,3, 5,2 Hz, 1H), 3,43 – 3,35 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,1, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 35,2 Hz, 1H), 2,38 (qd, J = 13,4, 4,1 Hz, 2H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 2,04 – 1,96 (m, 1H), 1,86 (s, 1H), 1,74 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,57 – 1,38 (m, 3H), 1,31 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,11 – 1,01 (m, 4H), 0,94 – 0,83 (m, 4H).	17	1-(1-(difluorometil)ciclopropil)etanolona
50					

Procedimiento 22, Ejemplos 247 y 248

55 [0577]

60

65



[0578] **Etapa 1:** Preparación de *tert*-butil (4S)-5-amino-4-(5-(((2R,3S)-3-((1-ciclobutiletíl)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato (Isómero 1) y *tert*-butil (4S)-5-amino-4-(5-(((2R,3S)-3-((1-ciclobutiletíl)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato (Isómero 2). I-41 (182 mg, 0,405 mmol) se disolvió en MeOH (4 mL), después se añadió 1-ciclobutiletano-1-ona (199 mg, 2,02 mmol), seguido de ácido acético (23  $\mu$ L, 0,405 mmol). La mezcla se agitó a r.t. y se añadió cianoborohidruro sódico (76,3 mg, 1,21 mmol) en una sola porción. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, después se añadió una cantidad adicional de ciclobutiletano-1-ona (199 mg, 2,02 mmol) y se continuó agitando durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se adsorbió en gel de sílice al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de fase normal (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). La separación quiral se llevó a cabo por SFC utilizando una columna Phenomenex Lux Cellulose-2 (250x21,2 mm, 5 micras) a 40 °C utilizando MeOH al 30% (conteniendo 0.1% de dietilamina como modificador) para producir (4S)-5-amino-4-(5-(((2R,3S)-3-((1-ciclobutiletíl)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo (Isómero 1) y (4S)-5-amino-4-(5-(((2R,3S)-3-((1-ciclobutiletíl)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato (Isómero 2). ES/MS: 532.4 (M+H<sup>+</sup>, Isómero 1) y 532.5 (M+H<sup>+</sup>, Isómero 2).

[0579] **Etapa 2a.** Preparación de 3-(5-(((2R,3S)-3-((1-ciclobutiletíl)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 247). Se trató (4S)-5-amino-4-(5-(((2R,3S)-3-((1-ciclobutiletíl)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato *de* *terc*-butilo (Isómero 1, 42 mg, 0,079 mmol). 0,79 mmol) se trató con ácido bencenosulfónico (solución 0,3M en MeCN, 0,79 mL, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a r.t., se concentró al vacío y el residuo se purificó directamente por RP-HPLC (eluyente: gradiente MeCN/agua con 0,1% TFA) para obtener el producto. ES/MS m/z: 458.3 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.01 (s, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.59 - 4.51 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 2H), 3.43 - 3.12 (m, 4H), 2.99 - 2.86 (m, 2H), 2.65 - 2.37 (m, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 1H),

2.11 - 1.94 (m, 3H), 1.91 - 1.53 (m, 7H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

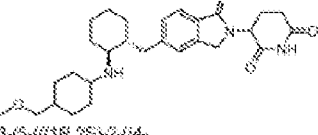
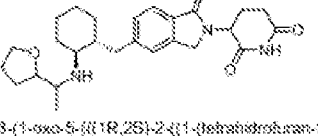
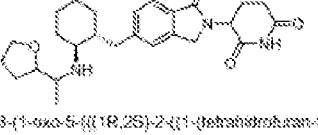
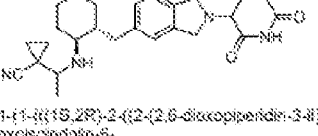
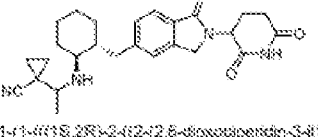
**[0580] Etapa 2b. Preparación de 3-(5-(((2R,3S)-3-((1-ciclobutiletil)amino)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 248).** Se trató (4S)-5-amino-4-(5-(((2R,3S)-3-((1-ciclobutiletil)amino)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato *deperc-butilo* (Isómero 2, 22 mg, 0,041 mmol) con piperidina-2,6-diona (Ejemplo 248).041 mmol) se trató con ácido benzenosulfónico (solución 0,3M en MeCN, 0,41 mL, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a r.t., se concentró al vacío y el residuo se purificó directamente por RP-HPLC (eluyente: gradiente MeCN/agua con 0,1% TFA) para obtener el producto. ES/MS m/z: 458.3 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.01 (s, 1H), 8.55 - 8.45 (m, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.14 - 2.86 (m, 3H), 2.65 - 2.37 (m, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.13 - 1.51 (m, 10H), 1.20 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

**[0581]** Los siguientes Ejemplos se realizaron usando la ruta general descrita en el **Procedimiento 22** y se muestran a continuación en la **Tabla 13**. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el **Procedimiento 22** y se indican en la última columna de la **Tabla 13** - "Cambios al **Procedimiento 22**": Diferentes reactivos/materiales de partida". Una persona con conocimientos ordinarios en la materia reconocerá fácilmente qué reactivos/materiales de partida del **Procedimiento 22** se sustituyeron por los diferentes reactivos/materiales de partida que se indican a continuación.

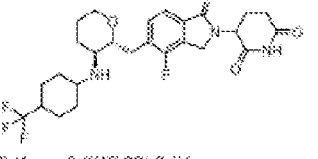
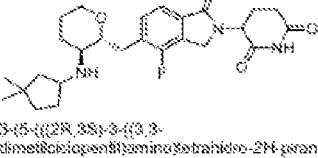
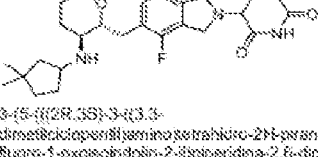
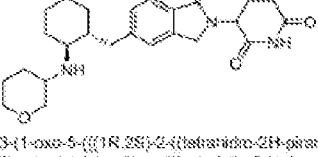
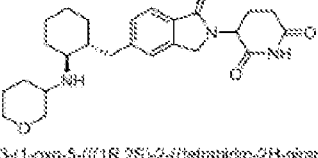
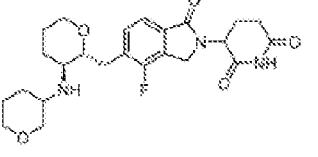
Tabla 13

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	<sup>1</sup> H-NMR	Cambios en el Procedimiento 22: Diferentes reactivos/materiales de partida
248		458,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,66 - 8,74 (m, 1H), 8,45 - 8,34 (m, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,32 (s, J = 17,3 Hz, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,34 - 3,18 (m, 2H), 3,11 - 2,86 (m, 2H), 2,71 - 2,55 (m, 2H), 2,45 - 2,32 (m, 2H), 2,11 - 1,80 (m, 3H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,59 - 1,23 (m, 7H), 1,10 - 0,54 (m, 2H).	Etapa 1: I-13 4,4,4-trifluorobutan-2-ona Condiciones de SFC quirál. AD-H 5 µm-21X250 mm, cosolvente: EtOH-NH <sub>3</sub> (20 %) [fase 1]
250		458,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,66 - 8,68 (m, 1H), 8,51 - 8,41 (m, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,46 - 4,48 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 17,4, 3,8 Hz, 1H), 3,75 - 3,63 (m, 1H), 3,28 (dd, J = 13,1, 3,4 Hz, 1H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 2,98 - 2,82 (m, 2H), 2,83 - 2,65 (m, 1H), 2,65 - 2,65 (m, 1H), 2,46 - 2,31 (m, 2H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,83 - 1,78 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,59 - 1,45 (m, 2H), 1,45 - 1,28 (m, 5H), 1,11 - 0,88 (m, 2H).	Etapa 1: I-13 4,4,4-trifluorobutan-2-ona Condiciones de SFC quirál. AD-H 5 µm-21X250 mm, cosolvente: EtOH-NH <sub>3</sub> (20 %) [fase 2]
251		482,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,32 (s, J = 17,2 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,07 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,40 (dd, J = 15,5, 8,1, 4,8 Hz, 2H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 2,00 (ddd, J = 9,4, 5,4, 2,7 Hz, 1H), 1,93 - 1,80 (m, 3H), 1,80 - 1,62 (m, 5H), 1,52 (ddd, J = 19,8, 19,8, 9,5, 4,2 Hz, 5H), 1,41 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,33 (dd, J = 21,1, 8,8 Hz, 1H), 1,03 (s, 2H).	Etapa 1: I-13 4-(metoximetil)ciclohexanona Condiciones de SFC quirál. AD-H 5 µm-21X250 mm, cosolvente: iPrOH-NH <sub>3</sub> (30 %) [fase 1]

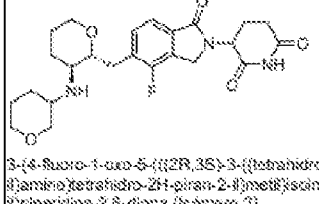
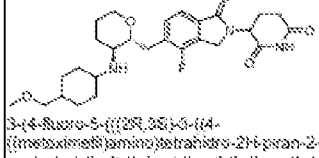
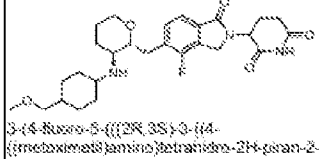
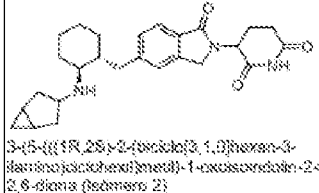
(continua)

<p>5 10</p>	<p>262</p>  <p>3-(5-((1R,2S)-2-(4-(metoximetil)ciclohexanona)amino)ciclohexil)metil)-1-cisoxindolín-2-il)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>482,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,99 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,30 - 3,34 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,16 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 3,05 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,92 (m, J = 17,2, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,68 (m, 1H), 2,47 - 2,30 (m, 2H), 2,14 - 1,88 (m, 4H), 1,61 (d, J = 12,7 Hz, 3H), 1,71 (s, J = 12,6 Hz, 1H), 1,58 - 1,43 (m, 4H), 1,43 - 1,25 (m, 3H), 1,13 - 0,94 (m, 4H).</p>	<p>Etapas 1-13, 4-(metoximetil)ciclohexanona Condiciones de SFC quirales: AD-H 5 μm-21X250 mm, coeluyente: iPrOH-NH<sub>3</sub> (30 %) [pico 2]</p>
<p>15</p>	<p>263</p>  <p>3-(1-oxo-5-((1R,2S)-2-(1-(tetrahidrofuran-2-il)etil)amino)ciclohexil)metil)cisoxindolín-2-il)piperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	<p>484,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,99 (s, 1H), 8,50 - 8,40 (m, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,3, 3,2 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 17,3, 3,9 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 3,98 - 3,70 (m, 2H), 3,63 - 3,58 (m, 1H), 3,37 - 3,28 (m, 1H), 3,14 - 3,04 (m, 1H), 2,92 (m, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,68 (m, 1H), 2,47 - 2,31 (m, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,94 - 1,78 (m, 3H), 1,78 - 1,62 (m, 2H), 1,58 - 1,37 (m, 3H), 1,37 - 1,19 (m, 4H), 1,10 - 0,95 (m, 2H).</p>	<p>Etapas 1-13, 1-(tetrahidrofuran-2-il)etan-1-ona Condiciones de SFC quirales: AD-H 5 μm-21X250 mm, coeluyente: EtOH-NH<sub>3</sub> (30 %) [pico 1]</p>
<p>20 25</p>	<p>264</p>  <p>3-(1-oxo-5-((1R,2S)-2-(1-(tetrahidrofuran-2-il)etil)amino)ciclohexil)metil)cisoxindolín-2-il)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>484,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,99 (s, 1H), 8,12 - 8,00 (m, 2H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,46 - 4,41 (m, 1H), 4,32 (dd, J = 17,4, 3,5 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 8,5, 7,1 Hz, 1H), 3,87 - 3,76 (m, 2H), 3,39 - 3,23 (m, 2H), 3,12 - 3,01 (m, 1H), 2,92 (m, J = 17,2, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,68 (m, 1H), 2,46 - 2,28 (m, 2H), 2,16 - 1,82 (m, 6H), 1,77 - 1,16 (m, 8H), 1,07 - 0,91 (m, 2H).</p>	<p>Etapas 1-13, 1-(tetrahidrofuran-2-il)etan-1-ona Condiciones de SFC quirales: AD-H 5 μm-21X250 mm, coeluyente: EtOH-NH<sub>3</sub> (30 %) [pico 2]</p>
<p>30 35</p>	<p>265</p>  <p>1-(1-((1S,2R)-2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoxindolín-5-il)metil)ciclohexil)amino)etil)ciclopropano-1-carbonitrilo (isómero 1)</p>	<p>449,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>): δ 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,38 (m, 2H), 5,18 (dd, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,87 - 4,40 (m, 2H), 3,22 (dd, J = 9,0, 4,1 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,87 - 2,78 (m, 1H), 2,66 - 2,43 (m, 2H), 2,38 - 2,14 (m, 2H), 2,09 - 1,95 (m, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,78 - 1,41 (m, 6H), 1,36 - 1,13 (m, 4H). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>): δ 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,38 (m, 2H), 5,18 (dd, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,87 - 4,40 (m, 2H), 3,22 (dd, J = 9,0, 4,1 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,87 - 2,78 (m, 1H), 2,66 - 2,43 (m, 2H), 2,38 - 2,14 (m, 2H), 2,09 - 1,95 (m, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,78 - 1,41 (m, 6H), 1,36 - 1,13 (m, 4H).</p>	<p>Etapas 1-13, 1-acetilciclopropanocarbonitrilo Condiciones de SFC quirales: CELL-2 5 μm-21X250 mm, coeluyente: EtOH (40 %) [pico 1]</p>
<p>40 45 50</p>	<p>266</p>  <p>1-(1-((1S,2R)-2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoxindolín-5-il)metil)ciclohexil)amino)etil)ciclopropano-1-carbonitrilo (isómero 2)</p>	<p>449,2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>): δ 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,38 (m, 2H), 5,18 (dd, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,87 (s, J = 5,4 Hz, 2H), 3,51 - 3,39 (m, 1H), 3,22 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,81 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 13,3, 10,4 Hz, 1H), 2,57 - 2,46 (m, 1H), 2,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 1,99 (d, J = 28,4 Hz, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,74 - 1,44 (m, 6H), 1,40 - 1,13 (m, 4H). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>): δ 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,38 (m, 2H), 5,18 (dd, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,87 (s, J = 5,4 Hz, 2H), 3,51 - 3,39 (m, 1H), 3,22 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,81 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 13,3, 10,4 Hz, 1H), 2,57 - 2,46 (m, 1H), 2,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 1,99 (d, J = 28,4 Hz, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,74 - 1,44 (m, 6H), 1,40 - 1,13 (m, 4H). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>): δ 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,38 (m, 2H), 5,18 (dd, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,87 - 4,40 (m, 2H), 3,22 (dd, J = 9,0, 4,1 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,87 - 2,78 (m, 1H), 2,66 - 2,43 (m, 2H), 2,38 - 2,14 (m, 2H), 2,09 - 1,95 (m, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,78 - 1,41 (m, 6H), 1,36 - 1,13 (m, 4H).</p>	<p>Etapas 1-13, 1-acetilciclopropanocarbonitrilo Condiciones de SFC quirales: CELL-2 5 μm-21X250 mm, coeluyente: EtOH (40 %) [pico 2]</p>

(continua)

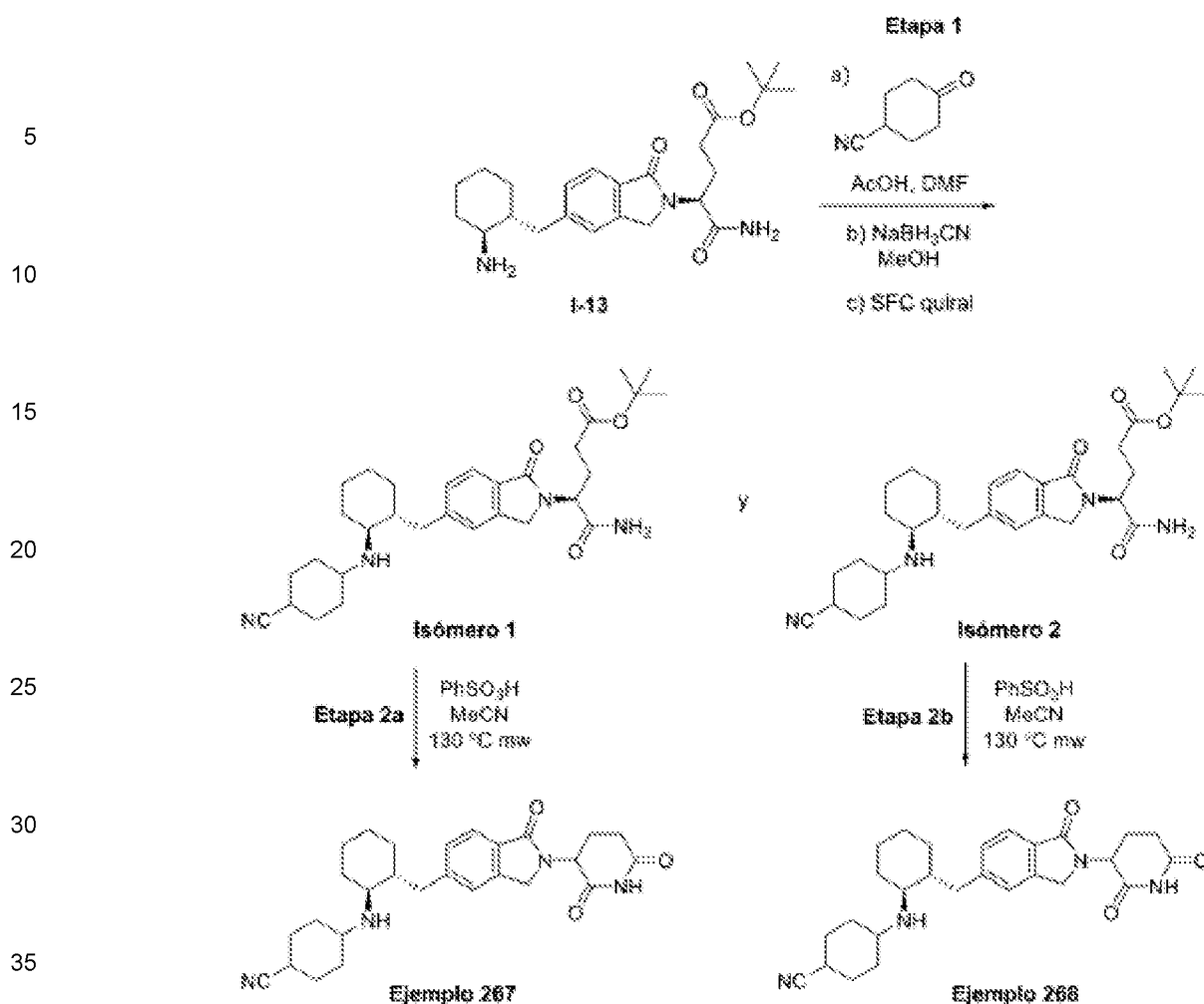
<p>5 10</p>	<p>257</p>  <p>3-(1-oxo-5-((1R,2S)-2-((4-(trifluoromethyl)ciclohexil)amino)ciclohexil)metil)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>526,2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,17 (dd, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,85 – 4,47 (m, 2H), 3,98 – 3,82 (m, 2H), 3,48 – 3,34 (m, 3H), 3,15 (dd, J = 14,2, 8,9 Hz, 1H), 2,97 – 2,86 (m, 1H), 2,81 (ddd, J = 17,7, 4,8, 2,9 Hz, 1H), 2,59 – 2,49 (m, 1H), 2,43 – 2,33 (m, 8H), 1,88 – 1,71 (m, 3H), 1,64 (dq, J = 27,8, 9,8, 9,3 Hz, 4H).</p>	<p>Etapas 1-4- (trifluorometil)ciclohexano-1-ona Condiciones de SFC quirál: AD-H 5 µm-21X250 mm, coeluyente: EtOH (25 %) {pico 2}</p>
<p>15</p>	<p>258</p>  <p>3-(5-((2R,3S)-3-(3,3-dimetilciclopentil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>472,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,64 – 7,58 (m, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 5,18 (dd, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,58 (q, J = 17,2 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 8,3, 4,8 Hz, 3H), 3,46 (ddd, J = 11,2, 7,3, 3,4 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 2,97 – 2,88 (m, 1H), 2,81 (ddd, J = 17,6, 4,8, 2,4 Hz, 1H), 2,68 – 2,49 (m, 1H), 2,39 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 2,32 – 2,17 (m, 2H), 2,01 (dd, J = 12,6, 7,6 Hz, 1H), 1,87 – 1,58 (m, 5H), 1,58 (dd, J = 13,2, 8,9 Hz, 1H), 1,50 (dd, J = 12,6, 9,7 Hz, 1H), 1,17 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 2,6 Hz, 3H).</p>	<p>Etapas 1-3,3- dimetilciclopentano Condiciones de SFC quirál: AD-H 5 µm-21X250 mm, coeluyente: iPrOH-NH<sub>3</sub> (15 %){pico 2}</p>
<p>20 25</p>	<p>259</p>  <p>3-(5-((2R,3S)-3-(3,3-dimetilciclopentil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	<p>472,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 1H), 5,17 (dd, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,58 (q, J = 17,2 Hz, 2H), 3,98 – 3,82 (m, 3H), 3,47 (dq, J = 7,6, 3,7 Hz, 1H), 3,23 (ddd, J = 23,8, 16,1, 8,8 Hz, 3H), 2,93 (ddd, J = 17,7, 13,8, 5,4 Hz, 1H), 2,81 (ddd, J = 17,8, 4,7, 2,4 Hz, 1H), 2,85 (m, J = 13,1, 4,7 Hz, 1H), 2,39 (q, J = 7,1, 5,2 Hz, 1H), 2,33 – 2,17 (m, 2H), 1,83 (dd, J = 12,6, 7,5 Hz, 1H), 1,89 – 1,78 (m, 3H), 1,71 (ddd, J = 12,8, 9,4, 6,9 Hz, 2H), 1,57 (dt, J = 12,5, 8,4 Hz, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,05 (s, 3H).</p>	<p>Etapas 1-3,3- dimetilciclopentano Condiciones de SFC quirál: AD-H 5 µm-21X250 mm, coeluyente: iPrOH-NH<sub>3</sub> (15 %){pico 1}</p>
<p>30 35</p>	<p>260</p>  <p>3-(1-oxo-5-((1R,2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)ciclohexil)metil)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	<p>440,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,50 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,51 – 4,25 (m, 2H), 4,05 – 3,92 (m, 1H), 3,43 – 3,30 (m, 2H), 3,28 (dd, J = 13,5, 3,5 Hz, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,67 – 2,54 (m, 1H), 2,49 (dd, J = 13,1, 4,2 Hz, 2H), 2,29 – 1,96 (m, 1H), 1,74 (s, 2H), 1,65 – 1,40 (m, 1H), 1,23 (s, 4H), 1,04 (s, J = 6,7 Hz, 2H).</p>	<p>Etapas 1-1-13; tetrahidropiran-3-ona Condiciones de SFC quirál: IA 5 µm-21X250 mm, coeluyente: EtOH (35 %) {pico 1}</p>
<p>40 45</p>	<p>261</p>  <p>3-(1-oxo-5-((1R,2S)-2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)ciclohexil)metil)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>440,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,50 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,51 – 4,25 (m, 2H), 4,05 – 3,82 (m, 1H), 3,43 – 3,30 (m, 2H), 3,28 (dd, J = 13,0, 3,5 Hz, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,67 – 2,54 (m, 1H), 2,49 (dd, J = 13,1, 4,2 Hz, 2H), 2,29 – 1,96 (m, 1H), 1,74 (s, 2H), 1,65 – 1,40 (m, 1H), 1,23 (s, 4H), 1,04 (s, J = 6,7 Hz, 2H).</p>	<p>Etapas 1-1-13; tetrahidropiran-3-ona Condiciones de SFC quirál: IA 5 µm-21X250 mm, coeluyente: EtOH (35 %) {pico 2}</p>
<p>50</p>	<p>262</p>  <p>3-(4-fluoro-1-oxo-5-((2R,3S)-3-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	<p>460,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,71 – 7,36 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,51 – 4,34 (m, 2H), 3,98 (ddd, J = 11,1, 3,8, 1,8 Hz, 1H), 3,79 (ddd, J = 25,7, 10,9, 3,2 Hz, 3H), 3,82 (dd, J = 11,2, 8,5 Hz, 1H), 3,45 – 3,34 (m, 2H), 3,34 – 3,18 (m, 2H), 3,05 (ddd, J = 14,8, 15,4, 4,5 Hz, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,68 – 2,67 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,42 (dd, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,27 – 2,17 (m, 1H), 2,12 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,01 (ddd, J = 10,8, 5,4, 2,9 Hz, 1H), 1,81 – 1,49 (m, 3H).</p>	<p>Etapas 1- tetrahidropiran-3-ona Condiciones de SFC quirál: CELL-2 5 µm-21X250 mm, coeluyente: iPrOH-NH<sub>3</sub> (30 %){pico 1}</p>

(continua)

<p>5 10</p>	<p><b>263</b></p>  <p>3-(4-fluoro-1-oxo-5-((2R,3S)-3-((tetrahydro-2H-piran-3-ylamino)tetrahydro-2H-piran-2-yl)methyl)isoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>460,3</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,71 – 7,36 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,51 – 4,34 (m, 2H), 3,98 (ddd, J = 11,1, 3,9, 1,8 Hz, 1H), 3,79 (ddt, J = 25,7, 10,9, 3,2 Hz, 3H), 3,52 (dd, J = 11,2, 8,5 Hz, 1H), 3,45 – 3,34 (m, 2H), 3,34 – 3,18 (m, 2H), 3,05 (ddd, J = 14,5, 10,4, 4,2 Hz, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,42 (dd, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,27 – 2,17 (m, 1H), 2,12 (s, J = 5,2 Hz, 1H), 2,01 (ddd, J = 10,8, 5,4, 2,9 Hz, 1H), 1,81 – 1,49 (m, 3H).</p>	<p>Etapas 1: tetrahidropirano-3-ona Condiciones de SFC quirál: CELL-2.5 µm-21X250 mm, coeluyente: iPrOH-NH<sub>3</sub> (30 %) [pico 2]</p>
<p>15</p>	<p><b>264</b></p>  <p>3-(4-fluoro-5-(((2R,3S)-3-(4-(metoximetil)amino)tetrahydro-2H-piran-2-yl)methyl)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	<p>502,4</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 17,4 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 17,4 Hz, 1H), 3,67 – 3,72 (m, 2H), 3,33 (s, J = 7,5 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,23 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 3,05 – 2,94 (m, 1H), 2,95 – 2,88 (m, 1H), 2,65 – 2,58 (m, 1H), 2,42 (dd, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 2,01 (ddd, J = 12,5, 5,2, 2,2 Hz, 1H), 1,85 – 1,82 (m, 2H), 1,75 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,73 – 1,58 (m, 5H), 1,51 (dd, J = 7,9, 4,3, 3,8 Hz, 3H).</p>	<p>Etapas 1: 4-(metoximetil)ciclohexanona Condiciones de SFC quirál: IA 5 µm-21X250 mm, coeluyente: iPrOH-DEA (20 %) [pico 1]</p>
<p>20 25</p>	<p><b>265</b></p>  <p>3-(4-fluoro-5-(((2R,3S)-3-(4-(metoximetil)amino)tetrahydro-2H-piran-2-yl)methyl)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>502,4</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,60 – 7,47 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 17,4, 4,5 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 17,4, 2,9 Hz, 1H), 3,76 (ddd, J = 10,3, 7,3, 4,3 Hz, 2H), 3,30 – 3,18 (m, 7H), 3,15 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,04 – 2,94 (m, 1H), 2,94 – 2,86 (m, 1H), 2,66 – 2,55 (m, 1H), 2,42 (dd, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,26 – 2,17 (m, 1H), 2,11 (s, J = 11,5 Hz, 1H), 2,08 – 1,96 (m, 2H), 1,80 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,75 – 1,64 (m, 1H), 1,61 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 1,55 – 1,48 (m, 2H), 1,45 – 1,30 (m, 1H), 1,12 – 0,98 (m, 2H).</p>	<p>Etapas 1: 4-(metoximetil)ciclohexanona Condiciones de SFC quirál: IA 5 µm-21X250 mm, coeluyente: iPrOH-DEA (20 %) [pico 2]</p>
<p>30</p>	<p><b>266</b></p>  <p>3-(5-(((1R,2S)-2-(bicyclo[3,1,0]hexan-3-ylamino)ciclohexil)methyl)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>436,3</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,54 – 4,27 (m, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,08 – 2,74 (m, 2H), 2,81 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,41 (dd, J = 13,3, 5,2 Hz, 3H), 2,17 – 1,85 (m, 2H), 1,69 (s, 1H), 1,62 – 1,21 (m, 5H), 1,18 – 0,76 (m, 3H).</p>	<p>Etapas 1: bicyclo[3,1,0]hexan-3-ona Condiciones de SFC quirál: IG 5 µm-21X250 mm, coeluyente: EtOH-TFA (30 %) [pico 2]</p>

Procedimiento 23, Ejemplos 267 y 268

[0582]



40 [0583] **Etapa 1:** Preparación de *terc-butil* (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((4-cianociclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de butilo (Isómero 1) y (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((4-cianociclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de butilo (Isómero 2). Se tomó 1-13 (75 mg, 0,175 mmol) en DMF (1,5 mL) y se añadió 4-oxociclohexano-1-carbonitrilo (215 mg, 1,75 mmol) seguido de ácido acético (100  $\mu\text{L}$ , 1,75 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante una noche y se concentró *in vacuo* para eliminar el disolvente. El residuo se recogió en metanol (1,5 mL) y se añadió  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (54,9 mg, 0,873 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 2 horas, después la mezcla se concentró *in vacuo* y se sometió a purificación por cromatografía en columna de  $\text{SiO}_2$  (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) para obtener una mezcla de productos estereoisoméricos. A continuación, la mezcla se purificó mediante cromatografía quiral SFC (Column: AD-H 250 mm  $\times$  21,2 mm, 5  $\mu\text{m}$ , eluyente: 30%  $\text{IPA-NH}_3$ ) para obtener 4-(((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)ciclohexil)amino)ciclohexano-1-carbonitrilo (Isómero 1) y 4-(((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)ciclohexil)amino)ciclohexano-1-carbonitrilo (Isómero 2). ES/MS: 537.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , Isómero 1) y 537.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , Isómero 2).

55 [0584] **Etapa 2a.** Preparación de 4-(((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)ciclohexil)amino)ciclohexano-1-carbonitrilo (Ejemplo 267). Se tomó 4-(((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)ciclohexil)amino)ciclohexano-1-carbonitrilo (Isómero 1) (37,0 mg, 68,9  $\mu\text{mol}$ ) en MeCN (2,0 mL) y se añadió ácido bencenosulfónico (27,3 mg, 0,172 mmol). La reacción se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos y, a continuación, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó directamente por RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0,1% de TFA) para obtener el producto (Ejemplo 267) como sal de trifluoracetato. ES/MS: 463.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.99 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.71 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 5.12 (dd,  $J = 13.3, 5.1$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H), 3.16 (d,  $J = 40.1$  Hz, 3H), 2.93 (ddd,  $J = 17.3, 13.5, 5.4$  Hz, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 1H), 2.45 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 1.88 (m, 8H), 1.91 - 1.21 (m, 7H), 1.04 (s, 3H).

65 [0585] **Etapa 2a.** Preparación de 4-(((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)ciclohexil)amino)ciclohexano-1-carbonitrilo (Ejemplo 268). Se tomó 4-(((1S,2R)-2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)metil)ciclohexil)amino)ciclohexano-1-carbonitrilo (Isómero 2) (60,9 mg, 0,113 mmol) en MeCN (2,0

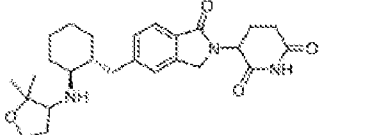
mL) y se añadió ácido bencenosulfónico (44,9 mg, 0,284 mmol). La reacción se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos y, a continuación, la mezcla de reacción se concentró in vacuo y el residuo se purificó directamente por RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0,1% de TFA) para obtener el producto (**Ejemplo 268**) como sal de trifluoroacetato. ES/MS: 463.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.99 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 13.2, 3.5 Hz, 1H), 3.16 - 2.80 (m, 3H), 2.80 - 2.59 (m, 3H), 2.43 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 1.90 (m, 7H), 1.90 - 1.21 (m, 10H), 1.08 (dt, J = 42.8, 8.7 Hz, 2H).

**[0586]** Los siguientes Ejemplos se realizaron usando la ruta general descrita en el **Procedimiento 23** y se muestran a continuación en la **Tabla 14**. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el **Procedimiento 23** y se indican en la última columna de la **Tabla 14** - "Cambios en el **Procedimiento 23**": Diferentes reactivos/materiales de partida". Un experto en la materia reconocerá fácilmente qué reactivos/materiales de partida del **procedimiento 23** se han sustituido por los diferentes reactivos/materiales de partida que se indican a continuación.

Tabla 14

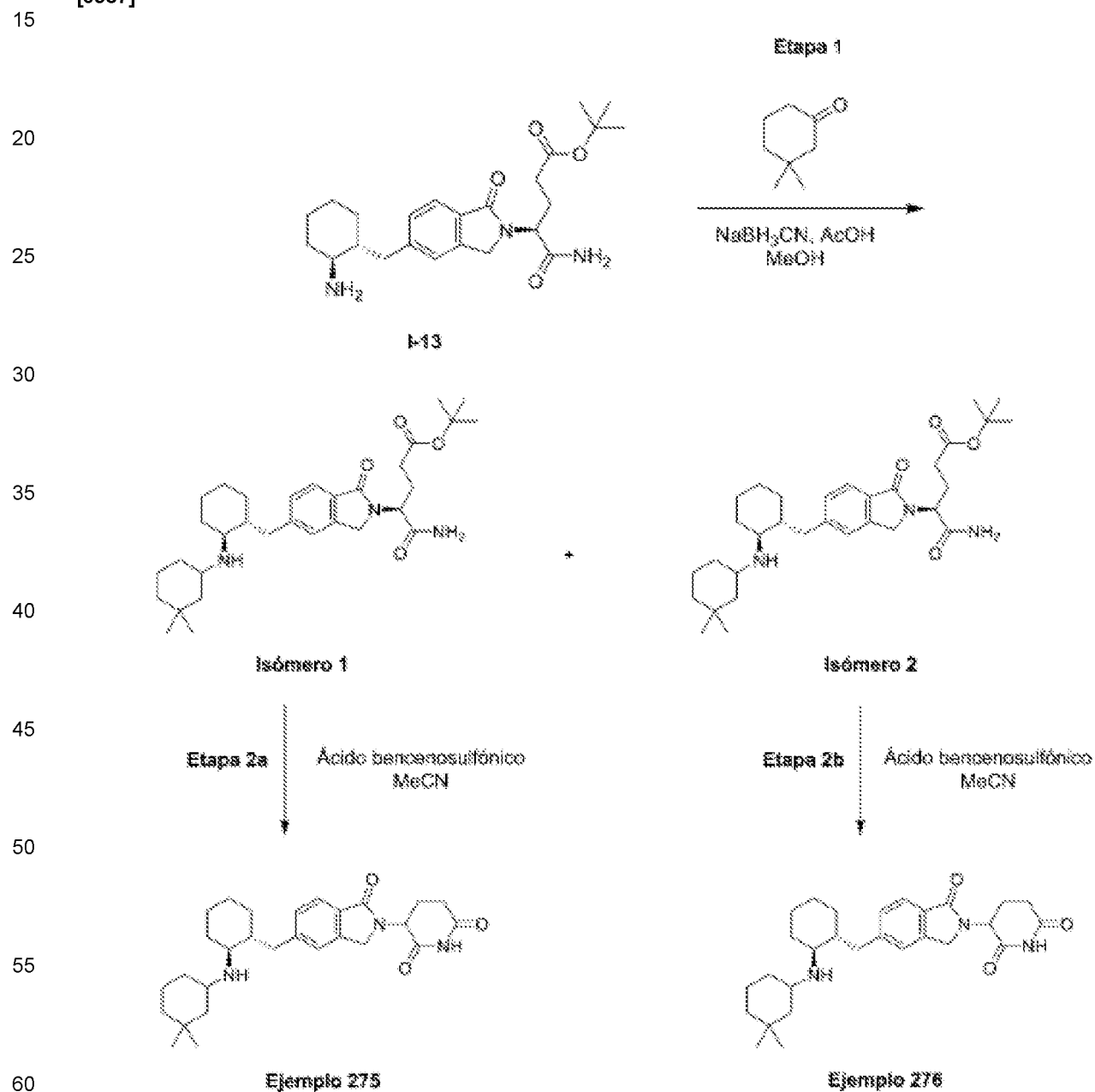
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	<sup>1</sup> H-NMR	Cambios en el Procedimiento 23: Diferentes reactivos/materiales de partida
268		477.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.99 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.31 - 3.16 (m, 1H), 3.10 (s, 1H), 3.04 - 2.84 (m, 2H), 2.84 - 2.66 (m, 4H), 2.47 - 2.24 (m, 2H), 2.20 - 1.86 (m, 3H), 1.85 - 1.27 (m, 10H), 1.05 (d, J = 8.2 Hz, 2H).	Etapas 1: 2-(4-ciclohexil)acetone nitrilo Condiciones de SFC quirales: AD-H 5 µm-21X250 mm, coeluyente: IPA-NH <sub>4</sub> (30 %) [pico 1]
270		477.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.99 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.30 - 3.02 (m, 2H), 2.88 - 2.84 (m, 2H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.48 - 2.30 (m, 4H), 2.25 - 1.85 (m, 4H), 1.85 - 0.94 (m, 11H).	Etapas 1: 2-(4-ciclohexil)acetone nitrilo Condiciones de SFC quirales: AD-H 5 µm-21X250 mm, coeluyente: IPA-NH <sub>4</sub> (30 %) [pico 2]
271		500.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.99 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 17.4, 2.6 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 17.4, 2.2 Hz, 1H), 3.52 - 3.20 (m, 2H), 3.20 - 2.89 (m, 1H), 2.82 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.61 (dt, J = 17.4, 3.1 Hz, 1H), 2.38 (ddd, J = 13.8, 9.9, 4.1 Hz, 1H), 2.25 - 1.86 (m, 4H), 1.93 - 1.66 (m, 5H), 1.66 - 1.17 (m, 16H), 1.17 - 0.77 (m, 2H).	Etapas 1: 2,2-difluoroespiro[2,5]octan-6-ona Condiciones de SFC quirales: IA 5 µm-21X250 mm, coeluyente: IPA-NH <sub>4</sub> (30 %) [pico 1]
272		500.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.99 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 17.5, 2.1 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 17.4, 2.7 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 13.3, 3.7 Hz, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.82 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.75 - 2.57 (m, 1H), 2.44 - 2.25 (m, 2H), 2.23 - 1.93 (m, 4H), 1.96 - 1.13 (m, 14H), 1.16 - 0.94 (m, 2H).	Etapas 1: 2,2-difluoroespiro[2,5]octan-6-ona Condiciones de SFC quirales: IA 5 µm-21X250 mm, coeluyente: IPA-NH <sub>4</sub> (30 %) [pico 2]
273		454.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.99 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 17.2, 4.7 Hz, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 1H), 3.67 (w, J = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 3.76 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.32 - 3.03 (m, 3H), 2.93 (ddd, J = 18.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 18.2, 15.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 2H), 2.30 - 1.88 (m, 4H), 1.75 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.65 - 1.44 (m, 3H), 1.29 (d, J = 13.0 Hz, 7H), 1.08 (t, J = 9.4 Hz, 2H).	Etapas 1: 2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-ona Condiciones de SFC quirales: IA 5 µm-21X250 mm, coeluyente: EtOH (25 %) [pico 1]

(continua)

<p>274</p>	 <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((3,3-dimethyltetrahydrofuran-3-ylamino)cyclohexyl)methyl))-1-oxoisindolin-2-yl)pipiperidina-2,5-diona (isómero 2)</p>	<p>454,2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,89 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,12 (qd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 17,3, 8,0 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,3, 5,4 Hz, 1H), 3,89 (td, J = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 3,77 (q, J = 8,6 Hz, 1H), 3,24 (qd, J = 13,3, 3,4 Hz, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 18,0, 13,8, 5,4 Hz, 1H), 2,69 ~ 2,55 (m, 1H), 2,49 ~ 2,30 (m, 3H), 2,30 ~ 1,87 (m, 5H), 1,84 ~ 1,64 (m, 1H), 1,54 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 1,31 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 1,09 ~ 0,83 (m, 2H).</p>	<p>Etapa 1: 2,2-dimetiltetrahidrofuran-3-ona Condiciones de SFC quiral: FA 5 µm-21X250 mm, disolvente: EtOH (25 %) [pico 1]</p>
------------	--	--------------	---	---

Procedimiento 24, Ejemplos 275 y 276

[0587]



[0588] Etapa 1: Preparación (4S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((3,3-dimetilciclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (Isómero 1) y (4S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((3,3-dimetilciclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (Isómero 2). Se cargó un vial con (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-

*butilo(1-13)* (100 mg, 0,233 mmol). 233 mmol), 3,3-dimetilciclohexanona (294 mg, 2,33 mmol), cianoborohidruro sódico (43,9 mg, 0,698 mmol), MeOH (1,00 mL) y ácido acético (0,0133 mL, 0,233 mmol). La reacción se mezcló a temperatura ambiente durante 1,5 h, añadiendo 3,3-dimetilciclohexanona adicional según fuera necesario para alcanzar la conversión completa. Una vez completada, la mezcla se concentró *in vacuo* y se purificó directamente mediante cromatografía en columna (eluyente: 0-20% gradiente MeOH/DCM) a (4S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((3,3-dimetilciclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo (Isómero 1) como sólido (37.3 mg) y (4S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((3,3-dimetilciclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo (Isómero 2). ES/MS: 540.5 (M+H<sup>+</sup>, Isómero 1) y 540.3 (M+H<sup>+</sup>, Isómero 2).

**[0589] Etapa 2a. Preparación de 3-(5-(((1R,2S)-2-((3,3-dimetilciclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 275).** Se cargó un vial con (4S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((3,3-dimetilciclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo (37,3 mg, 69,1 μmol), MeCN (1,11 mL) y ácido benzenosulfónico (32,8 mg, 0,106 mmol). La reacción se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. Transcurrido este tiempo, la reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se recogió en DMSO y se purificó directamente por RP-HPLC (eluyente: 0-100% gradiente MeCN/agua con 0,1% TFA) para obtener el producto (**Ejemplo 275**) como sal de trifluoroacetato. ES/MS: 466.4 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.99 (s, 1H), 8.34 (d, J = 35.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.26 (ddd, J = 12.9, 9.3, 3.7 Hz, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.92 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.61 (dt, J = 16.9, 3.2 Hz, 1H), 2.40 (qd, J = 13.7, 13.3, 4.7 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.99 (dtd, J = 12.4, 5.2, 2.3 Hz, 2H), 1.88 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.46 (m, 5H), 1.45 - 1.15 (m, 5H), 1.07 (qd, J = 12.9, 11.0, 7.1 Hz, 3H), 0.99 - 0.85 (m, 6H).

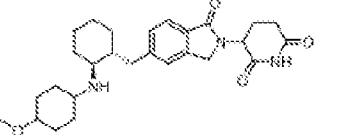
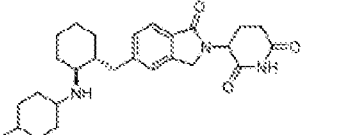
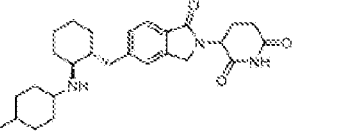
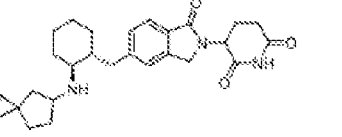
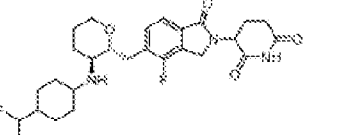
**[0590] Etapa 2b. Preparación de 3-(5-(((1R,2S)-2-((3,3-dimetilciclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 276).** Se cargó un vial con (4S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((3,3-dimetilciclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo (17,9 mg, 33,2 μmol), MeCN (0,533 mL) y ácido benzenosulfónico (15,7 mg, 0,224 mmol). La reacción se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. Transcurrido este tiempo, la reacción se concentró *in vacuo*. El residuo se recogió en DMSO y se purificó directamente por RP-HPLC (eluyente: 0-100% gradiente MeCN/agua con 0,1% TFA) para obtener el producto (**Ejemplo 276**) como sal de trifluoroacetato. ES/MS: 466.4 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.99 (s, 1H), 8.30 (d, J = 35.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.37 - 3.20 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.92 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.39 (qd, J = 13.3, 4.3 Hz, 2H), 2.09 (t, J = 13.8 Hz, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.88 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.46 (m, 5H), 1.45 - 1.15 (m, 5H), 1.14 - 0.99 (m, 3H), 0.99 - 0.86 (m, 6H).

**[0591]** Los siguientes Ejemplos se realizaron utilizando la ruta general descrita en el **Procedimiento 24** y se muestran a continuación en la **Tabla 15**. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el **Procedimiento 24** y se indican en la última columna de la **Tabla 15** - "Cambios al **Procedimiento 24**": Diferentes reactivos/materiales de partida". Un experto en la materia reconocerá fácilmente qué reactivos/materiales de partida **del procedimiento 24** se han sustituido por los diferentes reactivos/materiales de partida que se indican a continuación.

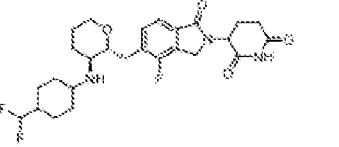
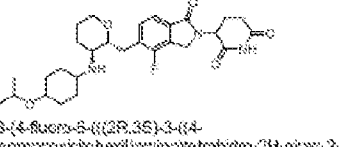
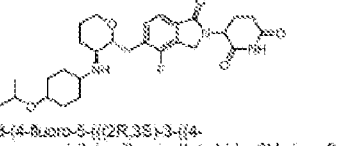
Tabla 15

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	<sup>1</sup> H-NMR	Cambios en el Procedimiento 24: Diferentes reactivos/materiales de partida
277		466.4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.35 (m, 2H), 5.18 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.44 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.28 - 3.14 (m, 4H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.46 (m, 2H), 2.38 - 2.07 (m, 6H), 1.88 (dd, J = 41.8, 11.4 Hz, 2H), 1.72 - 1.41 (m, 6H), 1.34 (dd, J = 16.7, 8.2 Hz, 2H), 1.19 (q, J = 12.6 Hz, 2H); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 5.18 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.40 (m, 2H), 3.53 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.35 - 3.13 (m, 4H), 2.94 (ddd, J = 15.4, 13.4, 5.4 Hz, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.60 - 2.41 (m, 2H), 2.38 - 2.04 (m, 6H), 1.88 - 1.77 (m, 6H), 1.77 - 1.35 (m, 7H), 1.19 (q, J = 12.2 Hz, 2H); <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.35 (m, 2H), 5.18 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.28 - 3.14 (m, 4H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.46 (m, 2H), 2.38 - 2.07 (m, 6H), 1.88 (dd, J = 41.8, 11.4 Hz, 2H), 1.72 - 1.41 (m, 6H), 1.34 (dd, J = 16.7, 8.2 Hz, 2H), 1.19 (q, J = 12.6 Hz, 2H).	4-metilciclohexanona

(continua)

<p>5 10 15</p>	 <p>3-(5-((1R,2S)-2-((4-metilciclohexil)amino)ciclohexil)methyl)-1-oxoisindolin-2-yl)piiperidina-2,6-diona (isomero 2)</p>	<p>468,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,34 (m, 2H), 5,18 (td, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,88 - 4,48 (m, 2H), 3,93 (td, J = 10,1 Hz, 1H), 3,38 (td, J = 3,8 Hz, 1H), 3,30 - 3,13 (m, 4H), 2,84 (ddd, J = 18,4, 13,4, 5,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,76 (m, 1H), 2,60 - 2,41 (m, 2H), 2,28 - 2,04 (m, 4H), 1,98 - 1,77 (m, 6H), 1,77 - 1,59 (m, 7H), 1,19 (q, J = 12,2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,34 (m, 2H), 5,18 (td, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,88 - 4,48 (m, 2H), 3,93 (td, J = 10,1 Hz, 1H), 3,38 (td, J = 3,8 Hz, 1H), 3,30 - 3,13 (m, 4H), 2,84 (ddd, J = 18,4, 13,4, 5,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,76 (m, 1H), 2,60 - 2,41 (m, 2H), 2,28 - 2,04 (m, 4H), 1,98 - 1,77 (m, 6H), 1,77 - 1,59 (m, 7H), 1,19 (q, J = 12,2 Hz, 2H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,79 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,36 (m, 2H), 5,18 (td, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,88 - 4,48 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,28 - 3,14 (m, 4H), 2,66 - 2,67 (m, 1H), 2,81 (ddd, J = 17,6, 4,7, 2,4 Hz, 1H), 2,60 - 2,46 (m, 2H), 2,28 - 2,07 (m, 6H), 1,89 (qd, J = 41,8, 11,4 Hz, 2H), 1,72 - 1,41 (m, 6H), 1,34 (td, J = 16,7, 8,2 Hz, 2H), 1,18 (q, J = 12,8 Hz, 2H).</p>	<p>4-metilciclohexanona</p>
<p>20 25</p>	 <p>3-(5-((1R,2S)-2-((4-metilciclohexil)amino)ciclohexil)methyl)-1-oxoisindolin-2-yl)piiperidina-2,6-diona (isomero 1)</p>	<p>462,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,88 (s, 1H), 8,27 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 (ddd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 1H), 5,11 (td, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 13,2, 3,5 Hz, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 1H), 2,39 (td, J = 13,2, 8,9 Hz, 2H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 2,00 (ddd, J = 10,5, 5,4, 2,8 Hz, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,76 - 1,66 (m, 3H), 1,54 (q, J = 13,3 Hz, 5H), 1,37 (dp, J = 20,5, 10,5, 9,9 Hz, 3H), 1,11 - 0,99 (m, 2H), 0,97 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 1H).</p>	<p>4-metilciclohexanona</p>
<p>30 35</p>	 <p>3-(5-((1R,2S)-2-((4-metilciclohexil)amino)ciclohexil)methyl)-1-oxoisindolin-2-yl)piiperidina-2,6-diona (isomero 2)</p>	<p>462,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,89 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (td, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,11 (td, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 13,3, 3,4 Hz, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,39 (td, J = 13,5, 4,4 Hz, 2H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 2,00 (ddd, J = 10,5, 5,6, 2,9 Hz, 1H), 1,92 - 1,78 (m, 2H), 1,74 (q, J = 4,7, 3,9 Hz, 3H), 1,66 - 1,48 (m, 6H), 1,36 (td, J = 25,8, 11,4 Hz, 3H), 1,10 - 0,99 (m, 2H), 0,97 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 1H).</p>	<p>4-metilciclohexanona</p>
<p>40 45</p>	 <p>3-(1-oxo-5-((1R,2S)-5-(azetilo)[2,4]heptan-5-ilamino)ciclohexil)methyl)-1-oxoisindolin-2-yl)piiperidina-2,6-diona (isomero 1)</p>	<p>460,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,32 (m, 2H), 5,18 (td, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,80 - 4,41 (m, 2H), 3,97 (td, J = 7,8 Hz, 1H), 3,16 (td, J = 10,4 Hz, 1H), 2,97 - 2,77 (m, 2H), 2,62 - 2,46 (m, 2H), 2,37 - 2,13 (m, 3H), 2,03 - 1,75 (m, 6H), 1,76 - 1,42 (m, 6H), 1,22 (q, J = 10,5, 9,9 Hz, 2H), 0,88 - 0,43 (m, 4H).</p>	<p>Esano[2,4]heptan-6-ona</p>
<p>50</p>	 <p>3-(5-((1R,2S)-3-(4-(difluorometil)ciclohexil)amino)tetrahidro-2H-pirano-2-il)methyl)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-yl)piiperidina-2,6-diona (isomero 1)</p>	<p>508,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,67 - 7,51 (m, 2H), 5,99 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,17 (td, J = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 4,86 - 4,50 (m, 2H), 3,97 - 3,86 (m, 2H), 3,51 - 3,38 (m, 2H), 3,18 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,88 - 2,78 (m, 1H), 2,59 - 2,48 (m, 1H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 2,02 (q, J = 23,9, 19,5 Hz, 4H), 1,91 - 1,61 (m, 7H).</p>	<p>1-(4-(difluorometil)ciclohexanona</p>

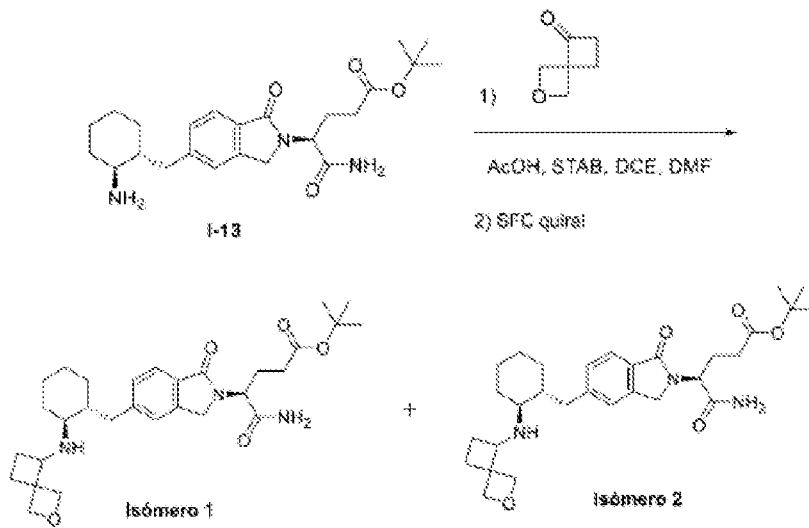
(continua)

<p>5 10</p>	 <p>3-(5-((2R,3S)-3-(4-(difluoromethyl)cyclohexyl)amino)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>508,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (300 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,85 – 7,45 (m, 2H), 5,72 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 5,17 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,54 – 4,48 (m, 2H), 3,98 – 3,82 (m, 2H), 3,21 – 3,08 (m, 2H), 2,53 (ddd, J = 16,4, 13,4, 5,3 Hz, 1H), 2,87 – 2,78 (m, 1H), 2,53 (qd, J = 13,3, 4,8 Hz, 1H), 2,44 – 2,13 (m, 4H), 2,02 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,51 – 1,64 (m, 4H), 1,57 (q, J = 13,6, 12,8 Hz, 1H), 1,40 (p, J = 13,3, 12,8 Hz, 3H).</p>	<p>1-41; 4-(difluoromethyl)ciclohexanona</p>
<p>15</p>	 <p>3-(4-fluoro-5-((2R,3S)-3-(4-isopropoxyciclohexyl)amino)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	<p>518,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,63 – 4,29 (m, 2H), 3,84 – 3,73 (m, 2H), 3,68 (s, J = 6,1 Hz, 1H), 3,31 – 3,12 (m, 5H), 3,06 – 2,80 (m, 2H), 2,70 – 2,58 (m, 1H), 2,46 – 2,36 (m, 1H), 2,21 (dd, J = 9,3, 5,6 Hz, 1H), 1,80 – 1,47 (m, 3H), 1,47 – 1,33 (m, 1H), 1,32 – 1,15 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,1 Hz, 6H).</p>	<p>1-41; 4-isopropoxyciclohexanona</p>
<p>20 25</p>	 <p>3-(4-fluoro-5-((2R,3S)-3-(4-isopropoxyciclohexyl)amino)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	<p>516,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,63 – 4,32 (m, 2H), 3,75 (q, J = 10,7, 8,3 Hz, 3H), 3,68 – 3,58 (m, 2H), 3,28 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,07 – 2,85 (m, 2H), 2,61 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,43 (dd, J = 13,1, 4,6 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,07 – 1,85 (m, 1H), 1,78 (q, J = 13,1, 12,1 Hz, 4H), 1,62 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 1,53 – 1,38 (m, 2H), 1,08 (d, J = 6,0 Hz, 6H).</p>	<p>1-41; 4-isopropoxyciclohexanona</p>

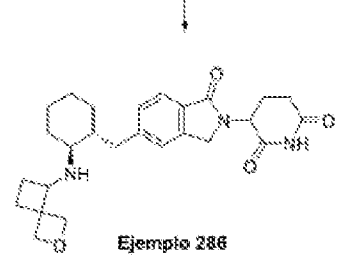
Procedimiento 25, Ejemplos 286

[0592]

Etapla 1



Etapla 2



[0593] **Etap 1: Preparación de *tert*-butil (4S)-4-(5-(((1R,2S)-2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-5-il)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato (Isómero 1) y *tert*-butil (4S)-4-(5-(((1R,2S)-2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-5-il)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato (Isómero 2).** Al (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo (I-13) (86 mg, 0,20 mmol) en DCE (2.5 mL) y DMF (1,5 mL) se añadió 2-oxaspiro[3.3]heptan-5-ona (29 mg, 0,26 mmol) seguido de ácido acético (34 µL, 0,60 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos, tras lo cual se añadió triacetoxiborohidruro sódico (127 mg, 0,60 mmol) en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, se añadió 2-oxaspiro[3.3]heptan-5-ona (100 mg, 0,69 mmol) y la reacción continuó durante la noche. La reacción se extinguió con NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x2). Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> (eluyente: hexanos/EtOAc y después EtOAc/MeOH\* 10% NH<sub>4</sub>OH). El material se sometió a purificación adicional mediante cromatografía quiral SFC (columna: CELL-2 250x21,2mm, 5µm, eluyente: 45% MeOH-DEA) para obtener (4S)-4-(5-(((1R,2S)-2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-5-il)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de *tert*-butilo (Isómero 1) y (4S)-4-(5-(((1R,2S)-2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-5-il)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de *tert*-butilo (Isómero 2). El isómero 1 pasó a la etapa siguiente.

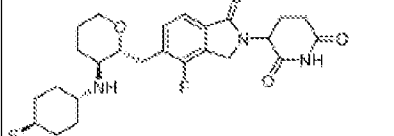
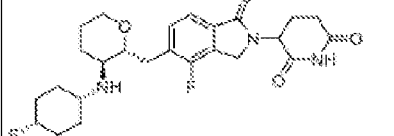
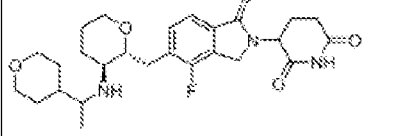
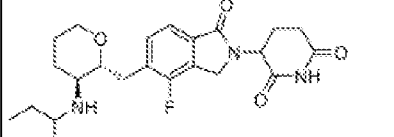
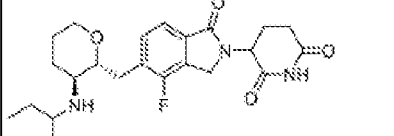
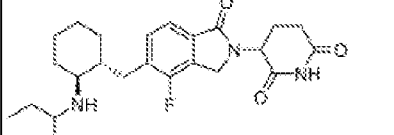
[0594] **Etap 2a. Preparación de 3-(5-(((1R,2S)-2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-5-il)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 286)** A una solución de (4S)-4-(5-(((1R,2S)-2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-5-il)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-amino-5-oxopentanoato de *tert*-butilo (Isómero 1, 21 mg, 0,04 mmol) en MeCN (1 mL) se añadió ácido benceno sulfónico (19 mg, 0,12 mmol). A continuación, la reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 130 °C durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con DMSO y se purificó por RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0,1% de TFA) para obtener el producto base. ES/MS: 452.3 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 4H), 3.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.78 (ddd, J = 17.5, 4.6, 2.4 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 13.3, 10.2 Hz, 2H), 2.47 (td, J = 13.4, 4.8 Hz, 4H), 2.30 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 1.92 (m, 2H), 1.86 - 1.37 (m, 5H), 1.37 - 1.08 (m, 2H).

[0595] Los siguientes Ejemplos se realizaron utilizando la ruta general descrita en el **Procedimiento 25** y se muestran a continuación en la **Tabla 16**. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el **Procedimiento 25** y se indican en la última columna de la **Tabla 16** - "Cambios al **Procedimiento 25**": Diferentes reactivos/materiales de partida". Un experto en la materia reconocerá fácilmente qué reactivos/materiales de partida del **procedimiento 25** se han sustituido por los diferentes reactivos/materiales de partida que se indican a continuación.

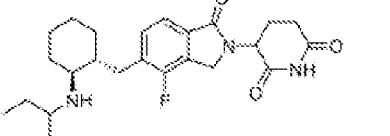
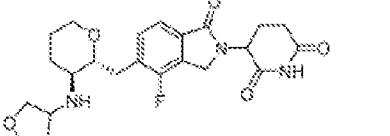
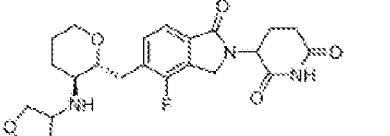
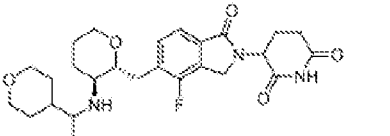
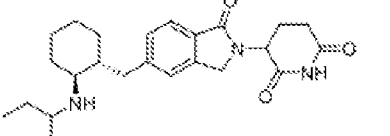
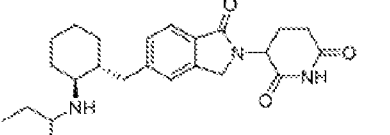
Tabla 16

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	<sup>1</sup> H-NMR	Cambios en el Procedimiento 25: Diferentes reactivos/materiales de partida
287		486,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.01 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 17.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.87 - 3.88 (m, 2H), 3.27 (s, J = 11.6, 2.6 Hz, 4H), 3.13 (s, 1H), 2.92 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.67 - 2.62 (m, 2H), 2.50 - 2.35 (m, 1H), 2.11 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.05 - 1.79 (m, 3H), 1.77 - 1.41 (m, 3H), 1.41 - 1.28 (m, 3H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.10 (q, J = 9.9, 3.2 Hz, 2H).	Etap 1: I-14; 1-tetrahidropiran-4-letanona Condiciones de SFC quiral: AD-H 5 µm-21X250 mm, coeluyente: IPA-NH <sub>4</sub> (30 %) [pico 1]
288		486,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.01 (s, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 1H), 7.76 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.91 (ddd, J = 14.8, 11.1, 4.0 Hz, 2H), 3.32 (ddd, J = 18.2, 11.6, 8.3, 3.3 Hz, 3H), 3.18 (m, J = 12.9, 6.2 Hz, 2H), 2.92 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.71 - 2.52 (m, 3H), 2.50 - 2.35 (m, 1H), 2.13 - 1.91 (m, 4H), 1.72 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.58 - 1.38 (m, 3H), 1.36 (dt, J = 12.2, 6.6 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 9.1 Hz, 2H).	Etap 1: I-14; 1-tetrahidropiran-4-letanona Condiciones de SFC quiral: AD-H 5 µm-21X250 mm, coeluyente: IPA-NH <sub>4</sub> (30 %) [pico 2]

(continua)

<p>289</p> <p>5</p> <p>10</p>	 <p>3-(4-fluoro-5-((2R,3S)-3-((4-fluorociclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-yl)metil)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	<p>476,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,75 – 4,28 (m, 3H), 3,67 – 3,66 (m, 2H), 3,25 (t, J = 14,4 Hz, 3H), 3,06 – 2,86 (m, 2H), 2,66 – 2,62 (m, 2H), 2,60 – 2,36 (m, 1H), 2,29 – 1,91 (m, 4H), 1,77 – 1,31 (m, 7H), 1,23 (s, 3H).</p>	<p>Etapas 1: 1-41; 4-fluorociclohexanona</p> <p>Condiciones de SFC quiral: AD-H 5 µm-21X250 mm, co-solvente: MeOH (25 %) [pico 1]</p>
<p>290</p> <p>15</p> <p>20</p>	 <p>3-(4-fluoro-5-((2R,3S)-3-((4-fluorociclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-yl)metil)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>476,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,61 – 4,56 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 17,4, 3,5 Hz, 1H), 3,78 (qd, J = 9,4, 7,7, 5,1 Hz, 3H), 3,66 (s, 1H), 3,31 – 3,28 (m, 3H), 3,06 – 2,86 (m, 2H), 2,65 – 2,66 (m, 1H), 2,60 – 2,35 (m, 1H), 2,24 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,12 – 1,83 (m, 2H), 1,62 – 1,49 (m, 3H), 1,23 (s, 2H).</p>	<p>Etapas 1: 1-41; 4-fluorociclohexanona</p> <p>Condiciones de SFC quiral: AD-H 5 µm-21X250 mm, co-solvente: MeOH (25 %) [pico 2]</p>
<p>291</p> <p>25</p> <p>30</p>	 <p>3-(4-fluoro-1-oxo-5-((2R,3S)-3-((1-tetrahidro-2H-piran-4-yl)etil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-yl)metil)isocindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	<p>466,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,63 – 7,47 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,61 – 4,51 (m, 1H), 4,43 – 4,33 (m, 1H), 4,00 – 3,79 (m, 3H), 3,36 – 3,20 (m, 5H), 3,07 – 2,88 (m, 2H), 2,59 (s, J = 95,6 Hz, 1H), 2,50 – 2,35 (m, 1H), 2,24 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,06 – 1,95 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,79 – 1,48 (m, 3H), 1,43 – 1,29 (m, 2H), 1,23 (d, J = 5,6 Hz, 3H).</p>	<p>Etapas 1: 1-41; 1-tetrahidropiran-4-etonona</p> <p>Condiciones de SFC quiral: IG 5 µm-21X250 mm, co-solvente: IPA-NH<sub>2</sub> (30 %) [pico 1]</p>
<p>292</p> <p>35</p> <p>40</p>	 <p>3-(5-((2R,3S)-3-(sec-butylamino)tetrahidro-2H-piran-2-yl)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	<p>432,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,60 – 7,47 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 17,4, 5,2 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 17,4, 3,1 Hz, 1H), 3,62 – 3,72 (m, 2H), 3,33 – 3,18 (m, 3H), 3,03 – 2,85 (m, 2H), 2,65 – 2,56 (m, 1H), 2,50 – 2,35 (m, 1H), 2,26 – 1,96 (m, 1H), 1,86 – 1,71 (m, 2H), 1,66 – 1,46 (m, 2H), 1,28 – 1,20 (m, 3H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H).</p>	<p>Etapas 1: 1-41; 2-butanona</p> <p>Condiciones de SFC quiral: Cell-2-5 µm-21X250 mm, co-solvente: EtOH (20 %) [pico 1]</p>
<p>293</p> <p>45</p> <p>50</p>	 <p>3-(5-((2R,3S)-3-(sec-butylamino)tetrahidro-2H-piran-2-yl)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>432,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,61 – 7,47 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 17,4, 5,4 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 17,3, 3,2 Hz, 1H), 3,62 – 3,74 (m, 2H), 3,36 – 3,18 (m, 2H), 3,05 – 2,85 (m, 2H), 2,61 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,50 – 2,36 (m, 1H), 2,23 – 1,86 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 2H), 1,65 – 1,53 (m, 2H), 1,52 – 1,34 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 3H), 0,96 – 0,88 (m, 3H).</p>	<p>Etapas 1: 1-41; 2-butanona</p> <p>Condiciones de SFC quiral: Cell-2-5 µm-21X250 mm, co-solvente: EtOH (20 %) [pico 2]</p>
<p>294</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>	 <p>3-(5-((1R,2S)-2-(sec-butylamino)ciclohexil)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	<p>430,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,36 – 8,13 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (s, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 17,3, 3,8 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 34,1, 25,6 Hz, 3H), 2,93 – 2,85 (m, 1H), 2,61 (d, J = 15,3 Hz, 2H), 2,46 – 2,36 (m, 1H), 2,11 – 2,06 (m, 1H), 2,04 – 1,96 (m, 1H), 1,86 – 1,67 (m, 4H), 1,59 – 1,32 (m, 4H), 1,27 (dd, J = 16,8, 8,4 Hz, 3H), 1,07 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,00 – 0,89 (m, 3H).</p>	<p>Etapas 1: 1-14; 2-butanona</p> <p>Condiciones de SFC quiral: IA 5 µm-21X250 mm, co-solvente: IPA-NH<sub>2</sub> (30 %) [pico 1]</p>

(continua)

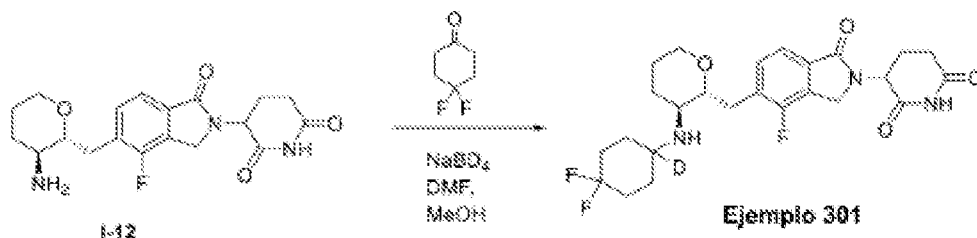
<p>5 10</p>	<p>295</p>  <p>3-(5-((1R,2S)-2-(sec-butylamino)cyclohexyl)methyl)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>489,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,48 – 8,28 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,9, 3,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 17,4, 3,7 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 17,4, 3,5 Hz, 1H), 3,31 – 3,17 (m, 2H), 3,13 (s, 1H), 2,89 – 2,85 (m, 1H), 2,68 – 2,53 (m, 2H), 2,51 – 2,35 (m, 1H), 2,13 – 1,95 (m, 2H), 1,93 – 1,68 (m, 4H), 1,64 – 1,52 (m, 4H), 1,27 (dd, J = 12,1, 6,4 Hz, 3H), 1,15 – 1,02 (m, 2H), 1,04 – 0,89 (m, 3H).</p>	<p>Etapas 1-144; 2-butanona Condiciones de SFC quiral: IA 5 µm-21X250 mm, co-solvente: IPA-NH<sub>3</sub> (30 %) [pico 1]</p>
<p>15</p>	<p>296</p>  <p>3-(4-fluoro-1-oxo-5-((2R,3S)-3-(tetrahydrofuran-3-ylamino)tetrahydro-2H-piran-2-yl)methyl)isindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	<p>448,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,81 – 7,49 (m, 2H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,43 – 4,33 (m, 1H), 3,99 – 3,74 (m, 4H), 3,68 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 3,31 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,23 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 3,08 (dd, J = 14,3, 10,3 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,59 (d, J = 35,5 Hz, 2H), 2,55 – 2,35 (m, 1H), 2,29 (dd, J = 16,3, 10,7, 6,8 Hz, 2H), 2,07 – 1,94 (m, 2H), 1,75 – 1,68 (m, 3H), 1,59 – 1,51 (m, 1H).</p>	<p>Etapas 1-141; Tetrahydrofuran-3-ona Condiciones de SFC quiral: AD-H 5 µm-21X250 mm, co-solvente: EtOH-NH<sub>3</sub> (20 %) [pico 1]</p>
<p>20 25</p>	<p>297</p>  <p>3-(4-fluoro-1-oxo-5-((2R,3S)-3-(tetrahydrofuran-3-ylamino)tetrahydro-2H-piran-2-yl)methyl)isindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>448,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,81 – 7,46 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,38 (q, J = 17,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,94 (dd, J = 8,3, 5,0 Hz, 1H), 3,88 – 3,73 (m, 4H), 3,72 – 3,61 (m, 1H), 3,36 – 3,19 (m, 3H), 3,09 (dd, J = 14,3, 10,3 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,68 – 2,52 (m, 1H), 2,50 – 2,36 (m, 1H), 2,33 – 2,17 (m, 2H), 2,10 – 1,98 (m, 2H), 1,77 – 1,68 (m, 2H), 1,60 – 1,51 (m, 1H).</p>	<p>Etapas 1-141; Tetrahydrofuran-3-ona Condiciones de SFC quiral: AD-H 5 µm-21X250 mm, co-solvente: EtOH-NH<sub>3</sub> (20 %) [pico 2]</p>
<p>30 35</p>	<p>298</p>  <p>3-(4-fluoro-1-oxo-5-((2R,3S)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)etilamino)tetrahydro-2H-piran-2-yl)methyl)isindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>488,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,50 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 3,97 – 3,75 (m, 4H), 3,38 – 3,18 (m, 5H), 3,08 (dd, J = 14,2, 10,3 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 35,5 Hz, 1H), 2,50 – 2,35 (m, 1H), 2,21 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,05 – 1,96 (m, 2H), 1,82 – 1,48 (m, 5H), 1,43 – 1,32 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 3H).</p>	<p>Etapas 1-141; 1-tetrahidropiran-4-iletanona Condiciones de SFC quiral: IG 5 µm-21X250 mm, co-solvente: IPA-NH<sub>3</sub> (30 %) [pico 2]</p>
<p>40 45</p>	<p>299</p>  <p>3-(5-((1R,2S)-2-(sec-butylamino)cyclohexyl)methyl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	<p>412,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 7,8, 3,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,34 – 3,25 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,89 – 2,85 (m, 1H), 2,65 – 2,58 (m, 1H), 2,47 – 2,31 (m, 2H), 2,09 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,80 (ddd, J = 6,6, 5,4, 2,6 Hz, 1H), 1,61 – 1,68 (m, 3H), 1,63 – 1,47 (m, 3H), 1,43 – 1,25 (m, 2H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,11 – 0,98 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H).</p>	<p>Etapas 1-2-butanona Condiciones de SFC quiral: Cell-2-5 µm-21X250 mm, co-solvente: EtOH-NH<sub>3</sub> (30 %) [pico 1]</p>
<p>50</p>	<p>300</p>  <p>3-(5-((1R,2S)-2-(sec-butylamino)cyclohexyl)methyl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>412,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 3,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,31 – 3,22 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,89 – 2,85 (m, 1H), 2,65 – 2,58 (m, 1H), 2,47 – 2,31 (m, 2H), 2,11 – 1,96 (m, 2H), 1,89 – 1,77 (m, 2H), 1,72 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,58 – 1,32 (m, 4H), 1,29 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,08 – 0,98 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H).</p>	<p>Etapas 1-2-butanona Condiciones de SFC quiral: Cell-2-5 µm-21X250 mm, co-solvente: EtOH-NH<sub>3</sub> (30 %) [pico 2]</p>

Procedimiento 26, Ejemplos 301

[0596]

5

10



15

20

**[0597] 3-(5-(((2R,3S)-3-((4,4-difluorociclohexil-1-d)amino)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 301)** 3-(5-(((2R,3S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (I-12) (30 mg, 0,06 mmol) y 4,4-difluorociclohexan-1-ona (75 mg, 0,56 mmol) en DMF (0,5 mL) y se añadió ácido acético (32  $\mu$ L, 0,56 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió MeOH (0,5 mL) seguido de borodeuteruro sódico (12 mg, 0,28 mmol). Tras 5 minutos, la reacción se diluyó con DMSO y se sometió a RP-HPLC (eluyente: gradiente MeCN/agua con 0,1% de TFA). Las fracciones que contenían producto se congelaron y liofilizaron para obtener el producto base. ES/MS: 495,3 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,01 (s, 1H), 8,70 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,59 - 4,34 (m, 2H), 3,83 - 3,71 (m, 1H), 3,24 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,07 - 2,84 (m, 2H), 2,63 (t, J = 17,2 Hz, 1H), 2,42 (td, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,31 - 2,06 (m, 3H), 1,98 (dddd, J = 20,1, 12,7, 7,6, 4,1 Hz, 3H), 1,80 (ddd, J = 18,7, 8,9, 4,6 Hz, 2H), 1,69 (ddd, J = 12,9, 8,1, 4,7 Hz, 3H), 1,61 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 1,52 (ddd, J = 13,2, 8,5, 4,6 Hz, 4H).

25

### Procedimiento 27, Ejemplos 302

**[0598]**

30

35

40

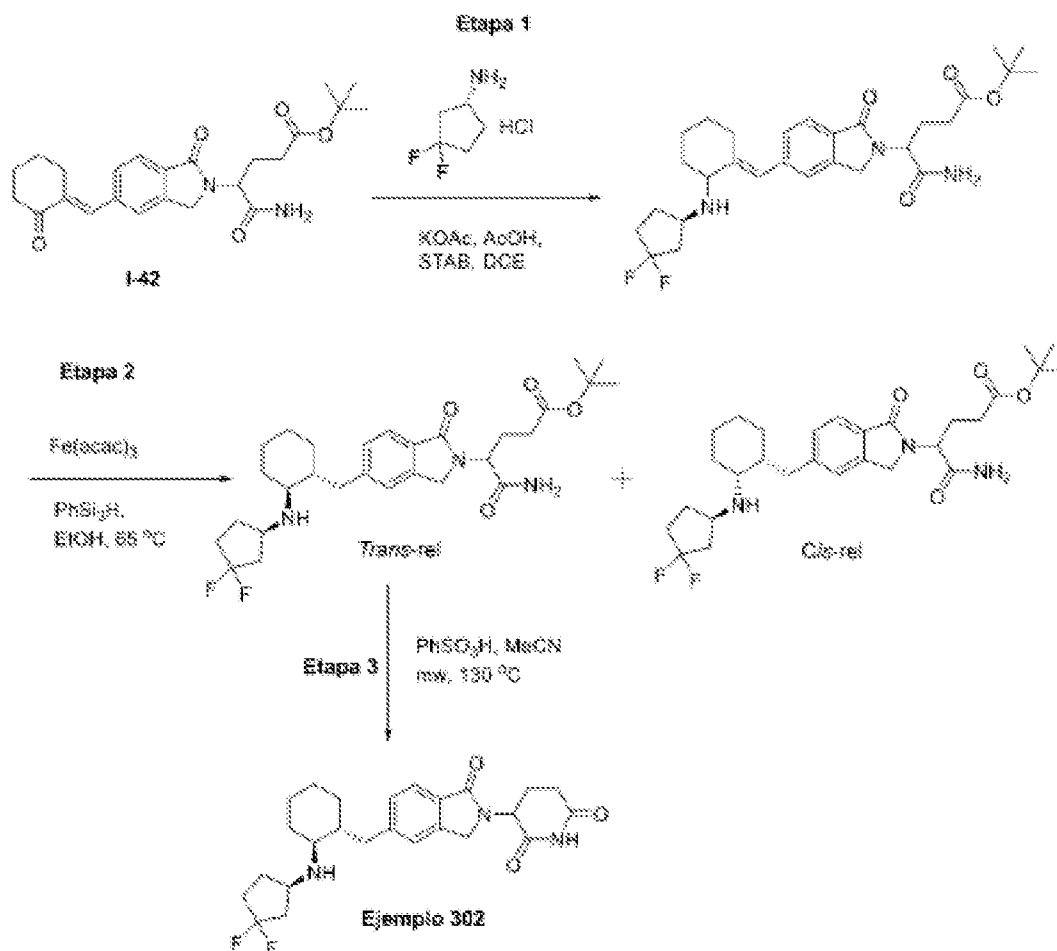
45

50

55

60

65



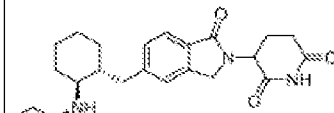
**[0599] Etapa 1: Preparación de 5-amino-4-(5-((E)-2-(((R)-3,3-difluorociclopentilo)amino)ciclohexilideno)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc-butilo*.** A una mezcla de **I-42** (75 mg, 0,18 mmol) e hidrocioruro de (1R)-3,3-difluorociclopentanamina (55 mg, 0,35 mmol) y acetato potásico (35 mg, 0,35 mmol) se añadió DCE (2 mL) seguido de AcOH (40  $\mu$ L, 0,7 mmol). La mezcla se sonicó para disolver los sólidos y luego se agitó a r.t. durante 10 minutos. A continuación se añadió triacetoxibotohidruro sódico (75 mg, 0,35 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, la reacción se extinguió con NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x2). Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron in vacuo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> (eluyente: hexanos/EtOAc y después EtOAc/MeOH). Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron para dar el producto base.

**[0600] Etapa 2: Preparación de 5-amino-4-(5-(((1R,2S)-*rel*-2-(((R)-3,3-difluorociclopentilo)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc-butilo*.** Se tomó 5-amino-4-(5-((E)-2-(((R)-3,3-difluorociclopentilo)amino)ciclohexilideno)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc-butilo* (59 mg, 0,1 mmol) en EtOH (1 mL) y se añadió acetilacetato de hierro(III) (47 mg, 0,13 mmol). Se burbujeó N<sub>2</sub> a través de la reacción durante 5 minutos y después se calentó a 65 °C durante 1 minuto antes de añadir fenil silano (41  $\mu$ L, 0,3 mmol). La reacción se calentó a 65 °C durante 1,5 horas más, tras lo cual se añadió otra porción de fenil silano (41  $\mu$ L, 0,3 mmol). Se continuó calentando durante 4 horas más y después se agitó la reacción a r.t. durante toda la noche. La reacción se diluyó con DMSO y se sometió a purificación por HPLC de fase inversa (eluyente: gradiente MeCN/agua con 0,1% de TFA). Las fracciones deseadas se congelaron y liofilizaron para obtener el producto base.

**[0601] Etapa 3: Preparación de 3-(5-(((1R,2S)-*rel*-2-(((R)-3,3-difluorociclopentilo) amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 302)** A una solución de 5-amino-4-(5-(((1R,2S)-*rel*-2-(((R)-3,3-difluorociclopentilo) amino) ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc-butilo* (18 mg, 0,03 mmol), en acetonitrilo (1 mL) se añadió ácido bencenosulfónico (16 mg, 0,1 mmol). A continuación, la reacción se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 20 minutos. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con DMSO y se purificó por RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0,1% de TFA) para obtener el producto base. ES/MS: 460.3 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 - 4.41 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 2.91 (ddd, J = 18.8, 13.4, 5.0 Hz, 2H), 2.78 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.5 Hz, 2H), 2.65 - 2.28 (m, 4H), 2.29 - 2.11 (m, 3H), 1.97 (dd, J = 29.0, 17.0 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.63 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 1.56 - 1.36 (m, 2H), 1.36 - 1.10 (m, 1H).

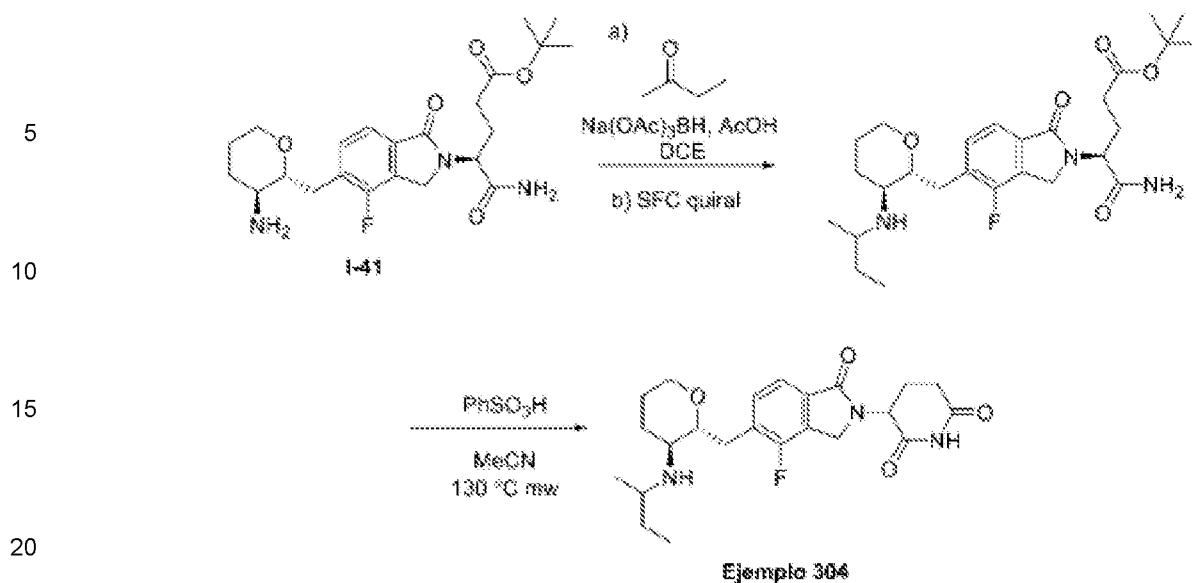
**[0602]** Los siguientes Ejemplos se realizaron utilizando la ruta general descrita en el **Procedimiento 27** y se muestran a continuación en **la Tabla 17**. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el **Procedimiento 27** y se indican en la última columna de **la Tabla 17** - "Cambios al **Procedimiento 27**": Diferentes reactivos/materiales de partida". Una persona con conocimientos ordinarios en la materia reconocerá fácilmente qué reactivos/materiales de partida **del procedimiento 27** se sustituyeron por los diferentes reactivos/materiales de partida que se indican a continuación.

Tabla 17

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	<sup>1</sup> H-NMR	Cambios en el Procedimiento 27: Diferentes reactivos/ materiales de partida
303	 <p>3-(5-(((1R,2S)-<i>rel</i>-2-(((1R,2R)-2-metilciclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona</p>	462.4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 15.0 Hz, 1H), 3.05 - 2.83 (m, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.65 - 2.40 (m, 3H), 2.25 - 2.10 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.64 - 1.33 (m, 2H), 1.15 (dd, J = 8.5, 6.4 Hz, 2H).	(1R,2R)-2-metilciclohexan-1-amina

#### Procedimiento 28, Ejemplos 304

**[0603]**

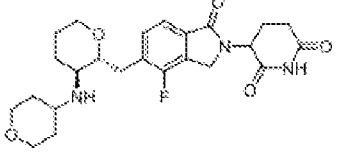
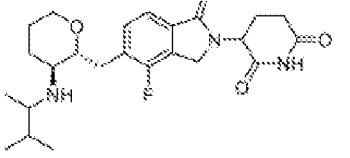
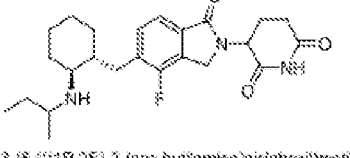
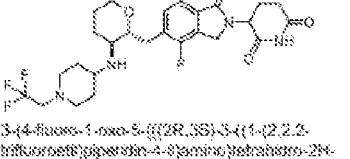
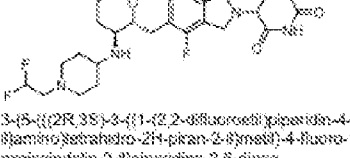


[0604] **Etapa 1:** (4S)-5-amino-4-(5-((2R,3S)-3-(*sec*-butilamino)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo. A una solución agitada de I-41 (200 mg, 0,445 mmol) en DCE (10 mL) se añadieron 2-butanona (64 mg, 0,89 mmol), ácido acético (31  $\mu$ L, 0,534 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (283 mg, 1,33 mmol). La mezcla resultante se agitó a r.t. durante toda la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso sat. y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró in vacuo. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de  $\text{SiO}_2$  (eluyente: hexanos/EtOAc) para obtener el compuesto base.

[0605] **Etapa 2:** 3-(5-((2R,3S)-3-(*sec*-butilamino)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 304) Se añadió ácido benzenosulfónico (38 mg, 0,267 mmol) a una solución de (4S)-5-amino-4-(5-((2R,3S)-3-(*sec*-butilamino)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo (45 mg, 0,089 mmol) en MeCN (3,0 mL). La mezcla resultante se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por RP-HPLC (eluyente: gradiente MeCN/agua con 0,1% TFA) para dar el compuesto base.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.01 (s, 1H), 8.59 - 8.40 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 2H), 5.11 (dd,  $J = 13.3, 5.1$  Hz, 1H), 4.56 (dd,  $J = 17.4, 5.3$  Hz, 1H), 4.37 (dd,  $J = 17.4, 3.2$  Hz, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 2H), 3.32 - 3.18 (m, 4H), 3.05 - 2.85 (m, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.87 - 1.37 (m, 4H), 1.32 - 1.20 (m, 4H), 0.99 - 0.88 (m, 3H). ES/MS: 432.6 (M+H<sup>+</sup>).

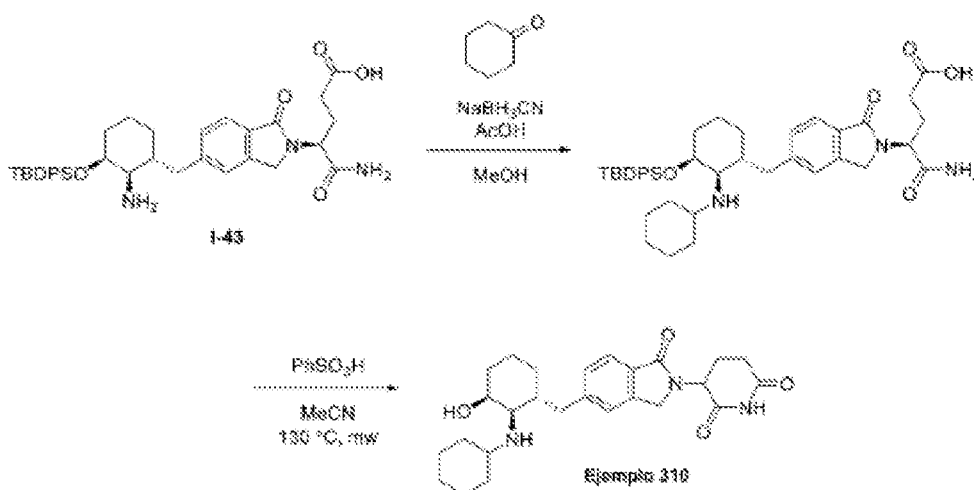
[0606] Los siguientes Ejemplos se realizaron usando la ruta general descrita en el **Procedimiento 28** y se muestran a continuación en la **Tabla 18**. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el **Procedimiento 28** y se indican en la última columna de la **Tabla 18** - "Cambios al **Procedimiento 28**": Diferentes reactivos/materiales de partida". Una persona con conocimientos ordinarios en la materia reconocerá fácilmente qué reactivos/materiales de partida del **Procedimiento 28** se sustituyeron por los diferentes reactivos/materiales de partida que se indican a continuación.

Tabla 18

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	<sup>1</sup> H-NMR	Cambios en el Procedimiento 28: Diferentes reactivos/ materiales de partida
5 10	 <p>3-(4-fluoro-1-oxo-5-((2R,3S)-3-((tetrahydro-2H-piran-4-yl)amino)tetrahydro-2H-piran-2-yl)methyl)isoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	460.4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 3H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.65 – 4.30 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 11.8, 4.2 Hz, 3H), 3.66 – 3.71 (m, 2H), 3.42 – 3.18 (m, 5H), 3.10 – 2.85 (m, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.42 (td, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 2.35 – 2.16 (m, 1H), 2.07 – 1.89 (m, 3H), 1.80 – 1.47 (m, 6H).	Etapas 1: tetrahidropiran-4-ona
15 20	 <p>3-(4-fluoro-5-((2R,3S)-3-((3-metilbutan-2-yl)amino)tetrahydro-2H-piran-2-yl)methyl)-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	466.4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.01 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.62 – 7.49 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 17.3, 5.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 17.4, 3.0 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.35 – 3.18 (m, 3H), 3.09 – 2.97 (m, 1H), 2.89 – 2.80 (m, 1H), 2.61 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.42 (td, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.25 – 2.20 (m, 2H), 2.05 – 1.85 (m, 2H), 1.75 – 1.53 (m, 2H), 1.25 – 1.16 (m, 4H), 1.01 – 0.87 (m, 6H).	Etapas 1: 3-metilbutan-2-ona
25 30	 <p>3-(5-((1R,2S)-2-(sec-butylamino)ciclohexil)methyl)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	430.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.01 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 17.4, 3.8 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 17.4, 3.8 Hz, 1H), 3.31 – 3.18 (m, 3H), 3.13 (s, 1H), 2.89 – 2.68 (m, 1H), 2.69 (dd, J = 18.4, 6.7 Hz, 2H), 2.80 – 2.38 (m, 1H), 2.14 – 1.95 (m, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 3H), 1.60 – 1.32 (m, 4H), 1.27 (dd, J = 16.8, 6.4 Hz, 3H), 1.15 – 1.02 (m, 2H), 0.94 (q, J = 7.7 Hz, 3H).	Etapas 1: 1-14; 2-butanona
35	 <p>3-(4-fluoro-1-oxo-5-((2R,3S)-3-((1-(2,2,2-trifluoroetil) piperidin-4-yl)amino)tetrahydro-2H-piran-2-yl)methyl)isoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	541.4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.01 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.81 – 7.37 (m, 3H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.61 – 4.48 (m, 1H), 4.38 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.62 – 3.72 (m, 2H), 3.28 – 3.16 (m, 5H), 3.07 – 2.94 (m, 3H), 2.89 – 2.85 (m, 1H), 2.61 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.43 (q, J = 12.6, 12.0 Hz, 3H), 2.27 – 2.18 (m, 1H), 2.06 – 1.92 (m, 3H), 1.76 – 1.55 (m, 5H).	Etapas 1: 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ona
40 45	 <p>3-(5-((2R,3S)-3-((1-(2,2-difluoroetil) piperidin-4-yl)amino)tetrahydro-2H-piran-2-yl)methyl)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	520.4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.01 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.81 – 7.48 (m, 2H), 6.22 (t, J = 66.1 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 32.3 Hz, 5H), 3.39 – 2.85 (m, 3H), 2.65 – 2.58 (m, 1H), 2.41 (td, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.10 – 1.97 (m, 3H), 1.76 – 1.56 (m, 5H).	Etapas 1: 1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-ona

Procedimiento 29, Ejemplo 310

[0607]

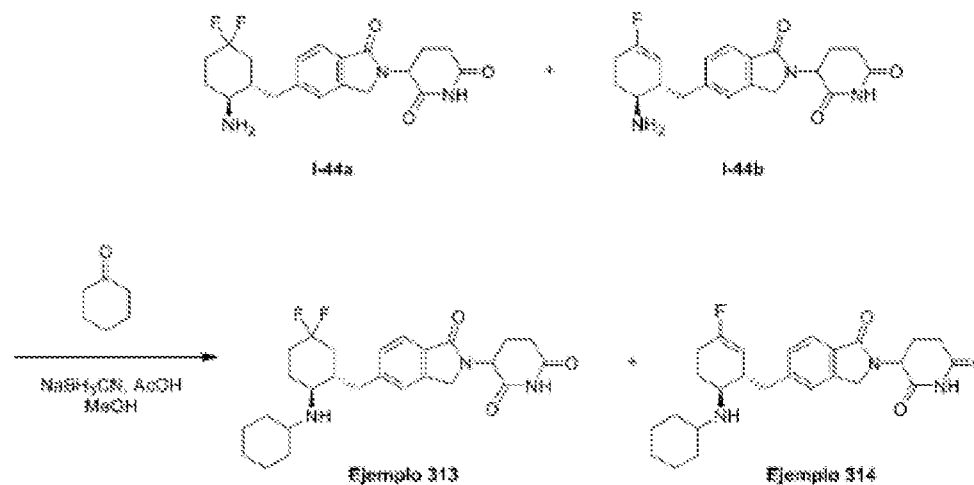


[0608] **Etapa 1: Preparación de (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2R,3S)-rel-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)-2-(ciclohexilamino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoico.** Se tomó I-43 (120 mg, 0,190 mmol) en metanol (1,5 mL) y se añadió ciclohexanona (60,4 mg, 0,616 mmol) seguida de ácido acético (272  $\mu$ L, 4,76 mmol). A continuación, se añadió NaBH<sub>3</sub>CN (60,0 mg, 0,952 mmol) a la reacción y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. Transcurrido este tiempo, la reacción se completó por análisis LC/MS y la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y luego se purificó directamente por RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0,1% de TFA) para producir ácido (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2R,3S)-rel-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)-2-(ciclohexilamino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoico. ES/MS: 710.3 (M+H<sup>+</sup>).

[0609] **Etapa 2: Preparación de 3-(5-(((1R,2R,3S)-rel-2-(ciclohexilamino)-3-hidroxiciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 310).** (El ácido (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2R,3S)-rel-3-((tert-butildifenilsilil)oxi)-2-(ciclohexilamino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoico (56,2 mg, 79,2  $\mu$ mol) en MeCN (1,5 mL) y se añadió ácido bencenosulfónico (75,1 mg, 0,475 mmol). La reacción se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 1 hora y, a continuación, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó directamente por RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0,1% de TFA) para obtener el producto (**Ejemplo 310**) como sal de trifluoracetato. ES/MS: 454.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.99 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.74 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.25 (m, 1H), 2.16 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 0.85 (m, 13H).

**Procedimiento 30, Ejemplos 313 y 314**

[0610]



[0611] 3-(5-(((1S,2S)-2-(ciclohexilamino)-5,5-difluorociclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 313) y 3-(5-(((1S,6S)-6-(ciclohexilamino)-3-fluorociclohex-2-en-1-il)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 314). Se cargó un vial con una mezcla de I-44a e I-44b (50 mg, 0,128 mmol), ciclohexanona (39,7  $\mu$ L, 0,383 mmol), cianoborohidruro sódico (24,1 mg, 0,383 mmol), MeOH (0,5 mL) y ácido acético (7,3  $\mu$ L, 0,128 mmol). La reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 1 h, añadiendo ciclohexanona adicional según fuera necesario para alcanzar la conversión completa. Una vez completada, la mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se recogió en DMSO y se purificó por RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0.1% TFA) para producir 3-(5-(((1S,2S)-2-(ciclohexilamino)-5,5-difluorociclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 313) y 3-(5-(((1S,6S)-6-(ciclohexilamino)-3-fluorociclohex-2-en-1-il)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 314) como sales de trifluoroacetato. **Ejemplo 314:** ES/MS: 474.3 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.00 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 17.5, 2.1 Hz, 1H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.92 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.40 (qd, J = 13.4, 4.6 Hz, 1H), 2.20 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.00 (ddd, J = 12.5, 5.5, 2.2 Hz, 1H), 1.93 (dt, J = 12.4, 4.2 Hz, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 3H), 1.55 (ddd, J = 13.3, 10.3, 3.6 Hz, 3H), 1.48 (ddd, J = 9.1, 5.3, 3.3 Hz, 1H), 1.37 (ddd, J = 15.8, 9.2, 5.6, 2.8 Hz, 4H), 1.30 - 1.19 (m, 1H), 1.13 (pd, J = 12.8, 10.6, 3.6 Hz, 1H). **Ejemplo 315:** ES/MS: 454.3 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.99 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 18.1, 5.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.93 (ddd, J = 23.5, 13.1, 5.7 Hz, 2H), 2.73 - 2.53 (m, 3H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 2.11 - 1.87 (m, 3H), 1.75 (s, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 2H), 1.26 (t, J = 9.4 Hz, 3H), 1.23 - 1.01 (m, 3H).

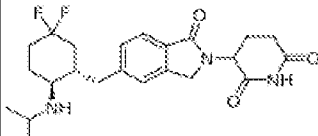
[0612] Los siguientes Ejemplos se realizaron utilizando la ruta general descrita en el Procedimiento 30 y se muestran a continuación en la Tabla 19. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el Procedimiento 30 y se indican en la última columna de la Tabla 19 - "Cambios al Procedimiento 30": Diferentes reactivos/materiales de partida". Una persona con conocimientos ordinarios en la materia reconocerá fácilmente qué reactivos/materiales de partida del Procedimiento 30 se sustituyeron por los diferentes reactivos/materiales de partida que se indican a continuación.

Tabla 19.

30

35

40

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	<sup>1</sup> H-NMR	Cambios en el Procedimiento 30: Diferentes reactivos/ materiales de partida
315	 <p>3-(5-(((1S,2S)-5,5-difluoro-2-(isopropilamino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona</p>	454.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.99 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 17.5, 1.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 17.4, 3.5 Hz, 1H), 3.68 - 3.46 (m, 2H), 3.23 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 2.92 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 1H), 2.18 (t, J = 16.0 Hz, 3H), 2.05 - 1.89 (m, 2H), 1.73 (qd, J = 23.6, 11.1, 3.7 Hz, 3H), 1.33 (q, J = 6.4 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	acetona

Procedimiento 31, Ejemplos 316 y 317

45

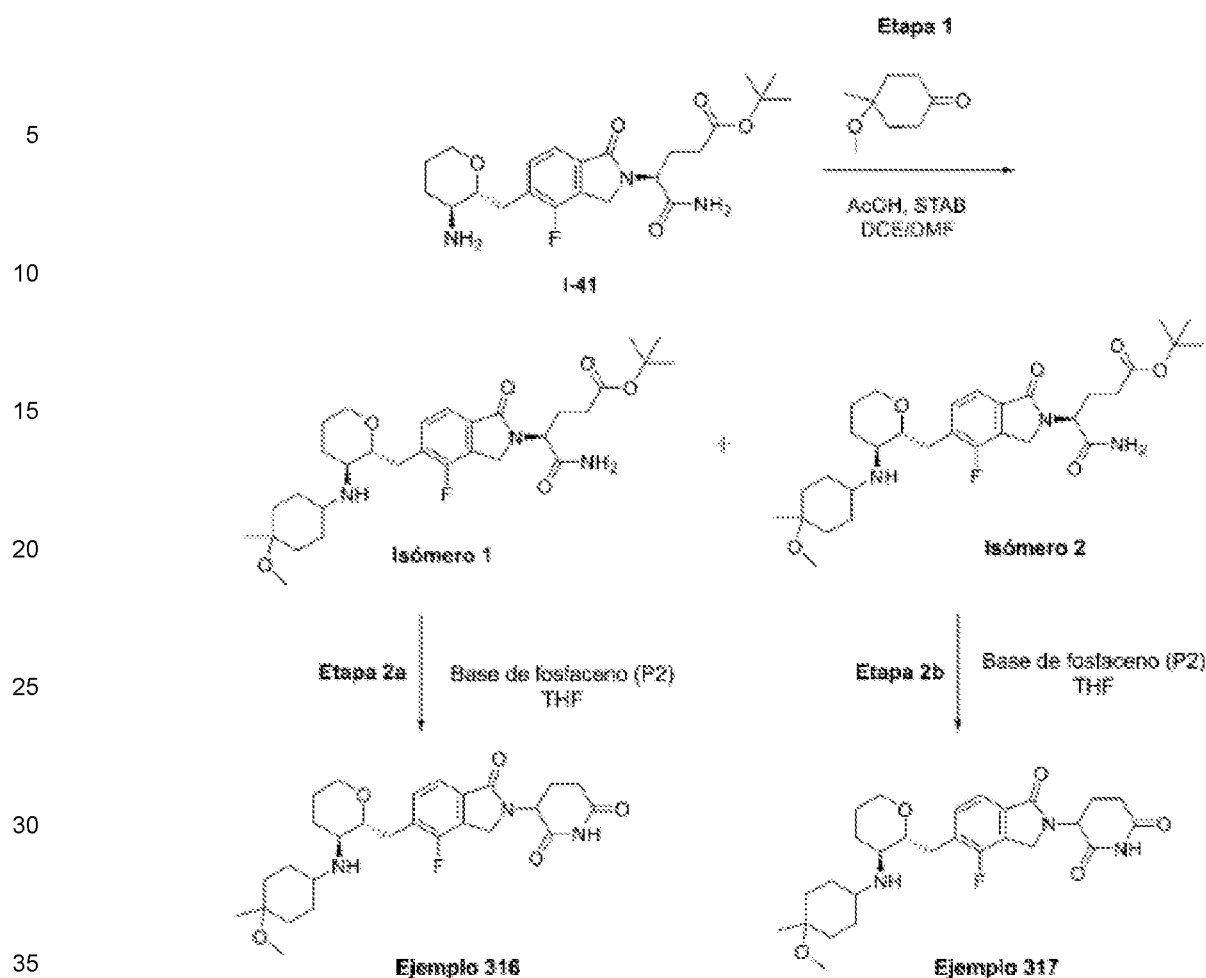
[0613]

50

55

60

65



[0614] **Etapa 1:** Preparación de (S)-5-amino-4-(4-fluoro-5-(((2R,3S)-3-((4-metoxi-4-metilciclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo (Isómero 1) y (S)-5-amino-4-(4-fluoro-5-(((2R,3S)-3-((4-metoxi-4-metilciclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato (Isómero 2). A una solución de I-41 (150 mg, 0.33 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió 2-(4-metoxi-4-metilciclohexan-1-ona) (142 mg, 1.0 mmol) seguido de ácido acético (57  $\mu$ L, 1.0 mmol) y cianoborohidruro sódico (63 mg, 1.0 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, la reacción se extinguió con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso sat. y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x2). Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron in vacuo para dar el producto bruto, que se purificó por RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0.1% TFA) para dar (S)-5-amino-4-(4-fluoro-5-(((2R,3S)-3-((4-metoxi-4-metilciclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo (Isómero 1) y (S)-5-amino-4-(4-fluoro-5-(((2R,3S)-3-((4-metoxi-4-metilciclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo (Isómero 2).

[0615] **Etapa 2a.** Preparación de 3-(4-fluoro-5-(((2R,3S)-3-((4-metoxi-4-metilciclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 316). A una solución de (S)-5-amino-4-(4-fluoro-5-(((2R,3S)-3-((4-metoxi-4-metilciclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo (Isómero 1, 15 mg, 0.03 mmol) en THF (1.0 mL) se añadió 1-*tert*-butil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2A5,4A5-catenadi(fosfazeno) (fosfazeno base P2, 68  $\mu$ L, 0.14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 horas. Transcurrido este tiempo, la reacción se extinguió por adición de TFA (0.5 mL) y la mezcla se diluyó con DMSO y se purificó por RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0.1% de TFA) para obtener 3-(4-fluoro-5-(((2R,3S)-3-((4-metoxi-4-metilciclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 316) como sal de trifluoroacetato. ES/MS: 502.4 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.01 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.58 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 5.12 (dd,  $J = 13.3, 5.2$  Hz, 1H), 4.60 - 4.33 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.07 - 2.85 (m, 3H), 2.71 - 2.57 (m, 3H), 2.43 (dd,  $J = 13.2, 4.7$  Hz, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.08 - 1.88 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.60 (d,  $J = 10.2$  Hz, 3H), 1.46 (d,  $J = 8.3$  Hz, 3H), 1.17 (s, 3H).

[0616] **Etapa 2b.** Preparación de 3-(4-fluoro-5-(((2R,3S)-3-((4-metoxi-4-metilciclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 317). A una solución de (S)-5-amino-4-(4-fluoro-5-(((2R,3S)-3-((4-metoxi-4-metilciclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de

*tert*-butil (Isómero 2, 16 mg, 0.03 mmol) en THF (1,0 mL) se añadió *1-tert*-butil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2λ5,4λ5-catenadi(fosfazeno) (fosfazeno base P2, 68 μL, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 5 horas. Transcurrido este tiempo, la reacción se extinguió por adición de TFA (0,5 mL) y la mezcla se diluyó con DMSO y se purificó por RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con un 0,1% de TFA) para obtener 3-(4-fluoro-5-(((2R,3S)-3-((1-(oxetan-3-yl)etil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-yl)metil)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (**Ejemplo 317**) como sal de trifluoroacetato. ES/MS: 502.4 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.01 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.62 - 4.33 (m, 2H), 3.84 - 3.67 (m, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.03 - 2.85 (m, 2H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.84 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.71 (t, J = 15.0 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 14.8 Hz, 3H), 1.33 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 1.07 (s, 3H).

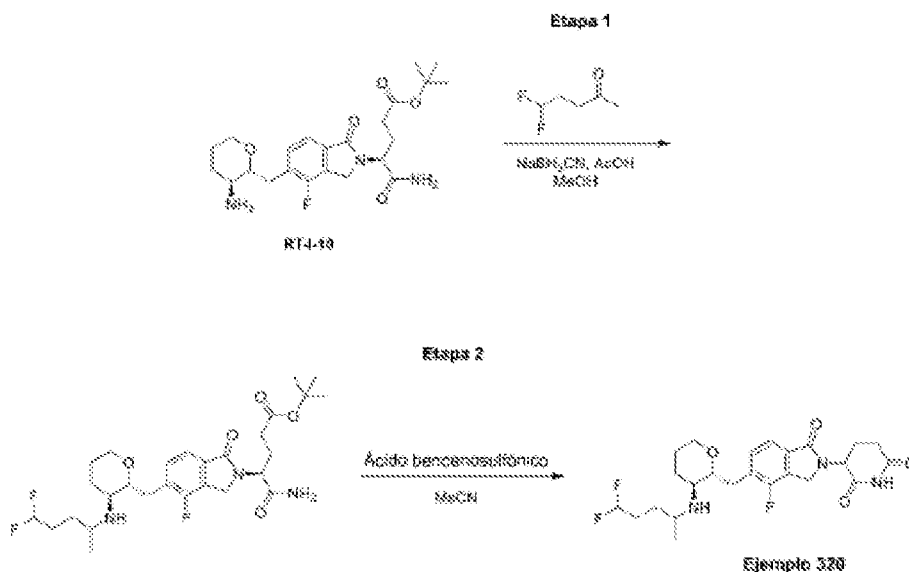
[0617] Los siguientes Ejemplos se realizaron utilizando la ruta general descrita en el **Procedimiento 31** y se muestran a continuación en la **Tabla 20**. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el **Procedimiento 31** y se indican en la última columna de la **Tabla 20** - "Cambios al **Procedimiento 31**": Diferentes reactivos/materiales de partida". Un experto en la materia reconocerá fácilmente qué reactivos/materiales de partida del **procedimiento 31** se han sustituido por los diferentes reactivos/materiales de partida que se indican a continuación.

Tabla 20

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	<sup>1</sup> H-NMR	Cambios en el Procedimiento 31: Diferentes reactivos/ materiales de partida
Ejemplo 318		460.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.01 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 1H), 7.51 (d, J = 13.9, 7.5 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.74 - 4.51 (m, 3H), 4.31 - 4.32 (m, 3H), 3.77 (d, J = 20.3, 9.0 Hz, 3H), 3.27 (q, J = 14.4, 13.3 Hz, 2H), 3.17 - 3.05 (m, 1H), 3.04 - 2.82 (m, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.35 - 2.18 (m, 1H), 2.10 - 1.91 (m, 1H), 1.74 (d, J = 18.7 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.27 - 1.15 (m, 2H).	Etapas 1: 1-(oxetan-3-yl)etanol
319		460.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.01 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 1H), 7.51 (d, J = 13.9, 7.5 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.74 - 4.51 (m, 3H), 4.31 - 4.32 (m, 3H), 3.77 (d, J = 20.3, 9.0 Hz, 3H), 3.27 (q, J = 14.4, 13.3 Hz, 2H), 3.17 - 3.05 (m, 1H), 3.04 - 2.82 (m, 2H), 2.70 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.35 - 2.18 (m, 1H), 2.10 - 1.91 (m, 1H), 1.74 (d, J = 18.7 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.27 - 1.15 (m, 2H).	Etapas 1: 1-(oxetan-3-yl)etanol

Procedimiento 32, Ejemplos 320

[0618]

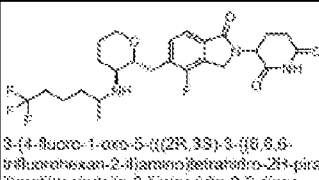


[0619] **Etapa 1: Preparación de (4S)-5-amino-4-(5-(((2R,3S)-3-((5,5-difluoropentan-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo.** Se cargó un vial con (S)-5-amino-4-(5-(((2R,3S)-3-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo (I-41) (150 mg, 0.334 mmol), 5,5-difluoropentan-2-ona (122 mg, 1.00 mmol), cianoborohidruro sódico (62.9 mg, 1.00 mmol), MeOH (1,50 mL), y ácido acético (0,0191 mL, 0,334 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 4 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se concentró *in vacuo* y se purificó directamente mediante cromatografía en columna (eluyente: MeOH/DCM) para obtener (4S)-5-amino-4-(5-(((2R,3S)-3-((rac)-5,5-difluoropentan-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo como aceite. El aceite se trituró con hexanos, seguido de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, para generar (4S)-5-amino-4-(5-(((2R,3S)-3-((5,5-difluoropentan-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo como sólido. ES/MS: 556.3 (M+H<sup>+</sup>).

[0620] **Etapa 2: Preparación de 3-(5-(((2R,3S)-3-((5,5-difluoropentan-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 320).** Se cargó un vial con (4S)-5-amino-4-(5-(((2R,3S)-3-((5,5-difluoropentan-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo (50 mg, 0,270 mmol) y ácido benzenosulfónico (42,7 mg, 0,270 mmol). 0900 mmol, MeCN (1,50 mL) y ácido benzenosulfónico (42,7 mg, 0,270 mmol). La reacción se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. Transcurrido este tiempo, la reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se recogió en DMSO y se purificó directamente por RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0,1% de TFA) para obtener el producto (**Ejemplo 320**) como sal de trifluoroacetato. ES/MS: 482.3 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.01 (s, 1H), 8.81 - 8.57 (m, 1H), 8.38 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 6.15 (tq, J = 56.8, 4.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 1H), 4.38 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.77 (dq, J = 10.4, 7.4, 5.1 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.33 - 3.13 (m, 3H), 3.08 - 2.85 (m, 2H), 2.61 (dt, J = 17.4, 3.1 Hz, 1H), 2.43 (tt, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 2.21 (dt, J = 8.2, 4.5 Hz, 1H), 2.06 - 1.83 (m, 4H), 1.77 - 1.51 (m, 4H), 1.29 (dd, J = 16.3, 6.4 Hz, 3H).

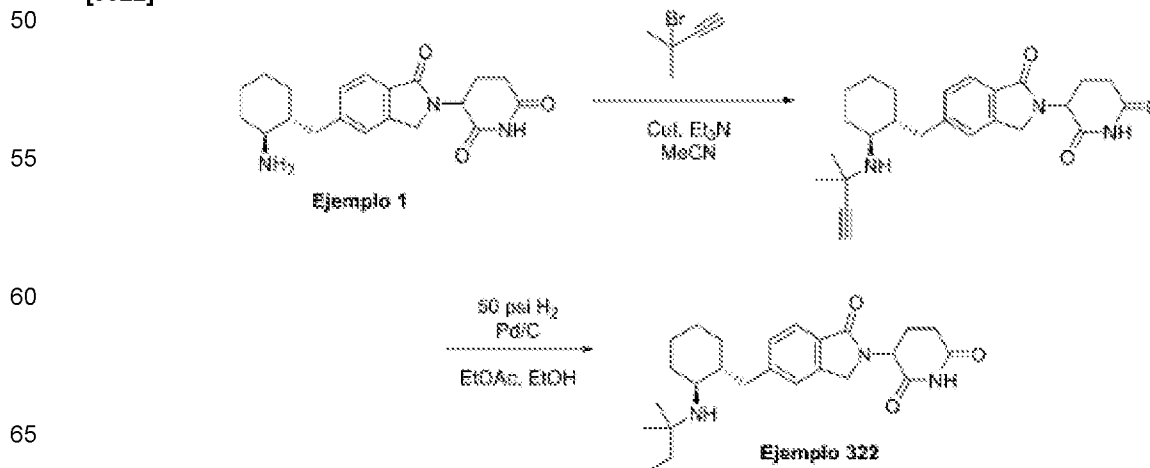
[0621] Los siguientes Ejemplos se realizaron utilizando la ruta general descrita en el **Procedimiento 32** y se muestran a continuación en la **Tabla 21**. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el **Procedimiento 32** y se indican en la última columna de la **Tabla 21** - "Cambios en el **Procedimiento 32**": Diferentes reactivos/materiales de partida". Una persona con conocimientos ordinarios en la materia reconocerá fácilmente qué reactivos/materiales de partida del **procedimiento 32** se sustituyeron por los diferentes reactivos/materiales de partida que se indican a continuación.

Tabla 21

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	<sup>1</sup> H-NMR	Cambios en el Procedimiento 32: Diferentes reactivos/ materiales de partida
321		514.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.01 (s, 1H), 8.81 (d, J = 81.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (q, J = 7.2, 6.1 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 17.3, 5.8 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 17.4, 3.7 Hz, 1H), 3.77 (td, J = 7.3, 3.7 Hz, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.36 - 3.16 (m, 3H), 3.08 - 2.83 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.22 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.01 (ddd, J = 12.8, 5.5, 2.2 Hz, 1H), 1.82 - 1.78 (m, 1H), 1.77 - 1.57 (m, 1H), 1.60 (ddd, J = 23.1, 13.3, 6.3 Hz, 5H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 2H).	Etapa 1: 5,5,5-trifluorohexan-2-ona

## Procedimiento 33, Ejemplos 322

[0622]

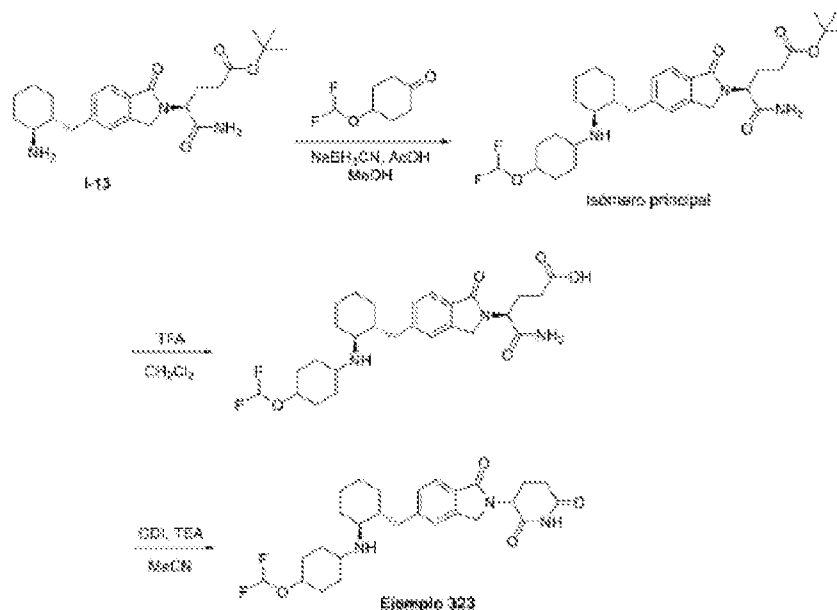


[0623] **Etapa 1: 3-(5-(((1R,2S)-2-((2-metilbut-3-in-2-il)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona.** El **Ejemplo 1** (87,0 mg, 0,245 mmol), 3-bromo-3-metil-but-1-ino (54,0 mg, 0,367 mmol), yoduro de cobre (I) (4,66 mg, 0,0245 mmol) y trietilamina (37,2 mg, 0,367 mmol) se tomaron en MeCN (2 mL) y la mezcla resultante se agitó a r.t. durante 1 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo resultante se purificó directamente mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para obtener el producto base.

[0624] **Etapa 2: 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(*terc*-pentilamino)ciclohexil)metil)isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (Ejemplo 322)** 3-(5-(((1R,2S)-2-((2-metilbut-3-in-2-il)amino) ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (53 mg, 0,126 mmol) y paladio sobre carbón (53 mg, 10%) se combinaron en un matraz agitador Parsons 1:1 EtOAc/EtOH (10 mL). 126 mmol) y paladio sobre carbón (53 mg, 10%) se combinaron en un matraz agitador Parr 1:1 EtOAc/EtOH (10 mL). El matraz se presurizó con 50 psi de gas hidrógeno y se dejó agitar durante 4 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se filtró para eliminar los sólidos, se concentró *in vacuo* y se purificó por RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0,1% de TFA:) para obtener 3-(1-oxo-5-(((1R,2S)-2-(*terc*-pentilamino)ciclohexil)metil)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (**Ejemplo 322**) como sal de trifluoroacetato. ES/MS: 426.3 (M+H<sup>+</sup>) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.99 (s, 1H), 8.01 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.51 - 4.25 (m, 2H), 3.28 (dd, J = 12.9, 4.0 Hz, 2H), 2.92 (ddd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.40 (tt, J = 13.0, 9.9, 8.8, 4.5 Hz, 2H), 2.00 (dtd, J = 12.2, 7.2, 5.9, 3.4 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 28.5 Hz, 1H), 1.73 - 1.57 (m, 3H), 1.57 - 1.34 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.12 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

#### Procedimiento 34, Ejemplo 323

[0625]



[0626] **Etapa 1: Preparación de *terc*-butil (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((4-(difluorometoxi)ciclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato.** A una solución de 1-13 (120 mg, 0,279 mmol) en metanol (3 mL) se añadió 4-(difluorometoxi)ciclohexan-1-ona (186 mg, 1,13 mmol), seguida de unas gotas de ácido acético. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 15 min y después se añadió cianoborohidruro sódico (48 mg, 0,764 mmol) en una sola porción. La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 35 min y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> para dar el producto base, un único estereoisómero mayoritario. ES/MS: 578.2 (M+H<sup>+</sup>).

[0627] **Etapa 2: Preparación del ácido (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((4-(difluorometoxi)ciclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoico.** Se tomó (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((4-(difluorometoxi)ciclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc*-butilo (29 mg, 0,053 mmol) en diclorometano (2 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (200 µL, 2,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró para dar ácido (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((4-(difluorometoxi)ciclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoico crudo que se utilizó en la transformación posterior sin purificación adicional. ES/MS: 522.2 (M+H<sup>+</sup>).

[0628] **Etapa 3: Preparación de 3-(5-(((1R,2S)-2-((4-(difluorometoxi)ciclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 323).** El ácido (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((4-



[0630] **Etapla 1: Preparación de *tert*-butil (4S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metilciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato (Isómero 1) y *tert*-butyl (4S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metilciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato (Isómero 2).** Se cargó un vial con (S)-5-amino-4-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo ([preparado según el procedimiento descrito en el documento WO2021/101919] 240 mg, 0,604 mmol), [Ir(dtbbpy)(ppy)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub>] (8,3 mg, 9,06 μmol), NiBr<sub>2</sub>-DME (9,3 mg, 30,2 μmol), 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo (9,7 mg, 36,2 μmol) y quinuclidina (118 mg, 1,06 mmol). Se purgó el espacio de cabeza, mientras que en un segundo vial se introdujo carbamato de ((1S,2S)-2-(hidroximetil)-4-metilciclohexilo) *tert*-butilo (**1-45**) (206 mg, 0,846 mmol), 5,7-ditert-butyl-3-fenil-1,3-benzoxazol-3-ilo;tetrafluoroborato (382 mg, 0,967 mmol) y piridina (0,0782 mL, 0,967 mmol) se combinaron en MTBE (6,04 mL). Esta mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió DMA (6,04 mL) al primer vial y la suspensión de alcohol activado se transfirió a una jeringa equipada con un filtro de jeringa y una aguja. La suspensión se filtró en la solución de bromuro de arilo y la mezcla se roció con nitrógeno durante 5 min. A continuación, la reacción se agitó bajo irradiación de luz azul (lámpara Kessil/LED azul de 450 nm combinada con un pequeño ventilador para aumentar la circulación de aire) durante 91 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se extinguió mediante adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. y se diluyó con agua y EtOAc. La reacción se transfirió a un embudo de decantación y se separaron las capas. La capa acuosa se retroextrajo con EtOAc (2x) y los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/hexanos) para obtener un sólido. El sólido se purificó mediante cromatografía quiral SFC (columna: AD-H 4,6x100 mm 5 μm, co-disolvente: 20% EtOH) para producir (4S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metilciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo (Isómero 1) y (4S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil) amino)-5-metilciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo (Isómero 2). ES/MS: 544.3 (M+H<sup>+</sup>, Isómero 1) y 544.3 (M+H<sup>+</sup>, Isómero 2).

[0631] **Etapla 2a. Preparación de 3-(5-(((1R,2S)-2-amino-5-metilciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Isómero 1).** Se cargó un vial con (4S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metilciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo (Isómero 1, 78 mg, 0,143 mmol), MeCN (2,35 mL) y ácido benenosulfónico (68,1 mg, 0,430 mmol). La reacción se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. Transcurrido este tiempo, la reacción se concentró *in vacuo* para producir 3-(5-(((1R,2S)-2-amino-5-metilciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Isómero 1) que se utilizó en la reacción posterior sin purificación adicional. ES/MS: 370.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0632] **Etapla 2b. Preparación de 3-(5-(((1R,2S)-2-amino-5-metilciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Isómero 2).** Se cargó un vial con (4S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-5-metilciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *tert*-butilo (Isómero 2, 38,7 mg, 0,0712 mmol), MeCN (1,16 mL) y ácido benenosulfónico (33,8 mg, 0,214 mmol). La reacción se calentó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min. Transcurrido este tiempo, la reacción se concentró *in vacuo* para producir 3-(5-(((1R,2S)-2-amino-5-metilciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Isómero 2) que se utilizó en la reacción posterior sin purificación adicional. ES/MS: 370.2 (M+H<sup>+</sup>).

[0633] **Etapla 3a. Preparación de 3-(5-(((1R,2S)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-5-metilciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 324).** Se cargó un vial con 3-(5-(((1R,2S)-2-amino-5-metilciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Isómero 1, 53 mg, 0,143 mmol), 4,4-difluorociclohexan-1-ona (192 mg, 1,43 mmol), cianoborohidruro sódico (27 mg, 0,430 mmol), MeOH (0,53 mL) y ácido acético (8,2 μL, 0,143 mmol). La reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 1,5 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se recogió en DMSO y se purificó directamente por RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0,1% de TFA) para obtener el producto (**Ejemplo 324**) como sal de trifluoroacetato. ES/MS: 488.4 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.00 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 17.3, 7.1 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 17.3, 8.4 Hz, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.92 (ddd, J = 18.0, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.12 (ddd, J = 16.7, 11.2, 5.2 Hz, 5H), 2.07 - 1.88 (m, 6H), 1.88 - 1.75 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.47 - 1.35 (m, 2H), 1.29 - 1.16 (m, 1H), 1.00 (qd, J = 13.0, 3.2 Hz, 1H), 0.76 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.69 (d, J = 12.1 Hz, 1H).

[0634] **Etapla 3b. 3-(5-(((1R,2S)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-5-metilciclohexil) metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 325).** Se cargó un vial con 3-(5-(((1R,2S)-2-amino-5-metilciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Isómero 2, 26,3 mg, 0,0712 mmol), 4,4-difluorociclohexan-1-ona (95,5 mg, 0,712 mmol), cianoborohidruro sódico (13,4 mg, 0,214 mmol), MeOH (0,26 mL) y ácido acético (4,1 μL, 71,2 μmol). La reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 1,5 h, añadiendo 4,4-difluorociclohexan-1-ona adicional según fuera necesario para alcanzar la conversión completa. Una vez completada, la mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se recogió en DMSO y se purificó directamente por RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0,1% de TFA) para obtener el producto (**Ejemplo 325**) como sal de trifluoroacetato. ES/MS: 488.4 (M+H<sup>+</sup>) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.99 (s, 1H), 8.43 - 8.29 (m, 1H), 8.28 - 8.11 (m, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 3.03 (dd, J = 13.5, 6.1 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 18.0, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 13.4, 9.2 Hz, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.39 (ddd, J = 23.6, 11.9, 7.2 Hz, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 3H), 2.03 - 1.96 (m, 5H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.82 - 1.66 (m, 1H), 1.56 (pd, J = 9.7, 6.7, 4.3 Hz, 3H), 1.33 (ddtd, J = 26.0, 16.2, 12.0, 10.7, 6.1 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

## Procedimiento 36, Ejemplos 326

[0635]

5

10

15

20

25

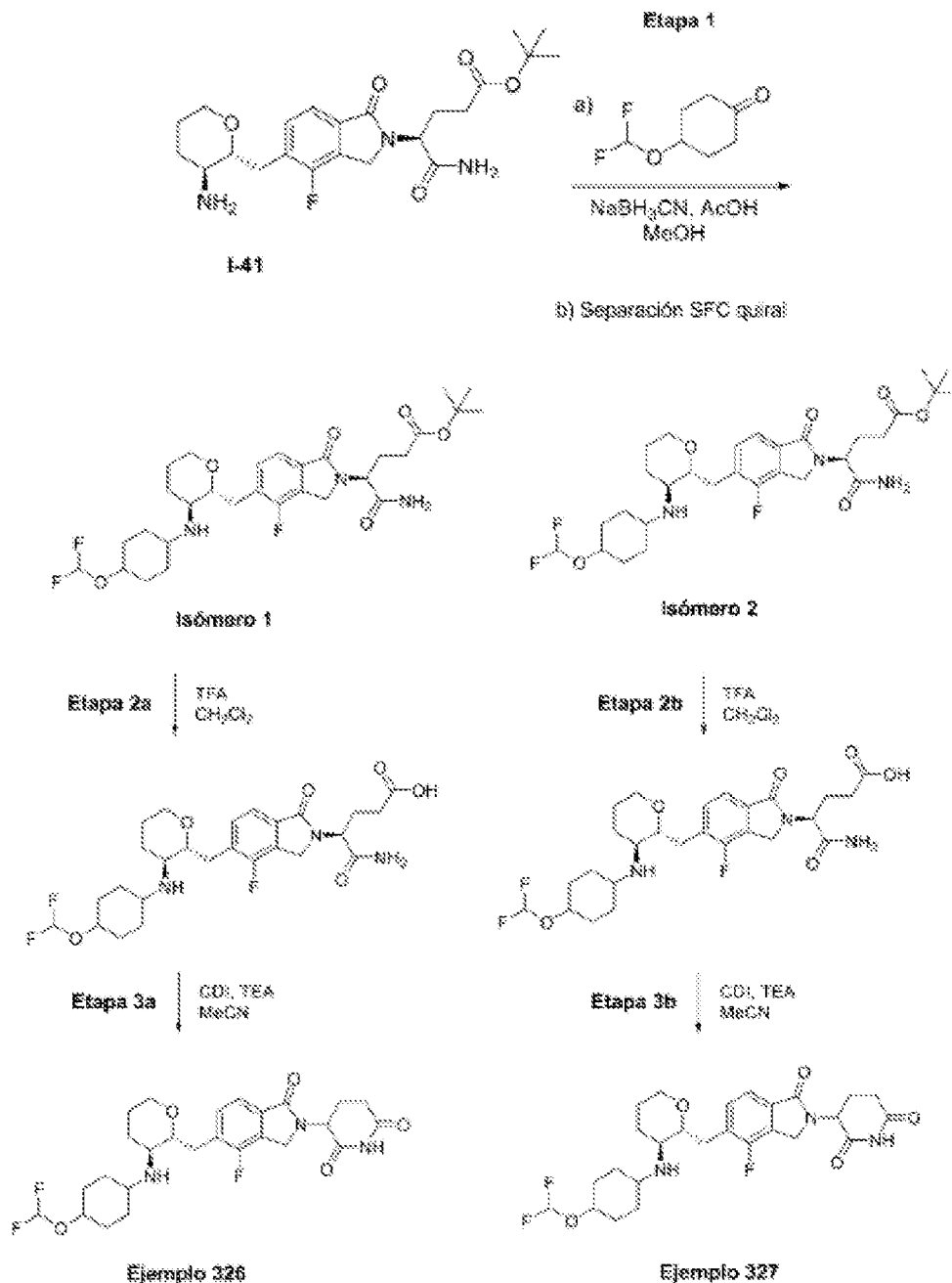
30

35

40

45

50



55

60

65

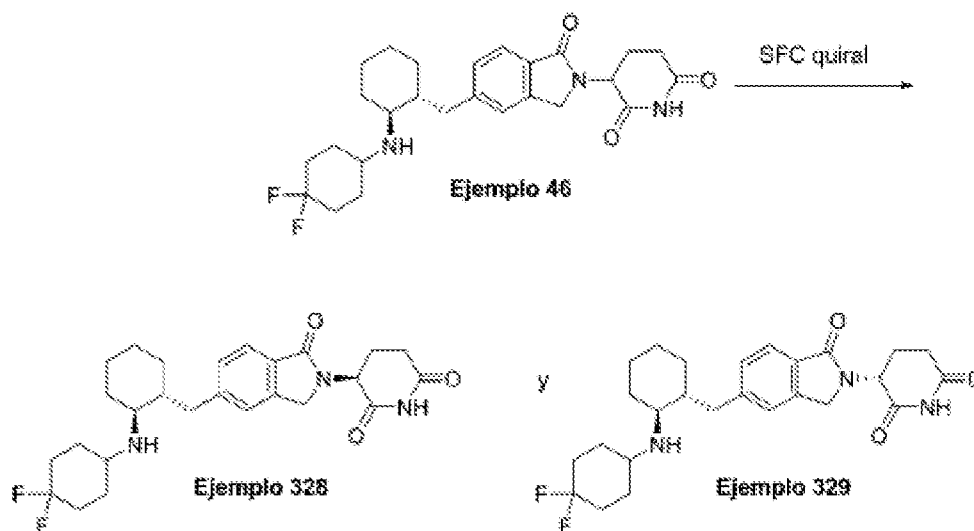
**[0636] Etapa 1:** Preparación de (S)-5-amino-4-(5-((2R,3S)-3-((4-(difluorometoxi)ciclohexil)amino)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc-butilo* (Isómero 1) y (S)-5-amino-4-(5-(((2R,3S)-3-((4-(difluorometoxi)ciclohexil)amino)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato (Isómero 2) I-41 (150 mg, 0.334 mmol) en metanol (3 mL) y se añadió 4-(difluorometoxi)ciclohexan-1-ona (230 mg, 1.40 mmol) seguido de unas gotas de ácido acético. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 15 min. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió cianoborohidruro sódico (57 mg, 0.907 mmol). La mezcla de reacción se agitó a r.t. durante 20 minutos, después se concentró in vacuo y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub> (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). La mezcla de isómeros se sometió a separación quiral SFC (columna: IG 4,6 x 100 mm, 5 μm, co-solvente: 40% MeOH) para dar (S)-5-amino-4-(5-((2R,3S)-3-((4-(difluorometoxi)ciclohexil)amino)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de *terc-butilo* (Isómero 1) y (S)-5-amino-4-(5-((2R,3S)-3-((4-(difluorometoxi)ciclohexil)amino)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato (Isómero 2). ES/MS: 598.2 (M+H<sup>+</sup>) para ambos isómeros.

[0637] **Etapas 2a y 2b:** Preparación del ácido (S)-5-amino-4-(5-((2R,3S)-3-((4-(difluorometoxi)ciclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoico (Isómero 1) y S)-5-amino-4-(5-((2R,3S)-3-((4-(difluorometoxi)ciclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanoico (Isómero 1). Los compuestos base se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 323, etapa 2. ES/MS: 542.1 (M+H<sup>+</sup>) para ambos isómeros.

[0638] **Etapas 3a y 3b:** Preparación de 3-(5-(((2R,3S)-3-((4-(difluorometoxi)ciclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 326) y 3-(5-(((2R,3S)-3-((4-(difluorometoxi)ciclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 327) Los compuestos base se prepararon de la misma manera que el Ejemplo 323, etapa 3. **Ejemplo 326:** ES/MS: 524.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.8, 6.2 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 75.9 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.66 - 4.50 (m, 2H), 4.45 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 3.96 - 3.81 (m, 2H), 3.48 - 3.36 (m, 3H), 3.15 (dd, J = 14.4, 9.7 Hz, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.55 (td, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.21 (ddq, J = 10.5, 5.3, 2.7 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 27.6, 13.0 Hz, 3H), 1.94 (td, J = 10.8, 9.9, 3.5 Hz, 2H), 1.90 - 1.67 (m, 6H). **Ejemplo 327:** ES/MS: 524.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 6.44 (t, J = 75.5 Hz, 2H), 5.17 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.66 - 4.50 (m, 2H), 4.12 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 3.97 - 3.80 (m, 2H), 3.51 - 3.37 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 14.2, 3.6 Hz, 1H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.6, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 2.55 (td, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 4H), 1.90 - 1.71 (m, 3H), 1.70 - 1.47 (m, 4H).

**Procedimiento 37, Ejemplos 328 y 329.**

[0639]

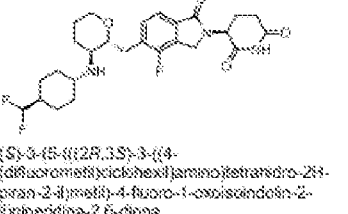
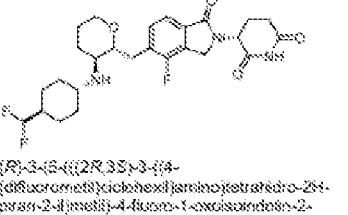
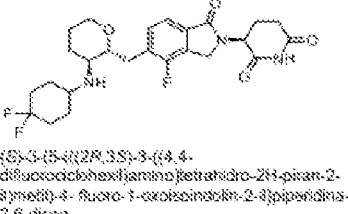
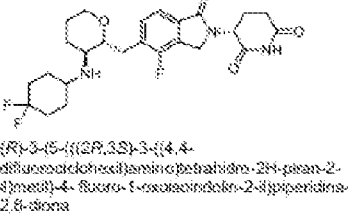
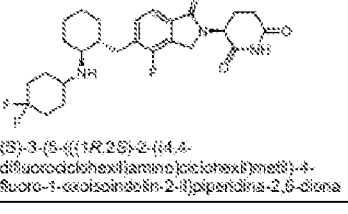


[0640] (S)-3-(5-(((1R,2S)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 328) y (R)-3-(5-(((1R,2S)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 329). El ejemplo 46 (56,2 mg, 79,2 μmol) se sometió a SFC quiral (Columna: CCO-F2 250 mm x 21 mm, 5 μm, eluyente: 25% MeOH) para obtener dos picos. Las fracciones correspondientes al primer pico se concentraron *in vacuo* para obtener el producto asignado como (S)-3-(5-(((1R,2S)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 328). Las fracciones correspondientes al segundo pico se concentraron *in vacuo* para obtener el producto asignado como (R)-3-(5-(((1R,2S)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 329). **Ejemplo 328:** ES/MS: 474.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.98 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 2.99 - 2.78 (m, 2H), 2.60 (ddd, J = 17.3, 4.5, 2.4 Hz, 1H), 2.39 (qd, J = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.1, 10.0 Hz, 1H), 2.17 - 1.94 (m, 5H), 1.94 - 1.71 (m, 4H), 1.66 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.60 - 1.28 (m, 5H), 1.28 - 1.09 (m, 1H), 1.09 - 0.84 (m, 3H). **Ejemplo 329:** ES/MS: 474.2 (M+H<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.98 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.19 (m, 1H), 3.50 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.05 - 2.72 (m, 2H), 2.71 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.27 (m, 1H), 2.27 - 1.94 (m, 5H), 1.77 (d, J = 11.5 Hz, 4H), 1.66 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.60 - 1.27 (m, 5H), 1.27 - 1.09 (m, 2H), 0.96 (dp, J = 24.5, 12.8, 11.4 Hz, 3H).

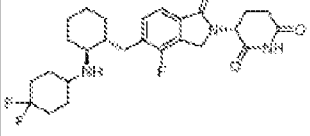
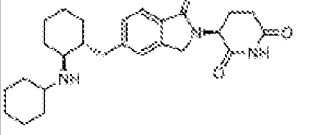
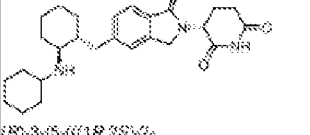
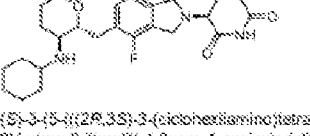
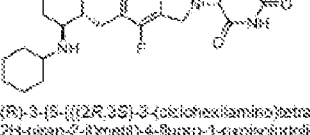
[0641] Los siguientes Ejemplos se realizaron utilizando la ruta general descrita en el **Procedimiento 37** y se muestran a continuación en la **Tabla 22**. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en el **Procedimiento 37** y se indican en la última columna de la **Tabla 22** - "Cambios al

**Procedimiento 37'':** Diferentes reactivos/materiales de partida". Un experto en la materia reconocerá fácilmente qué reactivos/materiales de partida **del procedimiento 37** se sustituyeron por los diferentes reactivos/materiales de partida que se indican a continuación.

**Tabla 22**

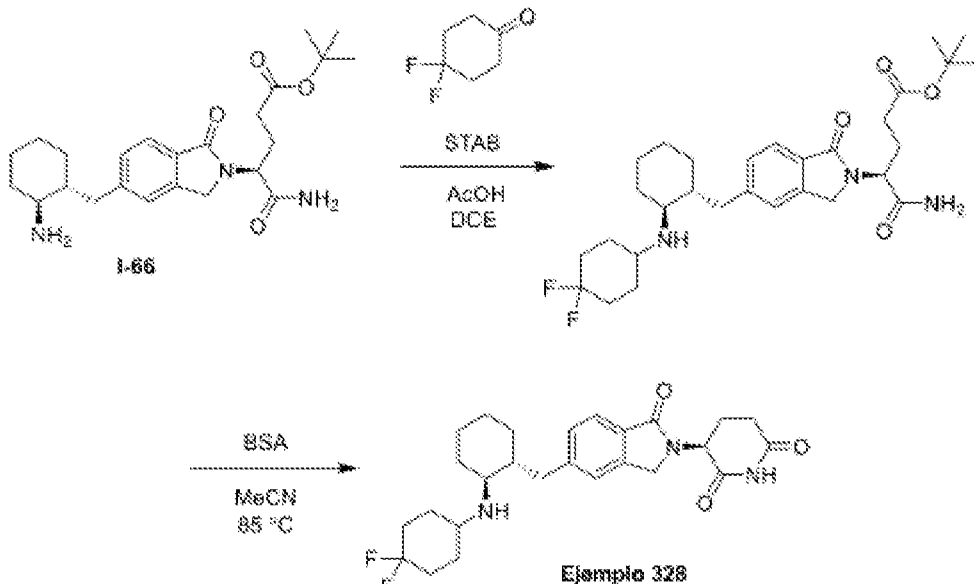
Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z	<sup>1</sup> H-NMR	Cambios en el Procedimiento 37: Diferentes reactivos/ materiales de partida
338	 <p>(S)-3-(5-((1R,3S)-3-(4-(difluorometil)ciclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolín-2-β-piperidina-2,6-diona</p>	508.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.02 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.62 – 7.42 (m, 2H), 5.90 (td, J = 68.5, 3.7 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.39 (td, J = 17.4 Hz, 1H), 3.77 (ddt, J = 10.4, 7.4, 3.6 Hz, 2H), 3.52 – 3.13 (m, 4H), 3.12 – 2.82 (m, 2H), 2.78 – 2.58 (m, 1H), 2.49 – 2.29 (m, 1H), 2.30 – 2.07 (m, 3H), 2.02 (ddq, J = 10.3, 5.3, 3.1, 2.6 Hz, 1H), 1.94 – 1.15 (m, 10H).	<b>Ejemplo 283</b> Condiciones de SFC quiral: CCO-F2 5 μm-21X250 mm, co-solvente: MeOH (25 %) [pico 1]
331	 <p>(R)-3-(5-((2R,3S)-3-(4-(difluorometil)ciclohexil)amino)tetrahydro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolín-2-β-piperidina-2,6-diona</p>	508.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.01 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 – 7.33 (m, 2H), 8.21 – 8.82 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 17.4, 5.2 Hz, 1H), 4.38 (td, J = 17.4 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 14.7 Hz, 5H), 3.10 – 2.78 (m, 2H), 2.78 – 2.55 (m, 1H), 2.46 – 2.30 (m, 1H), 2.30 – 1.84 (m, 4H), 1.94 – 1.06 (m, 8H).	<b>Ejemplo 283</b> Condiciones de SFC quiral: CCO-F2 5 μm-21X250 mm, co-solvente: MeOH (25 %) [pico 2]
332	 <p>(S)-3-(5-((2R,3S)-3-(4,4-difluorociclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolín-2-β-piperidina-2,6-diona</p>	464.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.02 (s, 1H), 7.58 (s, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.7, 6.2 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.38 (td, J = 17.3 Hz, 1H), 4.38 (td, J = 11.6, 8.5, 5.1 Hz, 2H), 3.34 – 3.15 (m, 3H), 3.11 – 2.82 (m, 2H), 2.74 – 2.56 (m, 1H), 2.50 – 2.36 (m, 2H), 2.36 – 1.84 (m, 6H), 1.84 – 1.51 (m, 6H).	<b>Ejemplo 94</b> Condiciones de SFC quiral: CCO-F2 5 μm-21X250 mm, co-solvente: MeOH (30 %) [pico 1]
333	 <p>(R)-3-(5-((1R,3S)-3-(4,4-difluorociclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolín-2-β-piperidina-2,6-diona</p>	484.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.01 (s, 1H), 8.80 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.38 (td, J = 17.3 Hz, 1H), 3.93 – 3.64 (m, 3H), 3.28 (td, J = 13.2 Hz, 3H), 3.09 – 2.82 (m, 2H), 2.71 – 2.58 (m, 1H), 2.50 – 2.34 (m, 1H), 2.34 – 1.88 (m, 7H), 1.85 – 1.44 (m, 6H).	<b>Ejemplo 94</b> Condiciones de SFC quiral: CCO-F2 5 μm-21X250 mm, co-solvente: MeOH (30 %) [pico 2]
334	 <p>(S)-3-(5-((1R,2S)-2-(4,4-difluorociclohexil)amino)ciclohexil)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolín-2-β-piperidina-2,6-diona</p>	462.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.02 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.7, 6.3 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.38 (td, J = 17.4 Hz, 1H), 4.40 (td, J = 17.3 Hz, 1H), 3.34 – 3.52 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 17.2, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.75 – 2.53 (m, 2H), 2.48 – 2.30 (m, 1H), 2.26 – 1.21 (m, 17H), 1.08 (q, J = 10.5, 6.4 Hz, 2H).	<b>Ejemplo 84</b> Condiciones de SFC quiral: CCO-F2 5 μm-21X250 mm, co-solvente: MeOH (25 %) [pico 1]

(continua)

5	 <p>(R)-3-(5-((1R,2S)-2-(4,4-difluorocyclohexyl)amino)cyclohexyl)methyl-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	492,6	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> -d <sub>6</sub> ) δ 11,02 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 3,34 - 3,11 (m, 2H), 2,93 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,73 - 2,62 (m, 2H), 2,46 - 2,27 (m, 1H), 2,27 - 1,26 (m, 17H), 1,16 - 0,86 (m, 2H).	<b>Ejemplo 34</b> Condiciones de SFC quiral: CCO-F2 5 μm-21X250 mm, coeluyente: MeOH (25 %) [pico 2]
10	 <p>(S)-3-(5-((1R,2S)-2-(ciclohexilamino)ciclohexil)methyl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	438,1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 5,18 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 2H), 3,27 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,19 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 2,97 - 2,89 (m, 1H), 2,81 (ddd, J = 17,7, 4,8, 3,5 Hz, 1H), 2,60 - 2,47 (m, 2H), 2,27 - 2,14 (m, 3H), 2,08 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 10,7 Hz, 3H), 1,86 (s, 1H), 1,77 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,65 (d, J = 19,5 Hz, 2H), 1,55 - 1,39 (m, 5H), 1,31 - 1,14 (m, 3H).	<b>Ejemplo 33</b> Condiciones de SFC quiral: CCO-F2 5 μm-21X250 mm, coeluyente: MeOH (25 %) [pico 1]
15	 <p>(R)-3-(5-((1R,2S)-2-(ciclohexilamino)ciclohexil)methyl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	438,0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 5,18 (dd, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,57 - 4,44 (m, 2H), 3,27 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,96 - 2,89 (m, 1H), 2,85 - 2,77 (m, 1H), 2,58 - 2,45 (m, 2H), 2,26 - 2,13 (m, 3H), 2,09 (d, J = 11,1 Hz, 3H), 1,83 (d, J = 11,1 Hz, 3H), 1,84 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,77 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,64 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 1,52 - 1,39 (m, 4H), 1,31 - 1,13 (m, 3H).	<b>Ejemplo 33</b> Condiciones de SFC quiral: CCO-F2 5 μm-21X250 mm, coeluyente: MeOH (25 %) [pico 2]
20	 <p>(S)-3-(5-((2R,3S)-3-(ciclohexilamino)tetrahidro-2H-piran-2-yl)methyl)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	458,0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 5,18 (dd, J = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 4,69 - 4,49 (m, 2H), 3,97 - 3,78 (m, 2H), 3,42 (dd, J = 10,0, 8,3 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 3,21 - 3,16 (m, 1H), 2,94 (ddd, J = 18,6, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,81 (ddd, J = 17,7, 8,7, 2,4 Hz, 1H), 2,58 - 2,48 (m, 1H), 2,41 - 2,32 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 2H), 2,09 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,77 (s, J = 10,0, 11,1 Hz, 3H), 1,49 (d, J = 20,0, 12,0 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 13,8 Hz, 1H).	<b>Ejemplo 181</b> Condiciones de SFC quiral: CCO-F2 5 μm-21X250 mm, coeluyente: MeOH (25 %) [pico 1]
25	 <p>(R)-3-(5-((2R,3S)-3-(ciclohexilamino)tetrahidro-2H-piran-2-yl)methyl)-4-fluoro-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	458,0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 5,18 (dd, J = 13,4, 5,1 Hz, 1H), 4,69 (q, J = 17,2 Hz, 2H), 4,18 (ddd, J = 12,1, 9,6, 3,7 Hz, 1H), 3,97 - 3,81 (m, 2H), 3,55 (d, J = 11,8, 2,8 Hz, 1H), 3,49 - 3,39 (m, 1H), 3,12 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 2,95 - 2,87 (m, 1H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 2,52 (td, J = 13,2, 4,7 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,24 - 2,14 (m, 2H), 2,09 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,89 (dd, J = 26,1, 13,5 Hz, 3H), 1,75 (q, J = 10,1, 6,2 Hz, 3H), 1,45 (d, J = 26,8, 12,4 Hz, 4H), 1,33 - 1,20 (m, 2H).	<b>Ejemplo 181</b> Condiciones de SFC quiral: CCO-F2 5 μm-21X250 mm, coeluyente: MeOH (25 %) [pico 2]

El ejemplo 328 puede prepararse alternativamente según el procedimiento descrito a continuación:

[0642]

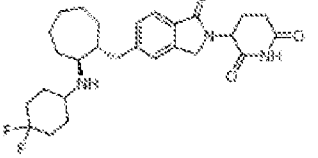
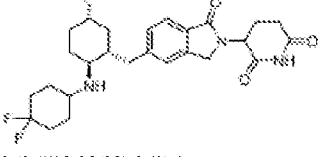


[0643] **Etapla 1:** (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo I-66 (250 mg, 0,582 mmol), 4,4-difluorociclohexanona (234 mg, 1,75 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (247 mg, 1,75 mmol).582 mmol), 4,4-difluorociclohexanona (234 mg, 1,75 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (247 mg, 1,16 mmol) en DMF (2,9 mL) y se añadió ácido acético (0,33 mL, 5,82 mmol). La reacción se agitó a r.t. durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se añadió lentamente a un matraz que contenía 1:1 de agua/saturación de NaHCO<sub>3</sub> acuoso. La mezcla resultante se extrajo con 4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/iPrOH (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron in vacuo y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para obtener (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo. ES/MS m/z: 548.1 (M+H)<sup>+</sup>

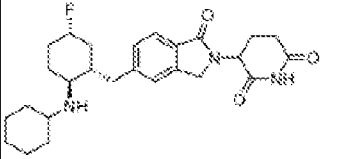
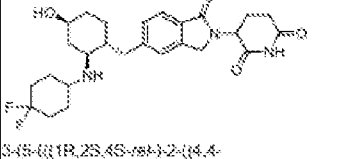
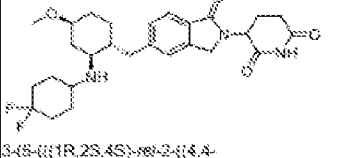
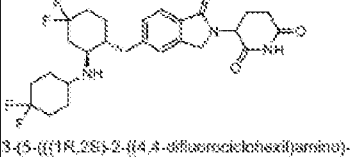
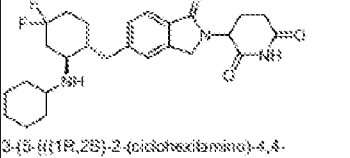
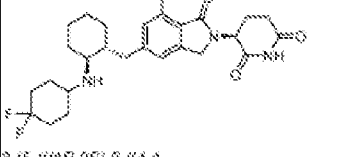
[0644] **Etapla 2:** (S)-3-(5-(((1R,2S)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (Ejemplo 328) se tomó (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (200 mg, 0,365 mmol).365 mmol) en MeCN (3,6 mL) y se añadió ácido benzenosulfónico (86,6 mg, 0,548 mmol). A continuación, la reacción se calentó a 85 °C durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se enfrió a r.t., se diluyó con 4:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/iPrOH, y se lavó con 1:1 agua/saturación de NaHCO<sub>3</sub> acuoso. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/iPrOH 4:1 adicional (2x) y, a continuación, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron in vacuo. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) para obtener el Ejemplo 328. ES/MS: 474.2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.00 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 13.2, 3.4 Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.93 (ddd, J = 17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.75 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.25 (m, 2H), 2.25 - 1.20 (m, 9H), 1.04 (dt, J = 11.4, 5.3 Hz, 2H).

[0645] Los siguientes Ejemplos se realizaron usando las rutas generales descritas en los Procedimientos 3, 7, 22, 23, 24, 25, 28, o 32 (como se indica) y se muestran a continuación en la Tabla 23. Para preparar los siguientes Ejemplos, se utilizaron reactivos/materiales de partida diferentes a algunos de los descritos en los Procedimientos indicados y se señalan en la última columna de la Tabla 23 - "Cambios en los Procedimientos": Diferentes reactivos/materiales de partida". Una persona con conocimientos ordinarios en la materia reconocerá fácilmente qué reactivos/materiales de partida de los Procedimientos indicados se sustituyeron por los diferentes reactivos/materiales de partida indicados a continuación.

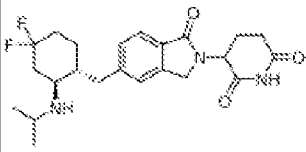
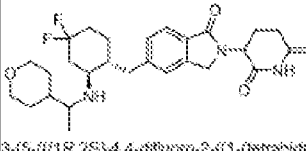
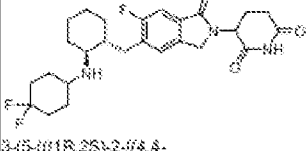
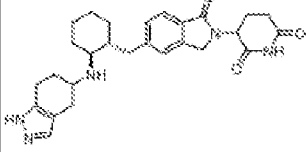
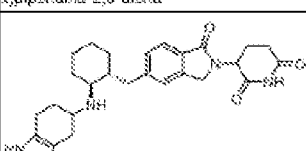
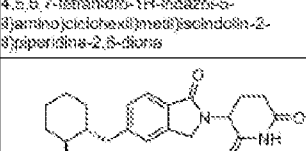
Tabla 23

Ejemplo	Estructura	ES/MS m/z:	<sup>1</sup> H NMR	Procedimiento	Cambios en el procedimiento: Diferentes reactivos/ materiales de partida
340		488.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 7.81 (dd, J = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 2H), 5.18 (dt, J = 13.4, 5.3 Hz, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 2H), 3.24 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 2.95 - 2.75 (m, 3H), 2.53 - 2.45 (m, 1H), 2.28 - 2.03 (m, 6H), 2.03 - 1.82 (m, 5H), 1.66 (ddd, J = 55.9, 23.0, 12.6 Hz, 3H).	3	3-47; 4,4-difluorociclohexanona
341		492.4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.99 (s, 1H), 8.79 - 8.69 (m, 1H), 8.36 - 8.21 (m, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.12 (ddd, J = 13.2, 5.2, 3.7 Hz, 1H), 4.64 - 4.51 (m, 2H), 4.51 - 4.38 (m, 2H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.52 - 3.39 (m, 2H), 3.36 - 3.29 (m, 1H), 3.25 - 3.13 (m, 1H), 2.92 (ddd, J = 18.1, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.47 - 1.45 (m, 12H), 1.32 (s, J = 19.8 Hz, 1H).	3	3-51; 4,4-difluorociclohexanona

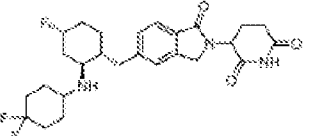
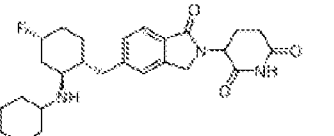
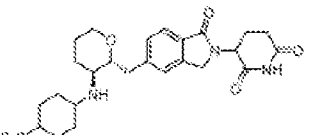
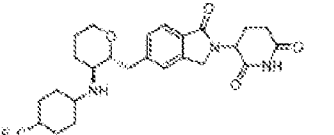
(continua)

<p>5 10</p>	<p>342</p>  <p>3-(5-(((1S,2S,5S)-2-(ciclohexilamino)-6-fluorociclohexilmetil)-1-oxoisondolín-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	<p>458.4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,43 – 8,33 (m, 1H), 8,11 – 8,00 (m, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,60 – 4,39 (m, 2H), 4,33 (dd, J = 17,3, 10,7 Hz, 1H), 3,33 – 3,24 (m, 1H), 3,24 – 3,11 (m, 2H), 2,92 (ddd, J = 17,3, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,65 – 2,65 (m, 1H), 2,46 – 2,31 (m, 2H), 2,20 – 1,90 (m, 6H), 1,84 – 1,22 (m, 11H), 1,18 – 1,06 (m, 1H).</p>	<p>3</p>	<p>1-61; Ciclohexanona</p>
<p>15 20</p>	<p>343</p>  <p>3-(5-(((1R,2S,4S)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-4-metoxiciclohexilmetil)-1-oxoisondolín-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	<p>499,0</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,00 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,46 (dd, J = 17,5, 2,8 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,4, 2,3 Hz, 1H), 3,70 (td, J = 7,1, 3,7 Hz, 2H), 3,28 (ddd, J = 13,3, 3,4 Hz, 1H), 3,19 (s, 1H), 3,00 – 2,98 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,61 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,40 (qu, J = 12,1, 10,7, 4,5 Hz, 2H), 2,22 (q, J = 12,3 Hz, 2H), 2,15 (s, 4H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 2,05 – 1,83 (m, 2H), 1,83 – 1,80 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,79 – 1,60 (m, 1H), 1,58 – 1,50 (m, 1H), 1,42 (q, J = 10,8 Hz, 1H), 1,05 (q, J = 10,3 Hz, 2H).</p>	<p>3</p>	<p>1-64; 4,4-difluorociclohexanona</p>
<p>25 30</p>	<p>344</p>  <p>3-(5-(((1R,2S,4S)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-4-metoxiciclohexilmetil)-1-oxoisondolín-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	<p>504,6</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,00 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 17,5, 2,8 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,4, 3,0 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 2,92 (ddd, J = 17,2, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 2,48 – 2,27 (m, 4H), 2,15 – 2,08 (m, 4H), 2,13 – 1,95 (m, 3H), 1,96 – 1,87 (m, 2H), 1,82 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 1,60 (s, J = 8,8 Hz, 1H), 1,54 (s, J = 5,3 Hz, 1H), 1,39 (q, J = 10,5 Hz, 1H), 1,03 (q, J = 10,8, 9,2 Hz, 2H).</p>	<p>3</p>	<p>1-66; 4,4-difluorociclohexanona</p>
<p>35</p>	<p>345</p>  <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)-4,4-difluorociclohexilmetil)-1-oxoisondolín-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	<p>510,2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,95 – 8,80 (m, 1H), 8,50 – 8,37 (m, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,3, 8,1 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,3, 8,1 Hz, 1H), 3,65 – 3,44 (m, 1H), 3,31 (td, J = 14,3 Hz, 2H), 2,92 (ddd, J = 17,8, 13,5, 8,4 Hz, 1H), 2,72 – 2,66 (m, 2H), 2,47 – 2,31 (m, 2H), 2,21 – 1,53 (m, 14H), 1,33 – 1,20 (m, 1H).</p>	<p>3</p>	<p>1-68; 4,4-difluorociclohexanona</p>
<p>40 45</p>	<p>346</p>  <p>3-(5-(((1R,2S)-2-(ciclohexilamino)-4,4-difluorociclohexilmetil)-1-oxoisondolín-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	<p>474,2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,73 – 8,62 (m, 1H), 8,34 – 8,24 (m, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 17,3, 7,1 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,3, 7,1 Hz, 1H), 3,36 – 3,19 (m, 3H), 2,92 (ddd, J = 18,0, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,66 – 2,65 (m, 2H), 2,63 – 2,31 (m, 2H), 2,20 – 1,93 (m, 6H), 1,84 – 1,20 (m, 10H), 1,18 – 1,04 (m, 1H).</p>	<p>3</p>	<p>1-59; Ciclohexanona</p>
<p>50 55</p>	<p>347</p>  <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((4,4-difluorociclohexil)amino)ciclohexilmetil)-7-fluoro-1-oxoisondolín-2-yl)piperidina-2,6-diona</p>	<p>482,2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,59 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,58 – 4,28 (m, 2H), 3,44 (s, 1H), 3,25 (dd, J = 13,3, 3,4 Hz, 1H), 3,19 – 3,01 (m, 1H), 2,91 (ddd, J = 18,0, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,71 – 2,55 (m, 1H), 2,45 – 2,28 (m, 2H), 2,23 – 1,64 (m, 6H), 1,64 – 1,44 (m, 2H), 1,34 (m, J = 26,2, 14,3, 12,9 Hz, 2H), 1,05 (q, J = 10,6 Hz, 2H).</p>	<p>25</p>	<p>Etapas 1: 1-59; 4,4-difluorociclohexanona Etapas 2: Calentamiento convencional a 80 °C durante 12 horas</p>

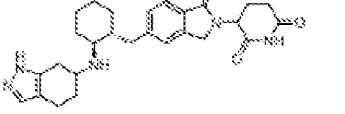
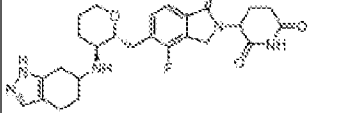
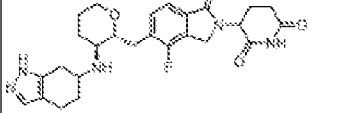
(continua)

5	348		434,1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 8,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 17,3, 7,8 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,3, 7,8 Hz, 1H), 3,62 - 3,50 (m, 1H), 3,35 - 3,20 (m, 2H), 2,32 (ddd, J = 18,0, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,56 - 2,55 (m, 2H), 2,54 - 2,24 (m, 2H), 2,18 - 1,91 (m, 4H), 1,85 - 1,65 (m, 1H), 1,63 - 1,53 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6,4 Hz, 3H).	3	1-58, acetona
10	349		504,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 8,24 - 8,11 (m, 2H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 6,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 17,3, 6,1 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,3, 6,6 Hz, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 2H), 3,44 - 3,21 (m, 5H), 2,92 (ddd, J = 18,0, 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,71 - 2,53 (m, 2H), 2,40 (qd, J = 13,2, 4,4 Hz, 1H), 2,29 - 1,47 (m, 10H), 1,44 - 1,19 (m, 6H).	3	1-58; 1-tetrahidropiran-4-olanona
15	350		492,0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,85 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,34 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 8,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 17,2 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 17,3, 2,3 Hz, 1H), 3,62 - 3,57 (m, 1H), 3,37 - 3,37 (m, 2H), 3,07 - 2,69 (m, 1H), 2,41 (qd, J = 13,2, 4,4 Hz, 1H), 2,29 - 1,61 (m, 15H), 1,61 - 1,23 (m, 4H), 1,08 (s, J = 10,4, 9,5 Hz, 2H).	3	1-3; 4,4-difluorociclohexanonis
20	351		478,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,29 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,26 (m, 2H), 3,67 - 3,52 (m, 2H), 3,30 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,13 - 2,86 (m, 3H), 2,88 - 2,58 (m, 3H), 2,47 - 2,20 (m, 3H), 2,20 - 1,73 (m, 8H), 1,73 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,63 - 1,26 (m, 4H), 1,07 (s, 1H).	7	Ejemplo 1: 1,4,6,7-tetrahidroindazol-5-ona
25	352		544,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13,33 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,39 (ddd, J = 13,0, 17,5, 2,6 Hz, 2H), 3,33 - 3,18 (m, 1H), 3,13 (dd, J = 15,0, 4,8 Hz, 1H), 3,00 - 2,71 (m, 3H), 2,70 - 2,58 (m, 3H), 2,47 - 2,31 (m, 1H), 2,21 (dd, J = 15,1, 11,1 Hz, 2H), 2,08 - 1,81 (m, 3H), 1,73 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,64 - 1,27 (m, 5H), 1,07 (s, 3H).	7	Ejemplo 1: 3-(trifluorometil)-1,4,6,7-tetrahidroindazol-5-ona
30	353		476,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,98 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,51 - 4,27 (m, 2H), 3,43 - 3,26 (m, 2H), 2,82 (ddd, J = 17,9, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 2,41 (dd, J = 14,0, 10,2 Hz, 2H), 2,24 (ddd, J = 16,6, 12,6, 5,3 Hz, 2H), 1,99 (dd, J = 11,9, 6,7 Hz, 3H), 1,66 (q, J = 11,2 Hz, 1H), 1,73 (t, J = 14,5 Hz, 2H), 1,61 (dd, J = 17,0, 8,2 Hz, 4H), 1,32 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,03 (t, J = 11,4 Hz, 2H).	7	Ejemplo 1: 1,4,5,6-tetrahidroindazol-7-ona
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						

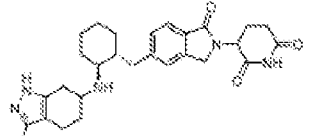
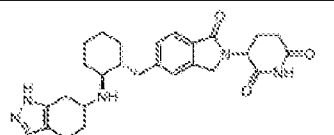
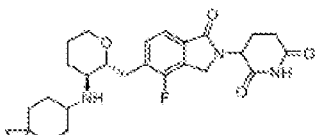
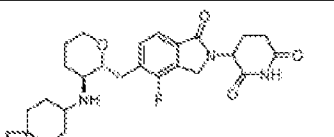
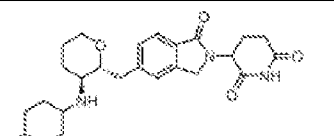
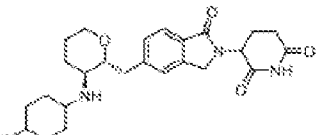
(continua)

<p>5 10 15</p>	 <p>3-(5-(((1R,2S,4R)-vef)-2-(4,4-difluorociclohexil)amino)-4-fluorociclohexil)metil)-1-oxoisindolín-2-piperidina-2,6-diona</p>	<p>492,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,23 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,16 - 5,05 (m, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,39 (ddd, J = 53,1, 17,3, 5,6 Hz, 2H), 3,34 - 3,21 (m, 4H), 3,01 - 2,83 (m, 1H), 2,63 (dd, J = 18,6, 14,6 Hz, 2H), 2,47 - 2,25 (m, 4H), 2,21 - 1,85 (m, 4H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,75 - 1,59 (m, 1H), 1,57 - 1,26 (m, 3H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,20 - 4,85 (m, 2H), 4,39 (ddd, J = 53,3, 17,3, 5,6 Hz, 2H), 3,35 - 3,10 (m, 4H), 2,92 (ddd, J = 18,1, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,43 - 2,29 (m, 2H), 2,25 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,10 - 1,86 (m, 4H), 1,85 - 1,71 (m, 3H), 1,71 - 1,54 (m, 1H), 1,54 - 1,20 (m, 6H), 1,20 - 0,99 (m, 1H).</p>	<p>7</p>	<p>1-61; 4,4-difluorociclohexanona</p>
<p>20 25</p>	 <p>3-(5-(((1R,2S,4R)-vef)-2-(ciclohexilamino)-4-fluorociclohexil)metil)-1-oxoisindolín-2-piperidina-2,6-diona</p>	<p>456,2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,23 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,16 - 5,05 (m, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,39 (ddd, J = 53,1, 17,3, 5,6 Hz, 2H), 3,34 - 3,21 (m, 4H), 3,01 - 2,83 (m, 1H), 2,63 (dd, J = 18,6, 14,6 Hz, 2H), 2,47 - 2,25 (m, 4H), 2,21 - 1,85 (m, 4H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,75 - 1,59 (m, 1H), 1,57 - 1,26 (m, 3H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,20 - 4,85 (m, 2H), 4,39 (ddd, J = 53,3, 17,3, 5,6 Hz, 2H), 3,35 - 3,10 (m, 4H), 2,92 (ddd, J = 18,1, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,43 - 2,29 (m, 2H), 2,25 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,10 - 1,86 (m, 4H), 1,85 - 1,71 (m, 3H), 1,71 - 1,54 (m, 1H), 1,54 - 1,20 (m, 6H), 1,20 - 0,99 (m, 1H).</p>	<p>7</p>	<p>1-61; Ciclohexanona</p>
<p>30 35</p>	 <p>3-(1-oxo-5-((2R,3S)-3-(4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)tetrahidro-2H-pirán-2-il)metil)isindolín-2-il)piperidina-2,6-diona isómero 1</p>	<p>508,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 6,56 - 6,45 (m, 1H), 6,33 - 6,22 (m, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,31 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,83 - 3,74 (m, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,31 - 3,16 (m, 3H), 2,98 - 2,86 (m, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,38 (qd, J = 13,3, 4,6 Hz, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,63 (m, 1H), 1,63 - 1,50 (m, 1H).</p>	<p>22</p>	<p>Etapa 1: 1-62; 4-(trifluorometil)ciclohexanona Condiciones de SFC quiral: AC-HI 5 (µm-2)X250 mm, co-solvente: MeOH-EtOH (25 %)</p>
<p>40 45</p>	 <p>3-(1-oxo-5-((2R,3S)-3-(4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)tetrahidro-2H-pirán-2-il)metil)isindolín-2-il)piperidina-2,6-diona isómero 2</p>	<p>508,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,79 - 8,68 (m, 1H), 8,44 - 8,33 (m, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 3,81 - 3,69 (m, 2H), 3,35 - 3,13 (m, 4H), 2,97 - 2,81 (m, 2H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,46 - 2,08 (m, 5H), 2,05 - 1,89 (m, 3H), 1,75 - 1,54 (m, 7H).</p>	<p>22</p>	<p>Etapa 1: 1-62; 4-(trifluorometil)ciclohexanona Condiciones de SFC quiral: AC-HI 5 (µm-2)X250 mm, co-solvente: MeOH-EtOH (25 %)</p>

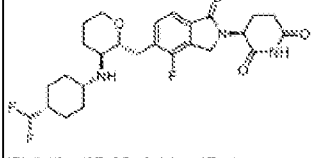
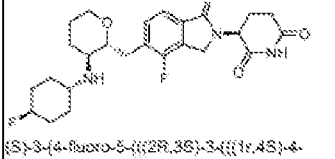
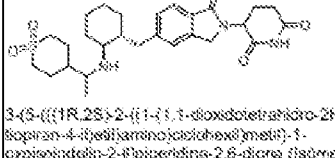
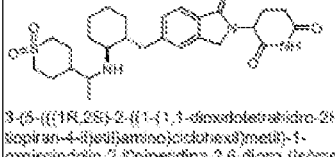
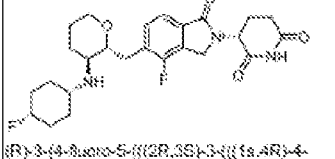
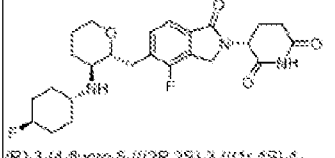
(continua)

<p>5 10 15</p>	 <p>3-(1-oxo-5-((1R,2S)-2-((4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-6-ylamino)cyclohexyl)methyl)isoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	<p>476,4</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,90 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 6,52 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,61 - 4,27 (m, 2H), 3,35 - 3,13 (m, 3H), 2,92 (ddd, J = 17,8, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,78 - 2,53 (m, 4H), 2,47 - 2,29 (m, 3H), 2,16 (d, J = 13,9 Hz, 3H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,86 (dd, J = 12,0, 5,4 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,45 (ddd, J = 47,3, 20,8, 11,4 Hz, 8H), 1,37 (s, 2H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,88 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,11 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,24 (m, 2H), 3,30 (s, J = 13,6 Hz, 2H), 3,17 (dd, J = 14,9, 5,4 Hz, 2H), 2,82 (ddd, J = 18,3, 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 15,1, 10,4 Hz, 1H), 2,74 - 2,56 (m, 3H), 2,47 - 2,24 (m, 3H), 2,14 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 1,62 - 1,27 (m, 4H), 1,23 (s, 2H), 1,06 (s, 2H).</p>	<p>22</p> <p>1-13; 1,4,5,7-tetrahidroindazol-6-ona</p> <p>Condiciones de SFC quiral: ADH 5 µm-21X250 mm, coeluyente: IPA-NH<sub>3</sub> (40 %)</p> <p>[Pico 1]</p>
<p>20 25 30</p>	 <p>3-(1-oxo-5-((1R,2S)-2-((4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-6-ylamino)cyclohexyl)methyl)isoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>476,4</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,88 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 6,52 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,27 (m, 2H), 3,35 - 3,13 (m, 3H), 2,92 (ddd, J = 17,8, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,78 - 2,53 (m, 4H), 2,47 - 2,29 (m, 3H), 2,16 (d, J = 13,9 Hz, 3H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,86 (dd, J = 12,0, 5,4 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,45 (ddd, J = 47,3, 20,8, 11,4 Hz, 8H), 1,37 (s, 2H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,88 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,11 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 4,53 - 4,24 (m, 2H), 3,30 (s, J = 13,6 Hz, 2H), 3,17 (dd, J = 14,9, 5,4 Hz, 2H), 2,82 (ddd, J = 18,3, 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 15,1, 10,4 Hz, 1H), 2,74 - 2,56 (m, 3H), 2,47 - 2,24 (m, 3H), 2,14 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 1,62 - 1,27 (m, 4H), 1,23 (s, 2H), 1,06 (s, 2H).</p>	<p>22</p> <p>1-13; 1,4,5,7-tetrahidroindazol-6-ona</p> <p>Condiciones de SFC quiral: ADH 5 µm-21X250 mm, coeluyente: IPA-NH<sub>3</sub> (40 %)</p> <p>[Pico 2]</p>
<p>35 40</p>	 <p>3-(4-fluoro-1-oxo-5-((1R,2S)-2-((4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-6-ylamino)cyclohexyl)methyl)isoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	<p>486,3</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,63 - 7,50 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,60 - 4,34 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,35 - 3,04 (m, 3H), 2,92 (ddd, J = 17,7, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,83 - 2,58 (m, 4H), 2,42 (dd, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,37 - 2,21 (m, 3H), 2,05 - 1,86 (m, 1H), 1,82 - 1,52 (m, 4H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,61 - 4,34 (m, 2H), 3,87 - 3,78 (m, 2H), 3,40 (s, 1H), 3,26 (ddd, J = 30,5, 14,7, 3,8 Hz, 4H), 3,07 (dd, J = 14,3, 10,4 Hz, 1H), 2,92 (ddd, J = 18,0, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,77 - 2,58 (m, 4H), 2,42 (dd, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,35 - 2,15 (m, 2H), 2,06 - 1,86 (m, 1H), 1,92 - 1,52 (m, 4H).</p>	<p>22</p> <p>Etapa 1: 1-41; 1,4,5,7-tetrahidroindazol-6-ona</p> <p>Condiciones de SFC quiral: 1A 5 µm-21X250 mm, coeluyente: IPA-NH<sub>3</sub> (30 %)</p> <p>[pico 1]</p>
<p>45 50 55</p>	 <p>3-(4-fluoro-1-oxo-5-((1R,2S)-2-((4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol-6-ylamino)cyclohexyl)methyl)isoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>486,3</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,63 - 7,50 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,60 - 4,34 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,35 - 3,04 (m, 3H), 2,92 (ddd, J = 17,7, 13,6, 5,4 Hz, 1H), 2,83 - 2,58 (m, 4H), 2,42 (dd, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,37 - 2,21 (m, 3H), 2,05 - 1,86 (m, 1H), 1,82 - 1,52 (m, 4H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,61 - 4,34 (m, 2H), 3,87 - 3,78 (m, 2H), 3,40 (s, 1H), 3,26 (ddd, J = 30,5, 14,7, 3,8 Hz, 4H), 3,07 (dd, J = 14,3, 10,4 Hz, 1H), 2,92 (ddd, J = 18,0, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,77 - 2,58 (m, 4H), 2,42 (dd, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,35 - 2,15 (m, 2H), 2,06 - 1,86 (m, 1H), 1,92 - 1,52 (m, 4H).</p>	<p>22</p> <p>Etapa 1: 1-41; 1,4,5,7-tetrahidroindazol-6-ona</p> <p>Condiciones de SFC quiral: 1A 5 µm-21X250 mm, coeluyente: IPA-NH<sub>3</sub> (30 %)</p> <p>[pico 2]</p>

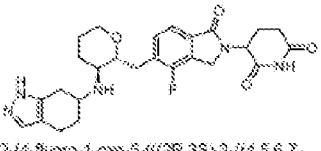
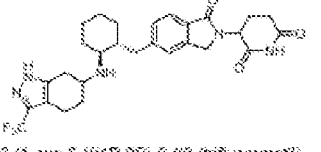
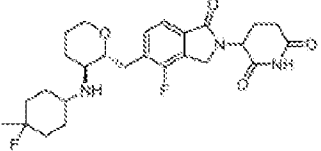
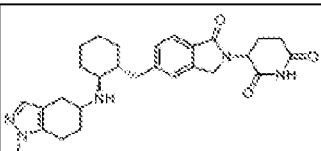
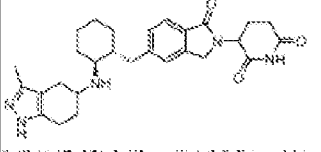
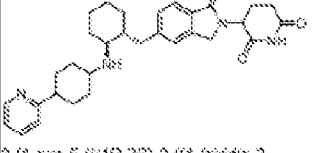
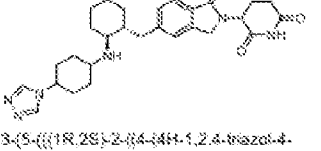
(continua)

<p>5 10</p>	 <p>3-(1-oxo-5-((1R,2S)-2-(3-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-6-yl)amino)cyclohexyl)ethylisoindolin-2(1H)-ipiperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	<p>544,2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,34 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 13,9, 5,1 Hz, 1H), 4,69 - 4,28 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,33 - 3,18 (m, 4H), 2,91 (dd, J = 29,5, 14,6, 7,6 Hz, 2H), 2,80 - 2,57 (m, 2H), 2,48 - 2,28 (m, 3H), 2,14 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,74 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,44 (ddd, J = 54,9, 29,9, 13,6 Hz, 4H), 1,06 (d, J = 6,9 Hz, 2H).</p>	<p>22</p>	<p>Etapas 1-13; 3-(trifluorometil)-5,4,5,7-tetrahidroindazol-6-ona Condiciones de SFC quiral: IA 5 µm-21X250 mm, coeluyente: SPA-NH<sub>2</sub> (35 %); [pico 1]</p>
<p>15 20</p>	 <p>3-(1-oxo-5-((1R,2S)-2-(3-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-6-yl)amino)cyclohexyl)ethylisoindolin-2(1H)-ipiperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>544,2</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,34 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,9, 5,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,28 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,27 (d, J = 16,5, 15,8, 7,4 Hz, 3H), 2,92 (ddd, J = 17,9, 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,77 (dd, J = 14,9, 10,4 Hz, 2H), 2,64 (dd, J = 16,9, 14,0, 9,4 Hz, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,21 (dd, J = 33,1, 11,1 Hz, 2H), 2,05 - 1,83 (m, 3H), 1,72 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,62 - 1,27 (m, 4H), 1,07 (s, 2H).</p>	<p>22</p>	<p>Etapas 1-13; 3-(trifluorometil)-5,4,5,7-tetrahidroindazol-6-ona Condiciones de SFC quiral: IA 5 µm-21X250 mm, coeluyente: SPA-NH<sub>2</sub> (35 %); [pico 1]</p>
<p>25 30</p>	 <p>3-(5-((2R,3S)-3-(1,1-difluoroespino[2,5]octan-6-yl)amino)tetrahidro-2H-piran-2-yl)metil-4-fluoro-1-oxoisoindolín-2-il)ipiperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	<p>529,5</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,02 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 17,4, 5,8 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 17,4, 3,8 Hz, 1H), 3,85 - 3,72 (m, 5H), 3,29 (dd, J = 20,9, 17,7, 13,1 Hz, 4H), 3,10 - 2,81 (m, 2H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 2,47 - 2,32 (m, 1H), 2,30 - 1,94 (m, 3H), 1,93 - 1,55 (m, 4H), 1,55 - 1,36 (m, 3H), 1,28 (t, J = 8,5 Hz, 2H).</p>	<p>23</p>	<p>Etapas 1-41; 2,2-difluoroespino[2,5]octan-6-ona Condiciones de SFC quiral: AD- H 5 µm-21X250 mm, coeluyente: SPA-NH<sub>2</sub> (20 %); [pico 1]</p>
<p>35 40</p>	 <p>3-(5-((2R,3S)-3-(1,1-difluoroespino[2,5]octan-6-yl)amino)tetrahidro-2H-piran-2-yl)metil-4-fluoro-1-oxoisoindolín-2-il)ipiperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>529,5</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,61 (s, 1H), 7,55 - 7,55 (m, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 17,4, 5,8 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 17,4, 3,8 Hz, 1H), 3,83 - 3,64 (m, 4H), 3,40 (s, 1H), 3,36 - 3,06 (m, 3H), 3,06 - 2,87 (m, 2H), 2,87 - 2,55 (m, 1H), 2,42 (dd, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,35 - 1,95 (m, 3H), 1,91 - 1,47 (m, 7H), 1,48 - 1,18 (m, 2H).</p>	<p>23</p>	<p>Etapas 1-41; 2,2-difluoroespino[2,5]octan-6-ona Condiciones de SFC quiral: AD- H 5 µm-21X250 mm, coeluyente: SPA-NH<sub>2</sub> (20 %); [pico 2]</p>
<p>45 50</p>	 <p>3-(5-((2R,3S)-3-(4-fluorociclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-yl)metil-1-oxoisoindolín-2-il)ipiperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	<p>458,3</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,70 - 8,56 (m, 1H), 8,32 - 8,20 (m, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,96 - 4,38 (m, 2H), 4,31 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,82 - 3,67 (m, 2H), 3,33 - 3,11 (m, 4H), 2,97 - 2,82 (m, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,38 (qd, J = 13,3, 4,5 Hz, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 2,18 - 1,95 (m, 5H), 1,72 - 1,37 (m, 7H).</p>	<p>24</p>	<p>Etapas 1-62; 4-fluorociclohexanona [pico 1]</p>
<p>55 60 65</p>	 <p>3-(5-((2R,3S)-3-(4-fluorociclohexil)amino)tetrahidro-2H-piran-2-yl)metil-1-oxoisoindolín-2-il)ipiperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>458,4</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 8,68 - 8,60 (m, 1H), 8,33 - 8,24 (m, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,94 - 4,77 (m, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,34 - 4,27 (m, 1H), 3,82 - 3,68 (m, 2H), 3,40 - 3,15 (m, 4H), 2,98 - 2,81 (m, 2H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,32 (qd, J = 13,3, 4,5 Hz, 1H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 2,07 - 1,85 (m, 6H), 1,61 - 1,51 (m, 7H).</p>	<p>24</p>	<p>Etapas 1-62; 4-fluorociclohexanona [pico 2]</p>

(continua)

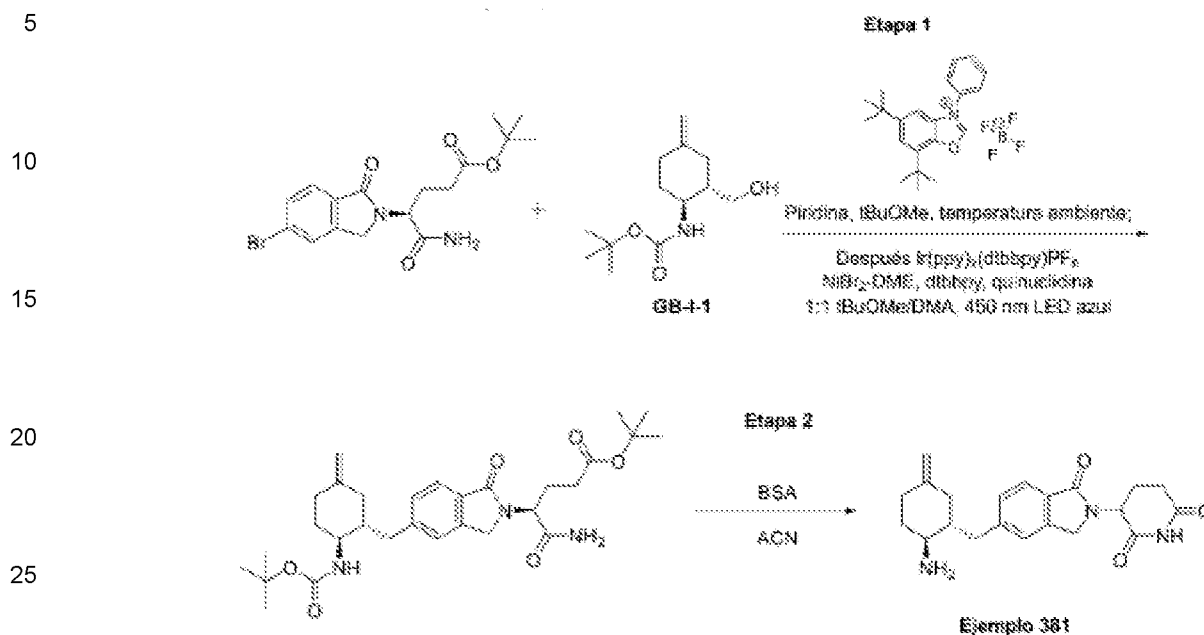
<p>5 10</p>	<p>368</p>  <p>(S)-3-(5-((2R,3S)-3-(((1s,4R)-4-(difluorometil)ciclohexil)amino)tetrahidro-2H-pirán-2-il)metil)-4-fluoro-1-oxoisindolín-2-il)piperidina-2,6-diona</p>	<p>508,2</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 1H), 8,39 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 7,62 – 7,48 (m, 2H), 6,07 (dd, J = 5,7, 5,1 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,80 – 4,33 (m, 2H), 3,78 (dd, J = 8,6, 7,8, 3,8 Hz, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,33 – 3,17 (m, 4H), 3,03 (dd, J = 14,2, 10,4 Hz, 1H), 2,92 (ddd, J = 18,0, 13,6, 5,5 Hz, 1H), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 2,42 (dd, J = 13,2, 4,5 Hz, 1H), 2,21 (s, J = 12,0 Hz, 2H), 2,10 – 1,96 (m, 2H), 1,96 – 1,77 (m, 3H), 1,77 – 1,68 (m, 2H), 1,63 (q, J = 10,3, 8,1 Hz, 4H)</p>	<p>24</p>	<p>Etapas 1-1-41; 4-(difluorometil)ciclohexanona Etapas 2: Calentamiento convencional a 80 °C durante 12 horas</p>
<p>15 20</p>	<p>369</p>  <p>(S)-3-(4-fluoro-5-((2R,3S)-3-(((1r,4S)-4-fluorociclohexil)amino)tetrahidro-2H-pirán-2-il)metil)-1-oxoisindolín-2-il)piperidina-2,6-diona</p>	<p>476,4</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,01 (s, 2H), 8,33 (s, 2H), 8,25 (s, 2H), 7,61 – 7,46 (m, 4H), 7,40 (s, 2H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,81 – 4,80 (m, 2H), 4,38 (dd, J = 17,4, 3,5 Hz, 2H), 3,78 (dd, J = 9,4, 7,7, 5,1 Hz, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,31 – 3,20 (m, 6H), 3,05 – 2,85 (m, 4H), 2,63 (s, 1H), 2,54 (s, 2H), 2,50 – 2,35 (m, 2H), 2,24 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,07 – 1,86 (m, 4H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,73 (d, J = 8,9 Hz, 4H), 1,59 (dd, J = 15,4, 5,6 Hz, 6H), 1,23 (s, 3H).</p>	<p>25</p>	<p>Etapas 1-1-41; 4-fluorociclohexanona Etapas 2: Calentamiento convencional a 80 °C durante 12 horas</p>
<p>25 30</p>	<p>370</p>  <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((1-(1,1-dioxolotetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolín-2-il)piperidina-2,6-diona (isómero 1)</p>	<p>516,0</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 5,18 (dd, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,58 – 4,45 (m, 2H), 3,59 – 3,49 (m, 1H), 3,25 – 3,05 (m, 2H), 2,94 (ddd, J = 17,6, 13,4, 5,4 Hz, 1H), 2,81 (ddd, J = 17,6, 4,7, 2,4 Hz, 1H), 2,66 (dd, J = 13,4, 10,3 Hz, 1H), 2,49 (dd, J = 13,2, 4,7 Hz, 1H), 2,30 – 1,92 (m, 8H), 1,86 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,53 – 1,45 (m, 2H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,24 (q, J = 9,5 Hz, 2H).</p>	<p>26</p>	<p>Etapas 1-1-43; 1-(1,1-dioxolotetrahidro-2H-pirán-4-il)isetonona Condiciones de SFC quiral: AD-H 5 μm-2(1X250 mm, coeluyente: EtOH (35 %)</p>
<p>35 40</p>	<p>371</p>  <p>3-(5-(((1R,2S)-2-((1-(1,1-dioxolotetrahidro-2H-pirán-4-il)etil)amino)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolín-2-il)piperidina-2,6-diona (isómero 2)</p>	<p>516,0</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,19 (dd, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,57 – 4,44 (m, 2H), 3,66 – 3,58 (m, 1H), 3,19 (d, J = 18,8 Hz, 5H), 2,86 – 2,67 (m, 1H), 2,81 (ddd, J = 17,7, 4,7, 2,4 Hz, 1H), 2,66 – 2,66 (m, 1H), 2,65 – 2,47 (m, 1H), 2,30 – 2,14 (m, 3H), 2,01 (dd, J = 28,8, 15,9 Hz, 5H), 1,86 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,76 – 1,63 (m, 5H), 1,38 (dd, J = 8,8, 3,7 Hz, 3H), 1,31 – 1,13 (m, 3H).</p>	<p>25</p>	<p>Etapas 1-1-43; 1-(1,1-dioxolotetrahidro-2H-pirán-4-il)isetonona Condiciones de SFC quiral: AD-H 5 μm-2(1X250 mm, coeluyente: EtOH (35 %)</p>
<p>45 50</p>	<p>372</p>  <p>(R)-3-(4-fluoro-5-((2R,3S)-3-(((1s,4R)-4-fluorociclohexil)amino)tetrahidro-2H-pirán-2-il)metil)-1-oxoisindolín-2-il)piperidina-2,6-diona</p>	<p>476,0</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 5,18 (dd, J = 13,4, 5,2 Hz, 1H), 4,68 – 4,46 (m, 3H), 3,62 (dd, J = 11,4, 4,1 Hz, 1H), 3,85 (ddd, J = 10,1, 6,6, 3,5 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 13,1, 12,4, 6,0 Hz, 2H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 3,20 – 3,11 (m, 1H), 2,66 – 2,87 (m, 1H), 2,81 (ddd, J = 17,5, 4,6, 2,4 Hz, 1H), 2,58 – 2,48 (m, 1H), 2,38 (dd, J = 7,6, 6,5 Hz, 1H), 2,30 – 2,14 (m, 5H), 1,89 – 1,76 (m, 3H), 1,63 (t, J = 5,3 Hz, 3H), 1,52 (q, J = 11,5, 10,5 Hz, 2H).</p>	<p>28</p>	<p>Etapas 1-1-63; 4-fluorociclohexanona Condiciones de SFC quiral: IG 5 μm-2(1X250 mm, coeluyente: EtOH/MeH<sub>2</sub> (35 %) (pico 1) Etapas 2: Calentamiento convencional a 80 °C durante 12 horas</p>
<p>50 55</p>	<p>373</p>  <p>(R)-3-(4-fluoro-5-((2R,3S)-3-(((1r,4S)-4-fluorociclohexil)amino)tetrahidro-2H-pirán-2-il)metil)-1-oxoisindolín-2-il)piperidina-2,6-diona</p>	<p>476,0</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 5,18 (dd, J = 13,3, 5,2 Hz, 1H), 4,68 – 4,50 (m, 2H), 3,95 – 3,82 (m, 2H), 3,42 (ddd, J = 18,9, 8,9, 4,5 Hz, 3H), 3,14 (dd, J = 14,2, 10,2 Hz, 1H), 2,97 – 2,87 (m, 1H), 2,81 (ddd, J = 17,6, 4,7, 2,4 Hz, 1H), 2,53 (dd, J = 13,2, 4,7 Hz, 1H), 2,39 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,25 – 2,13 (m, 3H), 2,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 1,95 (s, J = 4,3 Hz, 1H), 1,91 – 1,71 (m, 8H), 1,71 – 1,57 (m, 3H).</p>	<p>26</p>	<p>Etapas 1-1-63; 4-fluorociclohexanona Condiciones de SFC quiral: IG 5 μm-2(1X250 mm, coeluyente: EtOH/MeH<sub>2</sub> (35 %) (pico 2) Etapas 2: Calentamiento convencional a 80 °C durante 12 horas</p>

(continua)

5	374		496,3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,65 - 7,50 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,62 - 4,33 (m, 2H), 3,81 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,35 - 3,07 (m, 4H), 2,92 (ddd, J = 13,1, 13,5, 5,3 Hz, 1H), 2,82 - 2,65 (m, 4H), 2,43 (dd, J = 13,2, 4,6 Hz, 1H), 2,36 - 2,17 (m, 3H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,90 - 1,52 (m, 5H).	32	Etapas 1-4-1; 1,4,5,7-tetrahidroindazol-5-ona
10	375		544,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13,35 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 8,55 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 11,4, 7,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,50 - 4,27 (m, 2H), 3,35 - 3,13 (m, 5H), 2,92 (ddd, J = 17,8, 13,5, 5,3 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 15,2, 10,5 Hz, 2H), 2,72 - 2,66 (m, 2H), 2,46 - 2,31 (m, 3H), 2,31 - 2,12 (m, 3H), 2,06 - 1,81 (m, 1H), 1,72 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,63 - 1,22 (m, 5H), 1,05 (s, 2H).	32	Etapas 1-4-1; 3-(trifluorometil)-1,4,5,7-tetrahidroindazol-6-ona
15	376		505,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,01 (s, 1H), 8,67 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,64 - 7,46 (m, 2H), 5,32 (s, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,60 - 4,31 (m, 2H), 3,78 (dd, J = 10,9, 3,9, 3,0 Hz, 2H), 3,26 (dd, J = 11,7, 10,7, 6,7 Hz, 3H), 3,10 - 2,84 (m, 2H), 2,63 (d, J = 15,7, 15,0, 2,9 Hz, 1H), 2,47 - 2,29 (m, 2H), 2,29 - 1,93 (m, 6H), 1,82 - 1,45 (m, 8H).	32	Etapas 1-4-1; 4-fluoro-4-metilciclohexanona
20	377		466,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 10,8, 3,7 Hz, 2H), 7,38 (dd, J = 8,3, 3,6 Hz, 1H), 5,17 - 5,06 (m, 1H), 4,50 - 4,27 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,35 - 3,23 (m, 1H), 3,19 (s, 1H), 3,12 - 2,65 (m, 5H), 2,80 - 2,56 (m, 5H), 2,46 - 2,28 (m, 2H), 2,27 - 2,06 (m, 2H), 2,05 - 1,75 (m, 3H), 1,74 (s, 1H), 1,65 - 1,28 (m, 4H), 1,08 (d, J = 5,5 Hz, 1H).	32	Etapas 1-4-1; 1-metil-6,7-dihidro-4H-indazol-5-ona
25	378		466,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,26 (d, J = 26,1 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 7,8, 2,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,26 (m, 2H), 3,40 - 3,32 (m, 2H), 2,92 (ddd, J = 34,6, 16,3, 14,8, 5,1 Hz, 2H), 2,61 - 2,55 (m, 3H), 2,48 - 2,38 (m, 2H), 2,35 - 2,05 (m, 6H), 2,05 - 1,67 (m, 4H), 1,64 - 1,26 (m, 4H), 1,07 (d, J = 9,9 Hz, 3H).	32	Etapas 1-4-1; 3-metil-1,4,6,7-tetrahidroindazol-5-ona
30	379		515,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 - 7,82 (m, 2H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 14,6, 7,3 Hz, 2H), 5,11 (dd, J = 13,3, 5,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,26 (m, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,22 (dd, J = 13,2, 3,5 Hz, 1H), 3,09 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 2,92 (ddd, J = 15,1, 13,5, 5,5 Hz, 1H), 2,70 - 2,56 (m, 1H), 2,38 (dd, J = 15,8, 8,0, 6,8 Hz, 4H), 2,14 - 1,96 (m, 2H), 1,82 (d, J = 13,0 Hz, 5H), 1,77 - 1,60 (m, 3H), 1,60 - 1,26 (m, 5H), 1,13 - 0,81 (m, 2H).	32	Etapas 1-4-1; 4-(2-piridil)ciclohexanona
35	380		505,4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 139,8, 82,4 Hz, 2H), 7,70 (dd, J = 7,7, 6,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 13,2, 7,8 Hz, 1H), 5,11 (ddd, J = 13,3, 5,2, 2,2 Hz, 1H), 4,52 - 4,25 (m, 4H), 3,50 - 3,18 (m, 5H), 3,10 (d, J = 25,7 Hz, 1H), 3,00 - 2,82 (m, 1H), 2,70 - 2,56 (m, 1H), 2,47 - 2,29 (m, 3H), 2,15 (ddd, J = 33,6, 21,8, 15,5 Hz, 3H), 2,05 - 1,65 (m, 6H), 1,65 - 1,25 (m, 5H), 1,02 (d, J = 10,6 Hz, 2H).	32	Etapas 1-4-1; 4-(1,2,4-triazol-4-yl)ciclohexanona

## Procedimiento 38, Ejemplo 381

[0646]



30 [0647] **Etapa 1: Preparación de (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-metilenciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo** En un vial de 40 mL, se mezclaron I-64 (0.11 g, 0.47 mmol) y tetrafluoroborato de 5,7-di-*terc*-butil-3-fenilbenzo[d]oxazol-3-io (0.17 g, 0.43 mmol) en MTBE (2,3 mL) y se agitó durante 5 min. A continuación se añadió piridina (38  $\mu$ L, 0.47 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Mientras tanto, en un segundo vial de 40 mL, se añadieron (S)-5-amino-4-(5-bromo-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (0.13 g, 0.33 mmol), [Ir(ppy)<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (4,5 mg, 0,005 mmol), quinuclidina (0,064 g, 0,57 mmol), NiBr<sub>2</sub>-DME (5,1 mg, 0,016 mmol) y 4,4'-Di-*terc*-butil-2,2'-dipiridilo (5,3 mg, 0,02 mmol). El vial se purgó con N<sub>2</sub> y luego se añadió DMA (2,3 mL). La suspensión de alcohol activado del primer vial se transfirió a una jeringa equipada con un filtro de jeringa y una aguja. La suspensión se filtró en la solución de bromuro de arilo y la mezcla se roció con N<sub>2</sub> durante 5 min. A continuación, la reacción se agitó bajo irradiación de luz de 450 nm en un fotorreactor durante 22 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se extinguió con agua. El producto se extrajo en EtOAc (x3). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (x2) para eliminar la DMA. Tras un lavado con salmuera, la capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró in vacuo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc/hexanos y después MeOH/EtOAc) se obtiene el compuesto base. ES/MS m/z: 542.3 (M+H)<sup>+</sup>.

45 [0648] **Etapa 2: Preparación de 3-(5-(((1R,2S)-2-amino-5-metilenciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona terc-butil** (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-metilenciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato (14.8 mg, 0,027 mmol) se tomó en MeCN (1,0 mL) y se trató con ácido bencenosulfónico (12,6 mg, 0,544 mmol). La mezcla se agitó a 130 °C bajo irradiación de microondas durante 30 min, después se enfrió a r.t. y se concentró a presión reducida. El residuo bruto resultante se purificó por RP-HPLC (eluyente: MeCN/agua con 0,1% de TFA) para obtener el producto (**Ejemplo 381**) como sal de trifluoroacetato. ES/MS m/z: 368.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11.00 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.26 (m, 2H), 3.12 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.92 (ddd, J = 18.1, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.67 (p, J = 1.8 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.33 (p, J = 1.9 Hz, 1H), 2.16 - 1.93 (m, 4H), 1.89 - 1.74 (m, 2H), 1.59 (d, J = 19.5 Hz, 1H), 1.48 - 1.33 (m, 1H).

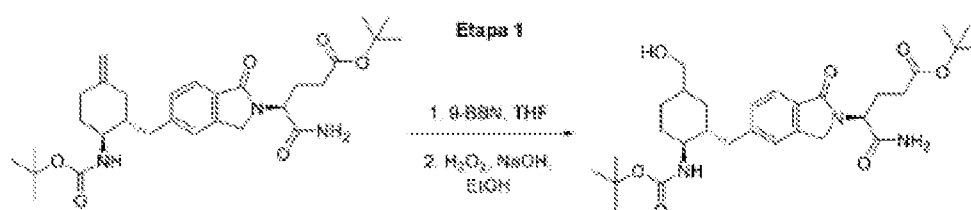
## Procedimiento 39, Ejemplos 382 y 383

[0649]

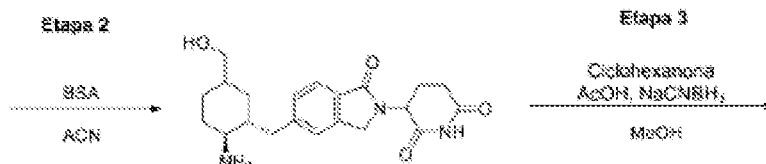
60

65

5



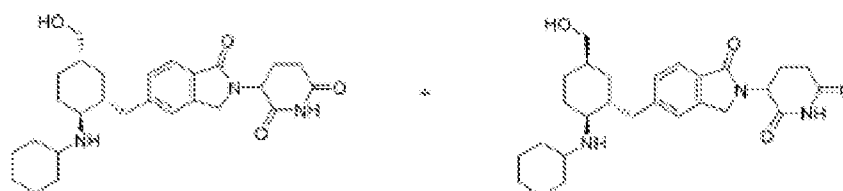
10



15

20

25



30

Ejemplo 382

Ejemplo 383

35

40

45

**[0650] Etapa 1: Preparación de (4S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(hidroximetil)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo** (S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-metilenciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato de terc-butilo (0,075g, 0,14 mmol) se tomó en THF (1 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de 9-BBN en THF (0,5M en THF, 0,33 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Después se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió más 9-BBN (0,5M en THF, 0,9 mL). Tras otra noche de agitación a temperatura ambiente, la LC/MS mostró el consumo del material de partida. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se trató con una solución de hidróxido sódico (0,016 g, 0,42 mmol) en THF (1 mL) y EtOH (0,5 mL) seguida de una solución al 30% aq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (24 uL, 0,21 mmol). Tras agitar durante unas dos horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Se separaron las capas y el producto se extrajo una vez más con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH/EtOAc/Hexano para obtener el compuesto base como sólido blanco (0,041 g, 53%). ES/MS m/z: 560.3 (M+H)<sup>+</sup>

50

55

60

65

**[0651] Etapa 2: Preparación de 3-(5-(((1R,2S)-2-amino-5-(hidroximetil)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona** Al terc-butil (4S)-5-amino-4-(5-(((1R,2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(hidroximetil)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)-5-oxopentanoato (0,041 g, 0,073 mmol) en ACN (1 mL) se añadió BSA (0,035 g, 0,22 mmol). La reacción se calentó en el microondas a 110 °C durante 20 min. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con DMSO y se purificó en HPLC de fase inversa (eluyente: gradiente MeCN/agua con 0,1% de TFA). Las fracciones deseadas se secaron en el liofilizador para obtener el producto base (0,01 mg, 36%). ES/MS m/z: 386.2 (M+H)<sup>+</sup>

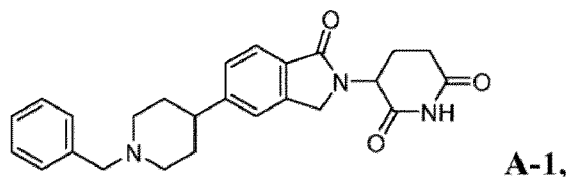
**[0652] Etapa 3: Preparación de 3-(5-(((1R,2S)-2-(ciclohexilamino)-5-(hidroximetil)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, Isómero 1) y 3-(5-(((1R,2S)-2-(ciclohexilamino)-5-(hidroximetil)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona, Isómero 2)** A la 3-(5-(((1R,2S)-2-amino-5-(hidroximetil)ciclohexil)metil)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (0,01g, 0,026 mmol) y ciclohexanona (8 uL, 0,078 mmol) en metanol (1 mL) se añadió ácido acético (4,5 uL, 0,078 mmol) seguido de cianoborohidruro sódico (0,005g, 0,078 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante unas 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO y se purificó en HPLC inversa (eluyente: MeCN/agua con 0,1% de TFA) para obtener el Ejemplo 382 (pico 1) y el Ejemplo 383 (pico 2): ES/MS m/z: 468.4 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.98 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.93 (d, J = 31.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 7.46 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.56 - 4.24 (m, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 17.4, 6.1 Hz, 2H), 3.04 - 2.84 (m, 2H), 2.79 - 2.57 (m, 4H), 2.44 - 2.27 (m, 1H), 2.18 (s, 2H), 2.08 - 1.87 (m, 3H), 1.76 (d, J = 24.4 Hz, 4H), 1.65 - 1.30 (m, 5H), 1.29 - 1.15 (m, 3H), 1.07 (d, J = 12.6 Hz, 1H). **Ejemplo 383:** ES/MS m/z: 468.4 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.99 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.51 - 4.27 (m, 2H), 3.21 (s, 1H), 3.11 (ddd,

J = 28.3, 10.5, 6.1 Hz, 2H), 2.92 (ddd, J = 18.1, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.43 - 2.27 (m, 2H), 2.20 - 1.93 (m, 4H), 1.88 - 1.69 (m, 5H), 1.65 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.51 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.47 - 1.06 (m, 6H), 1.01 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 0.72 (q, J = 12.5 Hz, 1H).

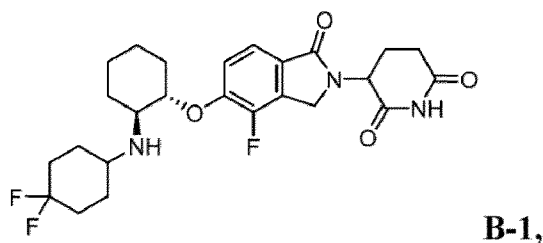
## 5 Compuestos de Referencia

[0653] En los ejemplos siguientes, (Compuesto de referencia A-1, B-1, B-2, B-3, B-4, y C-1),

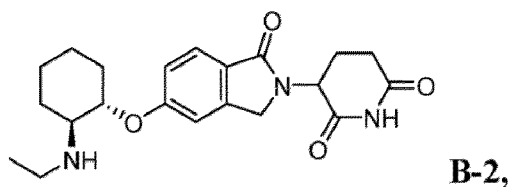
El compuesto de referencia A-1, divulgado como Ejemplo I-57 en el documento WO2019/038717 tiene la estructura



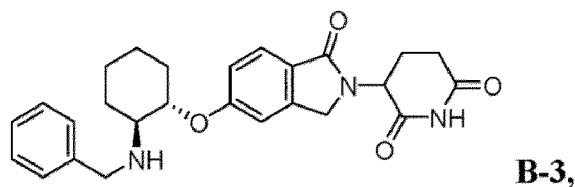
El compuesto de referencia B-1, divulgado en el documento WO2020/012334 tiene la estructura



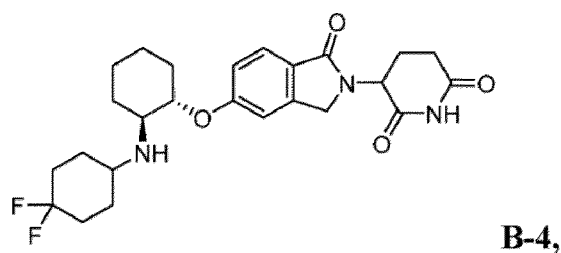
El compuesto de referencia B-2, divulgado como I-79 en el documento WO2020/012334 tiene la estructura



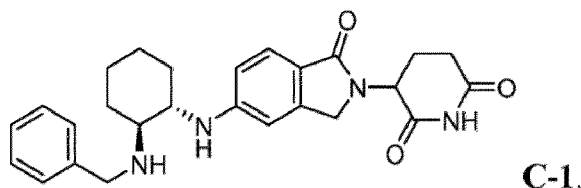
El compuesto de referencia B-3, divulgado como I-22 en el documento WO2020/012334 tiene la estructura



El compuesto de referencia B-4, divulgado como I-115 en el documento WO2020/012334 tiene la estructura



El compuesto de referencia C-1, divulgado como I-3 en el documento WO2020/012337 tiene la estructura



### Ensayos biológicos y Datos

#### 15 Degradación HEK293

[0654] La degradación *in vitro* de IKZF1, IKZF2 y SALL4 se midió utilizando la tecnología de marcado y detección de proteínas HiBIT (Promega).

20 [0655] La tecnología HiBit fue utilizada para desarrollar los ensayos cuantitativos para medir el nivel celular de IKZFs marcando un péptido HiBit de 11 aminoácidos VSGWRLFKKIS a la proteína de interés. Los plásmidos informadores se generaron fusionando una secuencia enlazadora (GSSGGSSG) seguida de la etiqueta HiBit en el extremo C-terminal de IKZF1, IKZF2 y SALL4. Los fragmentos de fusión se clonaron posteriormente en plásmidos pcDNA5 pcDNA<sup>TM</sup>5/FRT/TO (Thermo Fisher, cat #V652020) corriente abajo del operador de tetraciclina. Los plásmidos resultantes se co-transfectaron con pOG44 Flp-Recombinase Expression Vector (Thermo Fisher, cat #V600520) en Flp-In<sup>TM</sup> T-REx HEK293 line (Thermo Fisher, cat #R78077) y se seleccionó un pool celular estable añadiendo 100 µg/ml de Higromicina (Thermo Fisher, cat #10687010). La célula reportera permitía la expresión reportera inducible por Tet-On a partir de una única copia del gen integrado.

30 [0656] El Día 1, las Células crecieron hasta ~80% de confluencia en medio de cultivo tisular (DMEM Glutamax (Gibco10569), 10% FBS libre de Tet (Takara 631106), y PenStrep Glutamin (Gibco 10378)) en frascos de cultivo tisular. A continuación, se añadió doxiciclina a una concentración final de 1 µg/ml para inducir la expresión del reportero a 37 °C durante toda la noche.

35 [0657] El Día 2, se dispensaron 125 nL de solución diluida en serie de los compuestos de prueba en placas de ensayo sólidas blancas de 384 pocillos mediante el manipulador acústico de líquidos ECHO. Las células se levantaron con tripsina al 0,25% (Gibco 25200) y luego se pelletearon por centrifugación (Beckman Avanti J-E) a 500Xg durante 5 min. Los gránulos celulares se resuspendieron en medio TC a una concentración de 3e5/mL y se añadieron 25 µL de suspensión celular en cada pocillo de las placas con puntos compuestos. Las placas se volvieron a colocar en una incubadora a 37°C durante toda la noche (18-24 h).

45 [0658] El Día 3, se retiraron las placas de ensayo de la incubadora de cultivo de tejidos y se añadieron 25 µl del sistema de detección lítica Nano-Glo (Promega, cat #N3030) a cada pocillo. Las placas se incubaron a r.t. durante 3 min con agitación, y la luminiscencia se leyó utilizando un lector Envision (Perkin Elmer).

[0659] Todos los datos brutos se normalizaron con respecto al control DMSO (concentración final: 0,5%) como porcentaje del control (POC) y se trazaron para EC<sub>50</sub> y D<sub>max</sub> (degradación máxima a la concentración más alta probada en el ensayo).

50 [0660] Para evaluar el potencial degradador de IKZF1, IKZF2, y SALL4 de los compuestos ejemplificados de esta divulgación y ciertos Compuestos de Referencia se determinaron los valores EC<sub>50</sub> y D<sub>max</sub> para los compuestos de los Ejemplos 1 a 383 y los Compuestos de Referencia A-1, B-1, B-2, B-3, B-4, y C-1 en los ensayos HiBit. Los resultados figuran en la Tabla 24. Los asteriscos (\*) indican ejemplos para los que los datos mostrados representan una media de n ≥ 3.

55 [0661] Los resultados mostrados en la Tabla 24 ilustran que los degradadores de la familia IKZF de tipo cola molecular aquí proporcionados, que incluyen un grupo de cabeza 3-(1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona conectado mediante un enlazador de metileno a un Anillo A de Fórmula (I), pueden formar degradadores potentes y eficaces de IKZF2 (Helios). Los compuestos ejemplificados generalmente mediaron la degradación selectiva de IKZF2 (Helios) en relación con IKZF1 (Ikaros). Numerosos compuestos de esta divulgación fueron probados por su capacidad para mediar la degradación de SALL4, y la gran mayoría de los compuestos probados resultó ser inactiva hacia SALL4.

60 [0662] Los resultados de la Tabla 24 proporcionan pruebas de un SAR diferenciado de los compuestos IKZF2 (Helios) enlazados con metileno proporcionados en el presente documento en relación con los compuestos degradadores de tipo cola molecular de los documentos WO2019/038717, WO2020/012334, y WO2020/012337, en los que un grupo de cabeza 3-(1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona está unido directamente a un anillo A (WO2019/038717), o a través de un enlazador éter (WO2020/012334), o enlazador amina (WO2020/012337). Por ejemplo, se observó que los compuestos

degradadores de metileno de los Ejemplos 2, 35, 46 y 84 degradaban IKZF2 (Helios) con una potencia de 3 a 10 veces mayor que los compuestos de referencia B-3, B-2, B-4 y B-1 ligados a éter, respectivamente. Estos resultados ilustran el impacto de las químicas diferenciadas de los enlazadores en el SAR distintivo de los degradadores de helio enlazados con éter y metileno.

5

**Tabla 24. *In vitro* Degradación de IKZF1, IKZF2 y SALL4 (HEK293)**

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ejemplo núm.	IKZF2		IKZF1		SALL4	
	EC <sub>50</sub> (µM)	D <sub>max</sub> (%)	EC <sub>50</sub> (µM)	D <sub>max</sub> (%)	EC <sub>50</sub> (µM)	D <sub>max</sub> (%)
1	0,225	82	0,933	38		
2*	0,018	88	>10			
3	0,019	94	0,034	38		
4	0,058	92	0,139	26		
5	0,353	82	>1			
6	0,030	80	0,122	32		
7*	0,004	89	0,482	36		
8	0,047	94	0,229	34		
9	0,019	92	>1			
10*	0,013	96	0,388	46		
11*	0,007	88	>1			
12	0,106	85	>1			
13	0,079	68	>1			
14	0,027	86	>1			
15	0,020	85	>1			
16	0,042	87	>1			
17	0,070	77	>1			
18	0,042	89	>1			
19	0,030	89	>1			
20	0,019	94	0,096	35		
21	0,409	49	>1			
22	0,034	86	>1			
23	0,006	95	0,374	14		
24*	0,010	81	0,345	25		
25	0,023	87	>1			
26	0,530	57	>1			
27	0,003	97	0,070	27		
28	0,002	97	0,327	56		
29	0,005	96	0,574	39		
30	0,029	81	0,042	34		
31	0,030	85	>1			
32	0,021	90	>1			
33	0,018	82	>1			
34	0,026	80	0,051	29		
35	0,029	94	0,261	31		
36	0,046	89	0,161	33		
37	0,172	69	>1			

ES 2 999 273 T3

(continua)

5	38	0,192	97	>1		
	39	0,547	86	0,266	34	
	40	0,045	81	>1		
	41	0,024	90	0,218	44	
10	42	0,126	78	>1		
	43	0,091	45	>1		
	44	0,067	60	>1		
	45	0,131	71	>1		
15	46*	0,001	94	0,033	29	>10
	47	0,006	93	>1		
	48	0,024	96	>1		
20	49	0,088	66	>1		
	50	0,111	57	>1		
	51	0,045	60	>1		
	52*	0,006	96	>1		
25	53*	0,003	96	>1		
	54	0,031	86	>1		
	55	0,025	87	>1		
30	56*	0,014	96	0,058	44	
	57	0,025	89	>1		
	58	0,046	75	0,206	34	
35	59	0,075	77	>1		
	60	0,065	63	>1		
	61	0,023	95	>1		
	62	0,056	79	>1		
40	63*	0,019	89	>1		
	64	0,055	73	>1		
	65	0,048	64	>1		
45	66	0,017	89	>1		
	67	0,030	74	>1		
	68	0,031	91	>1		
	69	0,019	91	>1		
50	70	0,080	48	>1		
	71	0,037	69	>1		
	72	0,035	83	>1		
55	73*	0,007	85	>1		
	74*	0,004	96	0,226	55	
	75	0,007	95	0,888	51	
60	76	0,034	84	>1		
	77	0,011	90	>1		

65

# ES 2 999 273 T3

(continua)

5	78	0,016	92	>1		
	79	0,005	94	0,098	33	
	80	0,033	95	0,299	32	
	81	0,004	95	0,028	41	
10	82*	0,007	94	0,327	28	
	83	0,037	92	>1		
	84*	0,001	97	0,028	68	
	85	0,002	97	0,079	40	
15	86	0,012	97	0,141	34	
	87*	0,002	98	0,062	39	
	88*	0,001	99	0,101	38	
20	89	0,006	97	0,064	28	
	90	0,009	75	>1		
	91	0,017	97	0,165	47	
25	92	0,044	82	>1		
	93	0,023	91	0,039	22	
	94*	0,010	95	>10		
	95*	0,016	89	>10		
30	96	0,009	95	0,173	35	
	97	0,036	92	0,085	30	
	98	0,041	87	>1		
35	99	0,014	94	0,068	37	
	100	0,012	94	0,061	34	
	101	0,005	98	0,039	32	
40	102*	0,006	95	0,243	27	
	103*	0,003	95	>1		
	104	0,016	92	0,075	37	
	105	0,004	96	0,076	31	
45	106	0,010	95	0,079	24	
	107	0,003	96	0,081	36	
	108	0,055	96	>1		
50	109*	0,005	95	0,103	34	
	110*	0,005	95	0,163	32	
	111	0,091	81	>1		
	112	0,003	97	0,055	30	
55	113	0,006	98	>1		
	114*	0,008	96	0,089	28	
	115*	0,006	96	0,076	37	
60	116*	0,002	98	0,044	34	
	117*	0,002	97	0,039	46	

65

ES 2 999 273 T3

(continua)

5	118*	0,002	97	0,057	44		
	119*	0,002	98	0,046	54		
	120	0,033	90	0,100	29		
	121	0,003	97	0,068	26		
10	122	0,002	96	0,057	45		
	123	0,026	88	>1			
	124	0,016	94	>10			
	125*	0,017	96	0,126	26		
15	126	0,114	80	>1			
	127	0,015	68	0,015	72		
	128	0,018	98	0,094	19		
20	129	0,013	95	0,093	26		
	130	0,148	76	>1			
	131	0,004	96	0,078	45		
	132	0,004	97	0,066	45		
25	133	0,032	96	0,132	30		
	134	0,061	97	>1			
	135	0,016	93	0,077	24		
30	136	0,004	97	>1			
	137	0,001	97	0,054	34		
	138	0,004	98	>1			
35	139	0,001	98	0,035	43		
	140	0,003	96	0,038	60		
	141	0,002	98	0,058	53		
	142	0,005	95	0,074	33		
40	143	0,033	94	>1			
	144	0,007	97	>1			
	145	0,002	96	0,056	44		
45	146	0,002	95	0,168	34		
	147	0,037	75	>1			
	148*	0,007	94	>1			
	149	0,046	71	0,045	36		
50	150	0,051	73	>0,5			
	151	0,022	87	>1			
	152	0,028	78	>0,5			
55	153	0,017	93	>1			
	154	0,114	90	>0,5			
	155*	0,030	97	0,226	27		
60	156	0,008	98	>1			
	157	0,008	92	0,061	35		

65

# ES 2 999 273 T3

(continua)

5	158	0,011	91	0,072	50		
	159*	0,006	100	>1			
	160	0,044	95	0,524	56		
	161	0,095	88	>1			
10	162	0,058	93	0,228	42		
	163	0,014	95	0,328	45		
	164	0,017	83	>1			
	165	0,020	98	0,270	28		
15	166	0,023	96	>1			
	167*	0,002	97	0,077	36		
	168*	0,003	97	0,245	39		
20	169*	0,001	97	0,079	42	>10	
	170	0,044	62	>1			
	171	0,026	98	0,198	37		
	172	0,019	98	0,203	28		
25	173	0,009	95	>1		>10	
	174	0,067	86	>1			
	175	0,024	96	0,189	46		
30	176	0,003	96	>1			
	177	0,004	97	0,078	42		
	178	0,168	72	>1			
35	179*	0,016	88	>10			
	180	0,039	85	>1			
	181*	0,006	96	>1			
40	182*	0,009	94	0,043	34		
	183	0,091	61	>1			
	184	0,003	97	0,056	30		
	185	0,006	96	>1			
45	186*	0,008	98	0,088	28		
	187*	0,008	96	0,076	37		
	188*	0,002	98	0,044	34		
50	189*	0,002	97	0,030	46		
	190*	0,002	97	0,057	44		
	191	0,002	97	0,063	30		
	192	0,006	94	>10			
55	193	0,007	96	>1			
	194	0,020	92	>1			
	195	0,009	96	>1			
60	196*	0,003	97	0,060	23		
	197	0,005	97	0,066	22		

65

# ES 2 999 273 T3

(continua)

5	198	0,018	97	>1		
	199	0,010	95	>10		
	200*	0,004	96	>1		
	201	0,007	96	>1		
10	202	0,008	95	>1		
	203	0,013	95	>1		
	204	0,004	97	>1		
	205	0,003	98	>1		
15	206	0,008	95	>1		
	207	0,002	94	>1		
	208*	0,002	98	0,078	26	
20	209	0,001	97	0,035	62	>10
	210	0,001	97	0,030	68	
	211	0,001	98	0,054	37	
25	212	0,001	98	0,045	42	
	213	0,002	98	0,041	45	
	214	0,005	96	0,065	22	
	215	0,002	97	0,174	29	
30	216	0,002	98	0,051	34	
	217*	0,003	97	0,085	44	
	218*	0,002	95	0,628	34	
35	219*	0,006	95	>1		
	220	0,002	96	>1		
	221	0,002	98	>1		
40	222	0,018	96	>1		
	223	0,012	96	>1		
	224	0,002	96	>1		
	225	0,011	94	>0,5		
45	226	0,014	93	0,017	84	
	227	0,020	98	>0,5		
	228	0,009	94	>1		
50	229	0,008	97	>1		
	230	0,003	96	0,066	30	
	231	0,003	96	>1		
	232	0,021	93	>1		
55	233	0,003	97	>1		
	234	0,011	98	>1		
	235	0,009	97	>1		
60	236	0,006	98	0,122	34	
	237	0,002	96	0,208	39	

65

# ES 2 999 273 T3

(continua)

5	238*	0,002	97	0,038	32	
	239*	0,003	97	0,055	28	
	240	0,004	97	0,095	48	
	241	0,003	96	>1		
	242	0,002	97	>1		
10	243	0,002	98	0,028	61	
	244	0,002	97	0,025	61	
	245	0,002	97	0,110	37	
15	246	0,002	96	0,080	37	
	247	0,005	97	>1		
	248	0,021	92	>1		
20	249	0,004	97	>1		
	250	0,002	97	0,117	30	
	251	0,001	98	0,213	35	
25	252*	0,003	98	0,105	31	
	253	0,009	96	>1		
	254	0,033	84	>1		
	255	0,032	87	>1		
30	256	0,183	59	>1		
	256	0,014	97	>1		
	257*	0,003	99	0,060	34	
35	258	0,004	97	0,078	30	
	259	0,011	96	0,068	25	
	260	0,005	96	>1		
	261	0,006	96	>1		
40	262	0,072	85	>1		
	263	0,095	85	>1		
	264	0,006	96	>1		
45	265	0,003	96	>1		>10
	266	0,004	97	0,055	32	
	267	0,004	98	0,109	44	
	268	0,006	98	0,076	62	
50	269	0,003	96	0,266	40	
	270	0,008	98	0,179	22	
	271	0,002	98	0,045	44	
55	272	0,001	96	0,040	54	
	273	0,023	93	>1		
	274	0,012	97	0,102	35	
60	275	0,004	96	>1		
	276	0,003	97	>1		

65

ES 2 999 273 T3

(continua)

5	277	0,003	98	0,114	37	
	278	0,004	98	0,125	37	
	279	0,003	95	0,051	30	
	280	0,003	98	0,070	29	
10	281	0,002	96	0,043	30	
	282	0,007	95	>1		
	283*	0,004	98	0,082	26	>10
	284	0,005	97	>1		
15	285	0,008	94	0,124	37	
	286	0,027	96	0,223	33	
	287*	0,001	95	0,056	47	>10
20	288*	0,006	97	0,399	32	
	289*	0,005	97	0,632	31	>10
	290	0,004	98	0,138	27	>10
25	291*	0,010	94	>1		>10
	292	0,007	94	>1		
	293	0,008	94	>1		
	294	0,002	97	0,912	59	
30	295	0,001	97	0,263	43	
	296	0,105	95	>1		
	297	0,101	94	>1		
35	298	0,055	76	>1		
	299	0,002	98	>1		
	300	0,004	97	>1		
40	302	0,015	89	>1		
	303	0,086	82	>1		
	304	0,003	97	>1		
	305	0,014	95	>1		
45	306	0,010	95	>1		
	307	0,001	96	0,111	40	
	308	0,012	96	>1		>10
50	309	0,016	95	>1		>10
	310	0,027	95	2,5		
	311	0,011	95	>1		
	312	0,009	95	>1		
55	313	0,027	88	>1		
	314	0,090	70	0,553	30	
	315	0,028	88	>1		
60	316	0,007	95	>1		>10
	317	0,008	94	0,243	33	

65

# ES 2 999 273 T3

(continua)

5	318	0,020	96	>1			
	319	0,024	95	>1			
	320	0,011	93	>1			
	321	0,006	94	0,371	44		
10	322	0,054	72	>1			
	323*	0,003	96	0,050	45		
	324*	0,003	95	0,016	71	>10	
	325*	0,005	95	>1		>10	
15	326	0,007	85	0,281	40		
	327*	0,003	96	0,535		>10	
	328*	0,001	98	0,022	62	>10	
20	329*	0,002	98	0,050	53	>10	
	330*	0,003	94	0,037	28	>10	
	331*	0,004	95	0,448		>10	
25	332	0,006	95	>1		>10	
	333	0,009	94	0,218		>10	
	334	0,001	97	0,013	59	>10	
	335	0,001	97	0,016	62	>10	
30	336	0,003	97	>1			
	337	0,005	95	>1			
	338	0,006	92	>1			
35	339	0,011	93	>1			
	340	0,076	55	>1			
	341	0,021	67	>1			
40	342	0,018	86	>1			
	343	0,091	64	>1			
	344	0,006	93	0,041	51	>10	
	345	0,004	97	0,174	56		
45	346	0,002	96	0,090	62		
	347	0,038	75	>1			
	348	0,002	97	0,062	39		
50	349	0,011	92	0,089	42		
	350	0,010	94	0,124	50		
	351	0,019	98	0,423	34		
	352	0,003	95	0,323	47	3,1	47
55	353	0,071	94	0,121	38	>10	
	354	0,003	93	0,030	32		
	355	0,005	81	>1			
60	356	0,049	76	>1			
	357	0,023	89	0,465	40		

65

(continua)

5	358	0,018	100	0,231	34		
	359	0,009	101	0,248	43		
	360	0,139	90	>1			
	361	0,034	102	>1			
10	362	0,011	97	0,114	39	>10	
	363	0,001	97	0,050	56	>10	
	364	0,003	96	0,045	37	>10	
15	365	0,003	95	0,122	43		
	366	0,017	85	>1		>10	
	367	0,015	87	>1		>10	
	368	0,008	96	>1			
20	369	0,005	97	>1		>10	
	370	0,010	95	0,117	53		
	371	0,062	94	0,461	50		
25	372	0,005	94	>1			
	373	0,007	94	>1			
	374	0,058	98	>1			
30	375	0,004	99	0,048	65		
	376	0,003	95	>1		0,004	28
	377*	0,005	97	0,073	48	>10	
	378*	0,040	95	0,326	25		
35	379	0,003	96	0,044	62		
	380	0,400	71	>1			
	381	0,207	65	0,108	29		
40	382	0,629	48	>1			
	383	0,226	77	>1			
	B-1*	0,012	82	>50		0,007	63
45	B-2,	0,006	97	>1			
	B-2,	0,098	93	>10			
	B-3*	0,057	84	>50			
	B-4,	0,010	98	>1		>10	
50	C-1*	0,159	64	>50			

**HEK293 Cinética de Degradación de IKZF2**

[0663] La tecnología de ensayo y los principios para evaluar la cinética de degradación de IKZF2 en células HEK293 fue idéntica al ensayo de degradación de HEK293 descrito anteriormente. A continuación se describen brevemente otros detalles.

[0664] En el Día 1, las Células fueron cultivadas e inducidas de la misma manera descrita anteriormente. En los días 2 y 3, los compuestos para el ensayo se dispensaron a través de ECHO y las células se levantaron y se sembraron en placas de ensayo manchadas de compuestos como se ha indicado anteriormente. Las placas se volvieron a colocar en la incubadora a 37 °C hasta la adición del reactivo lítico Nano-Glo en los puntos temporales de 1, 2, 3, 4,5 y 24 horas. En estos puntos temporales, las placas se leyeron en el lector Envision como se ha indicado anteriormente.

[0665] Todos los datos brutos se normalizaron con respecto al control DMSO (concentración final: 0,5%) como POC y se representó gráficamente en función del tiempo para generar el valor de la constante de velocidad de degradación (K). La velocidad máxima de degradación ( $K_{inact}$ ) se determinó trazando el valor K en función de la concentración para cada compuesto ensayado. Los valores de  $K_{inact}$  se muestran en la **Tabla 25** y los gráficos de velocidad de degradación así

como el curso temporal de la degradación se muestran para compuestos seleccionados en **la FIG. 1A, FIG. 1B, FIG. 2A y FIG. 2B**. Los resultados de los estudios cinéticos de degradación de IKZF2 demuestran además que los compuestos enlazados con metileno proporcionados en el presente documento, como los compuestos del Ejemplo 2 o 46, pueden promover una degradación más rápida de IKZF2 que el Compuesto de Referencia A-1 enlazado directamente, los Compuestos de Referencia B-3 o B-4 enlazados con éter, o los Compuestos de Referencia C-1 enlazados con amina.

[0666] Sin querer estar limitado por la teoría, se cree que la degradación más rápida de IKZF2 mediada por compuestos ejemplificados de esta divulgación es evidencia de la formación de una conformación diferenciada de un complejo ternario IKZF2-degradador-ubiquitina ligasa que puede ser inducido por el compuesto degradador ejemplificado ligado a metileno y que puede promover una ubiquitinilación altamente eficiente y degradación proteasomal de IKZF2.

**Tabla 25. Cinética de degradación de IKF2 (HEK293)**

Ejemplo núm.	Tasa de degradación máxima $K_{max}$ ( $h^{-1}$ )
2	0,52
46	0,57
53	0,53
87	0,50
116	0,54
181	0,36
218	0,47
238	0,53
242	0,54
257	0,48
283	0,34
287	0,66
289	0,47
291	0,31
325	0,36
328	0,63
329	0,57
369	0,58
373	0,40
A-1	0,14
B-3	0,20
B-4	0,52
C-1	0,03

#### **Degradación de IKZF2 en sangre total humana**

[0667] La potencia de IKZF2 *in vitro* se evaluó en sangre humana total mediante un ensayo de clasificación celular activado por fluorescencia. 50  $\mu$ L de sangre recién extraída de voluntarios humanos sanos se incubaron con el activador Immunocult CD3/CD28 (Stemcell Technologies) y la solución de los compuestos de ensayo (diluidos en serie) durante 24 horas a 37°C en placas de 384 pocillos. Los glóbulos rojos tratados se eliminaron añadiendo tampón de lisis (BD cat# 558049) y, a continuación, las células se fijaron, permeabilizaron y tiñeron con anticuerpos anti-CD4 (BD cat#564419), anti-Foxp3 (Invitrogen cat#48-4777-42), anti-IKZF1 (Cell Signaling Tech. cat#33462S) y anti-IKZF2 (Cell Signaling Tech. cat#65432S). La intensidad fluorescente media (IFM) de la señal IKZF2 de las células Treg CD4/CD25/Foxp3+ y la IFM de la señal IKZF1 de las células T CD4+ se cuantificaron en las mismas muestras mediante citometría de flujo utilizando un instrumento Attune. La  $EC_{50}$  y  $D_{max}$  de cada compuesto se determinaron trazando la MF1 y los pocillos tratados con DMSO se utilizaron como control. Los datos de la degradación de IKZF2 se presentan en **la Tabla 26**. Los asteriscos (\*) indican ejemplos cuyos datos representan una media de  $n \geq 3$  experimentos repetidos.

[0668] Los resultados de la Tabla 26 confirman además la observación de que la química metileno-ligante ejemplificada

en los compuestos aquí proporcionados puede dar lugar a degradadores de IKZF2 más potentes (véase, p. ej., el Ejemplo 46 y el Compuesto de Referencia B-4).

**Tabla 26. Degradación de la sangre total humana**

Ejemplo núm.	IKZF2	
	EC <sub>50</sub> (µM)	D <sub>max</sub> (%)
7	0,002	98
23	0,006	98
24	0,008	89
28	0,003	99
46	0,003	95
52	0,005	95
53	0,004	96
56	0,008	97
63	0,019	91
74	0,003	93
79	0,005	93
82	0,004	89
84	0,001	93
85	0,002	95
87	0,003	95
89	0,005	97
94	0,007	99
95	0,011	89
101	0,006	95
103	0,004	96

ES 2 999 273 T3

(continua)

5	109	0,001	97
	110	0,003	96
	114	0,005	98
10	115	0,006	90
	116	0,001	89
	117	0,001	92
15	118	0,001	91
	119	0,002	92
	122	0,002	97
	124	0,023	91
20	125	0,003	91
	129	0,009	91
	136	0,006	97
25	137	0,002	99
	138	0,003	96
	142	0,005	94
	145	0,004	100
30	148	0,008	92
	155	0,012	91
	159	0,005	94
35	181	0,008	96
	196	0,003	98
	206	0,010	101
40	208	0,003	97
	214	0,003	96
	217	0,002	89
	218	0,004	97
45	219	0,010	97
	220	0,003	98
	221	0,004	101
50	222	0,008	95
	223	0,003	95
	238	0,003	90
	239	0,003	90
55	240	0,002	99
	242	0,002	96
	244	0,002	95
60	246	0,003	96
	247	0,004	95
	250	0,004	100

65

(continua)

251	0,002	98
252	0,001	97
256	0,013	95
257	0,005	93
266	0,006	98
267	0,002	97
272	0,002	97
277	0,002	95
281	0,005	96
283	0,005	96
287	0,002	92
288	0,005	92
289	0,005	90
290	0,006	96
291	0,005	96
299	0,002	96
305	0,004	95
328	0,002	94
329	0,004	97
A-1	0,013	82
B-4	0,017	97

**Degradación de Jurkat IKZF2 y ensayos funcionales de IL-2**

[0669] La línea celular Jurkat (ATCC, Clon E6-1), expresa altamente IKZF2 y la convierte en un sistema apropiado para examinar la degradación junto con una lectura funcional. Las células Jurkat se cultivaron hasta un 80% de confluencia en medio TC (RPMI con glutamax, 10% FBS, 1% NEAA y 1% Pen/Strep Glutamin en frascos de cultivo tisular.

[0670] Las células se centrifugaron a 400 g durante 5 minutos y se contaron. Se añadieron 100 000 células por pocillo a una placa de 96 pocillos. Los compuestos se introdujeron a partir de 10  $\mu$ M y se realizaron diluciones 1:10 para cada compuesto. Se añadieron 100  $\mu$ l de compuesto a cada pocillo para una valoración de 12 puntos. Las células se incubaron a 37 °C con un 5% de CO<sub>2</sub> durante toda la noche.

[0671] Al día siguiente, se recogieron sobrenadantes para una lectura funcional mediante ELISA. Las supermatrices se diluyeron 1:2 y se añadieron a placas apropiadas de IL-2 humana para la lectura funcional de IL-2.

[0672] Las células se tiñeron con anticuerpos superficiales e intracelulares apropiados y se adquirieron por citometría de flujo y se analizó su degradación.

[0673] Todos los datos crudos fueron normalizados al control DMSO y graficados para la degradación de IKZF2 [EC<sub>50</sub> y D<sub>max</sub> (Degradación máxima a la concentración más alta probada en el ensayo)] y la producción de IL-2 (EC<sub>50</sub> y aumento del pliegue de IL-2 sobre el control DMSO) como se muestra en la Tabla 27 y FIG. 3A, FIG. 3B, y FIG. 3C. La parte superior de la curva ajustada para cada compuesto se indica como el "aumento del pliegue de IL-2 sobre el control DMSO".

[0674] Los compuestos de referencia A-1, B-2 y B-4 indujeron un aumento de 1,6 a 1-8 veces en la producción de IL-2 en células Jurkat en relación con el control DMSO. Por el contrario, los compuestos de los Ejemplos 35, 46, 84, 94, 218, 283, 287, 328, 369 proporcionados en el presente documento indujeron un aumento de >1,9 veces en la producción de IL-2, con los compuestos de los Ejemplos 46, 84, 287, demostrando un aumento de >2,5 veces en la producción de IL-2. La capacidad de estos compuestos para inducir un aumento de la respuesta a la IL-2 ofrece la posibilidad de aumentar la producción de citocinas proinflamatorias por parte de las células T en el microentorno tumoral y de destruir el tumor

Tabla 27. Degradación de Jurkat IKZF2 y producción de IL-2

Ejemplo número	Degradación de IKZF2		Producción de IL-2	
	EC <sub>50</sub> (nM)	D <sub>max</sub> (%)	EC <sub>50</sub> (nM)	Aumento de veces en el control de DMSO
35	3,9	83	141	1,9
46	2,0	85	3,5	2,7
84	0,05	97	0,2	2,6
94	2,0	88	2,3	2,1
212	0,8	93	8,0	2,2
283	1,4	90	1,9	2,1
287	0,6	96	0,6	2,5
328	0,4	96	3,4	2,7
369	0,1	80	0,03	2,0
A-1	7,5	61	18	1,6
B-2	6,1	83	18	1,8
B-4	6,8	84	7,8	1,8

### Ensayo de lisis tumoral in vitro

[0675] La evaluación de la actividad funcional de las Tregs tras la degradación de IKZF2 puede determinarse ejecutando un ensayo de lisis tumoral en presencia o ausencia de Tregs. En algunas formas del ensayo, las Tregs pueden pretratarse o tratarse simultáneamente con un compuesto degradador de IKZF2 (Helios) proporcionado en el presente o con el Compuesto de Referencia mientras se mezclan con células T CD8 ingenuas purificadas y células tumorales derivadas de líneas celulares tumorales como MDA-MB-231 (cáncer de mama). En otras formas del ensayo, las células T CD8 ingenuas purificadas y las células tumorales derivadas de líneas celulares tumorales como MDA-MB-231 pueden tratarse simultáneamente con un compuesto degradador de IKZF2 (Helios) proporcionado en el presente documento o el Compuesto de Referencia en ausencia de Tregs. Se puede medir la lisis de células tumorales por células T efectoras CD8 en presencia de Tregs supresoras, y clasificar la actividad del compuesto en función de la inversión de la supresión de Tregs y la mejora de la lisis tumoral. En varias formas del ensayo, la producción de citoquinas a partir de sobrenadantes o la medición directa de la muerte de células tumorales pueden utilizarse para identificar compuestos que tengan una función supresora de Treg reducida, una activación de células T efectoras CD8 mejorada y/o una actividad de lisis tumoral y, por lo tanto, un mayor potencial como terapéutica contra el cáncer.

### **Análisis de péptidos modificados con ubiquitina**

[0676] El análisis de ubiquitina de IKZF2 (Helios) se realiza por espectrometría de masas para identificar residuos de lisina en IKZF2 (Helios) que son ubiquitinados tras el tratamiento con compuesto degradador o usando DMSO como control. La observación de patrones de ubiquitinación diferenciados en IKZF2 (Helios) tras el tratamiento con compuestos degradadores de IKZF2 (Helios) ligados a metileno proporcionados en el presente documento o con compuestos de referencia que contengan características estructurales diferenciadas (p. ej., compuestos de referencia degradadores de IKZF2 ligados directamente, ligados a éter o ligados a amida) puede dilucidar aún más los distintos modos de acción por los que diferentes series de compuestos median en la degradación de IKZF2 (Helios) a nivel molecular.

[0677] En resumen,  $1 \times 10^8$  de células T HEK293 que expresan IKZF2 (Helios) son cosechadas y lisadas en 1ml de tampón de lisis de urea (9 M urea, 20 mM HEPES pH 8,0, 1 mM ortovanadato de sodio, 2,5 mM pirofosfato de sodio, 1 mM b-glicerofosfato). Las muestras se sonicán a 15 W con 3 ráfagas de 15 s cada una. A continuación, el lisado celular se limpia mediante centrifugación a  $20.000 \times g$  durante 15 minutos a temperatura ambiente y el sobrenadante se transfiere a un tubo nuevo y se cuantifica mediante el ensayo BCA. Se añaden 3,6 µl de DTT 1,25 M, 100 µl de yodoacetamida y 3ml de HEPES 20mM pH 8,0 a 1mL de lisado y se incuba a temperatura ambiente durante 60 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad para la reducción y alquilación de las proteínas. Las muestras de proteínas se digieren posteriormente con tripsina y a continuación se purifican los péptidos del lisado con columnas Sep-Pak C18 de fase inversa de Waters (#WAT054955) siguiendo las instrucciones del fabricante. A continuación se realiza la purificación por inmunofinidad utilizando un kit <sup>PTMScan</sup> Ubiquitin Remnant Motif (K-ε-GG) (Cell signaling technology cat#5562) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los péptidos ubiquitinados se identifican y cuantifican mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS). Las búsquedas se realizan a partir de la actualización más reciente de la base de datos UniProt Homo sapiens con una precisión de masa de +/-50 ppm para los iones precursores y de 0,02 Da para los iones producto. Los péptidos modificados con ubiquitina se confirman con una precisión de masa de +/- 5 ppm en los iones precursores y la

presencia del motivo previsto.

**Resumen**

5 **[0678]** Los datos aquí presentados demuestran que los degradadores de IKZF2 ligados a metileno (Helios) de esta divulgación se caracterizan por un SAR que es distinto del SAR de los degradadores de IKZF2 descritos previamente. El descubrimiento de un SAR distinto permitió además la identificación de compuestos degradadores de IKZF2 con mejores propiedades de degradación y mayor potencial terapéutico.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

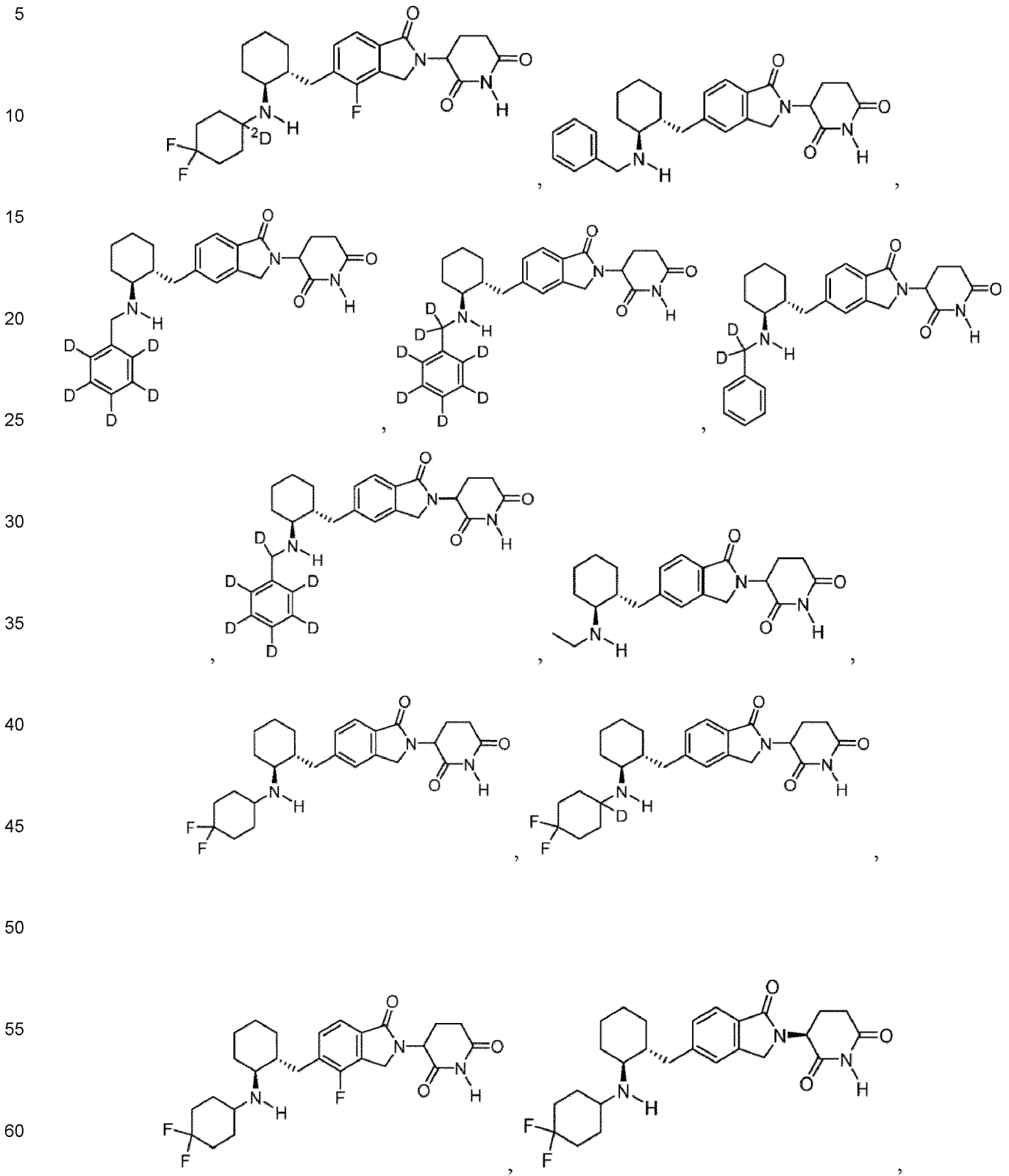
55

60

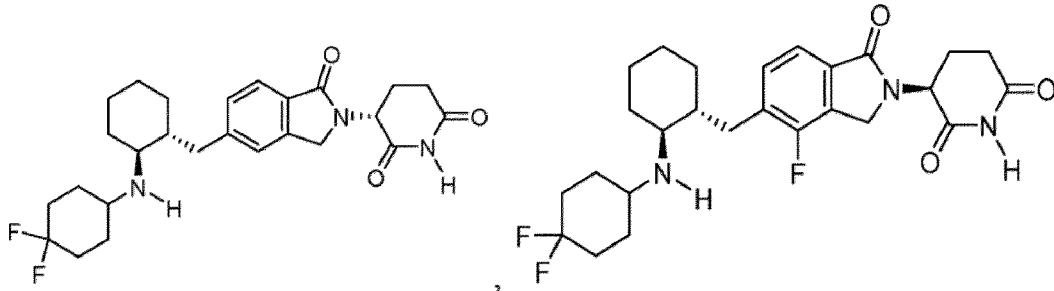
65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo formado por:

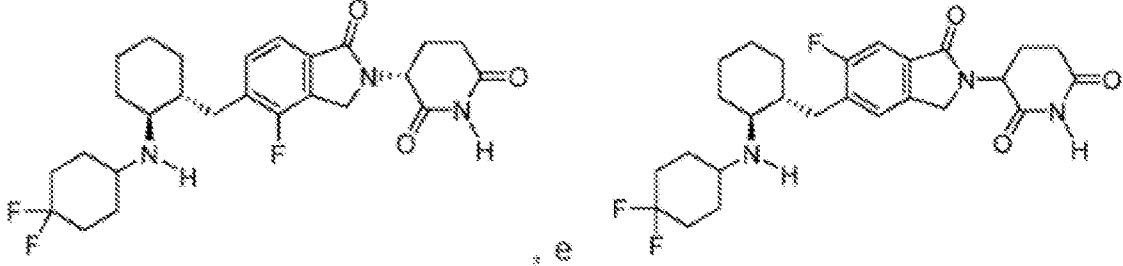


5



10

15



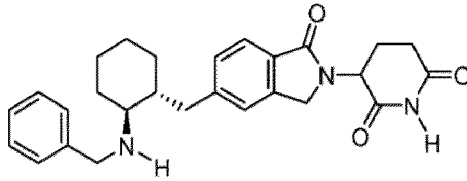
20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

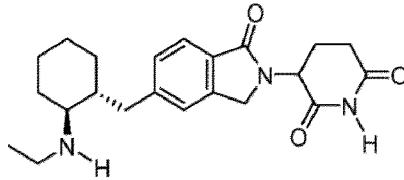
30



35

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

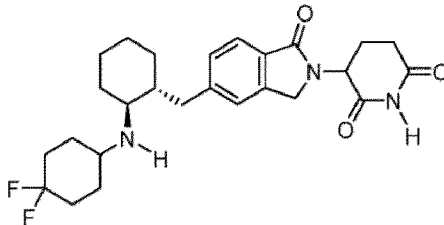
40



45

4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

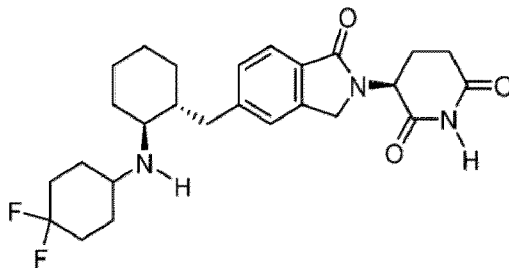
50



55

5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

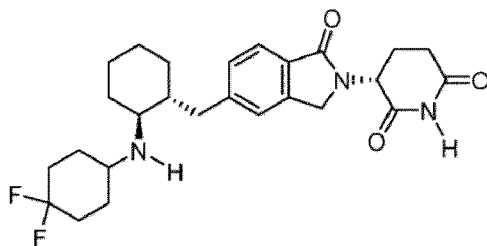
60



65

6. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

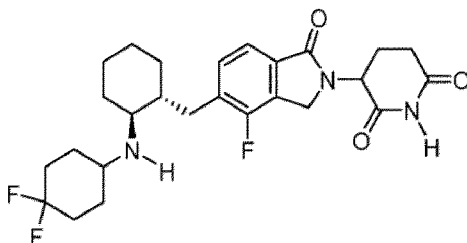
5



10

7. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

15

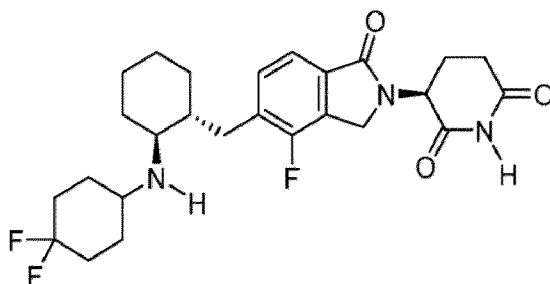


20

25

8. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

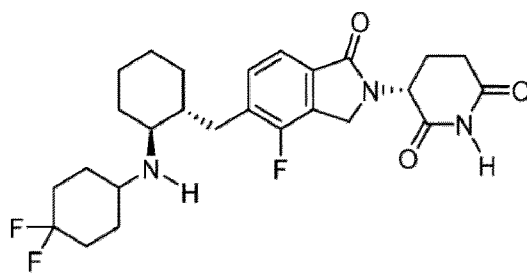
30



35

9. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

40

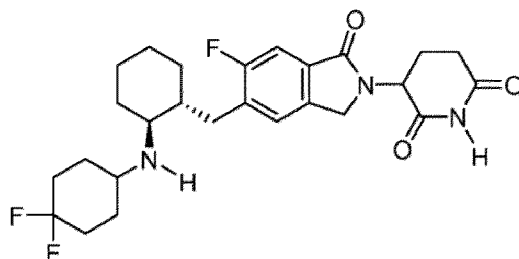


45

50

10. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

55



60

65

11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente un agente terapéutico adicional.

5 12. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en terapia.

10 13. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o la composición farmacéutica de la reivindicación 11 para su uso en un método de tratamiento del cáncer.

14. El compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 13, en el que el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con un agente terapéutico adicional o modalidad terapéutica.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

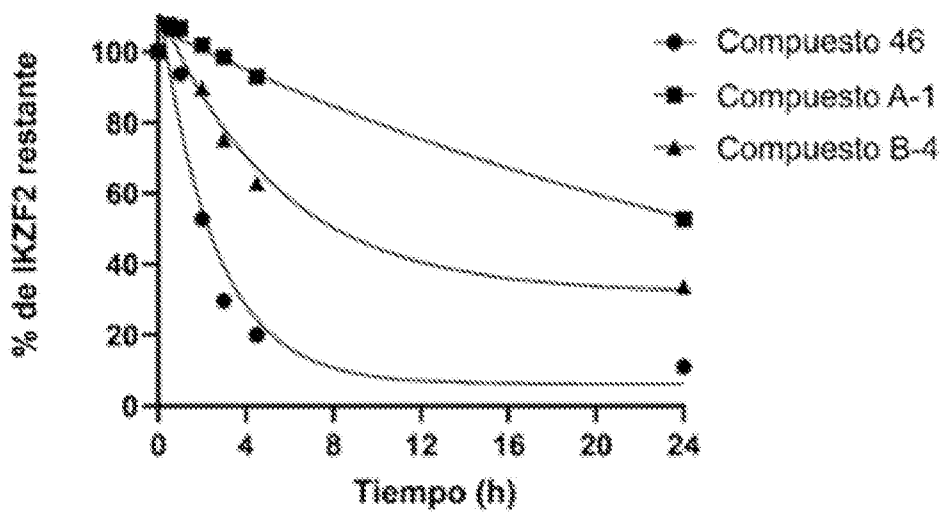


FIG. 1A

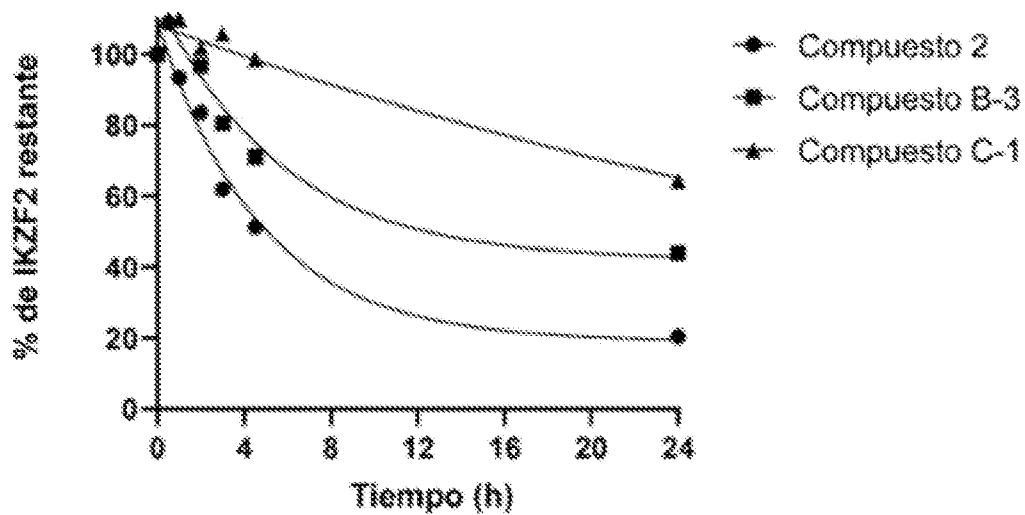


FIG. 1B

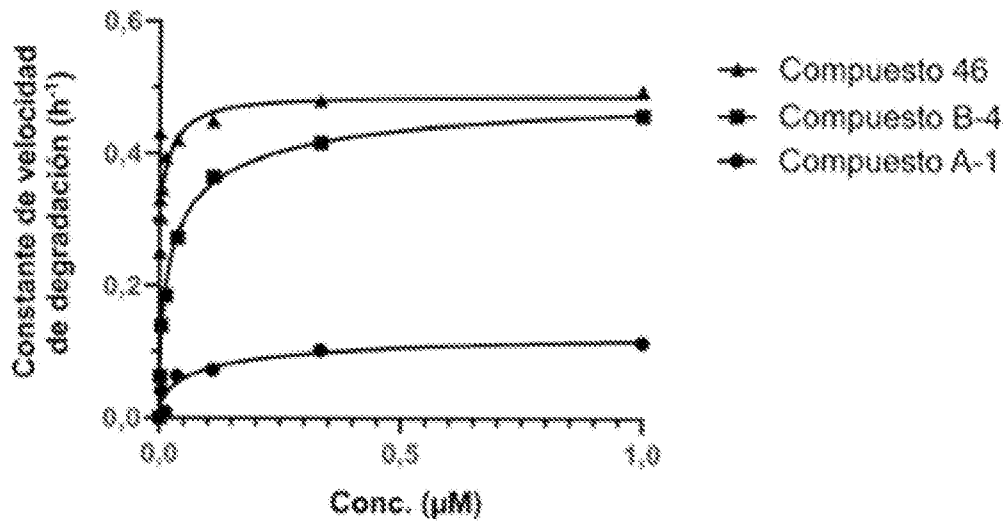


FIG. 2A

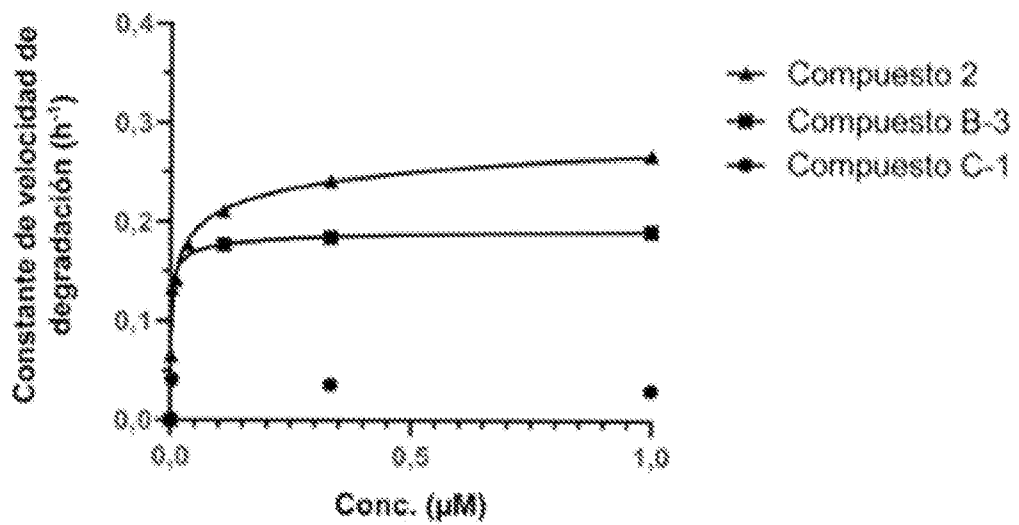


FIG. 2B

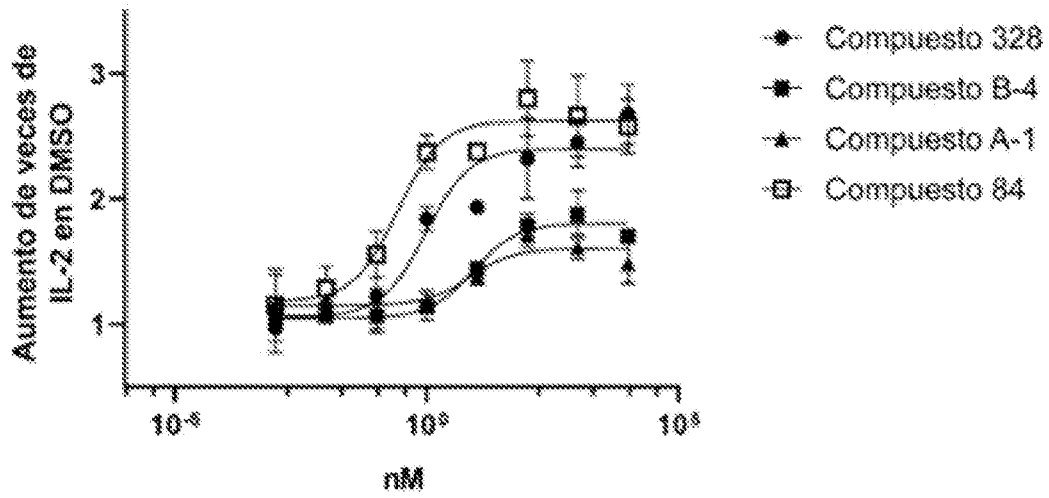


FIG. 3A

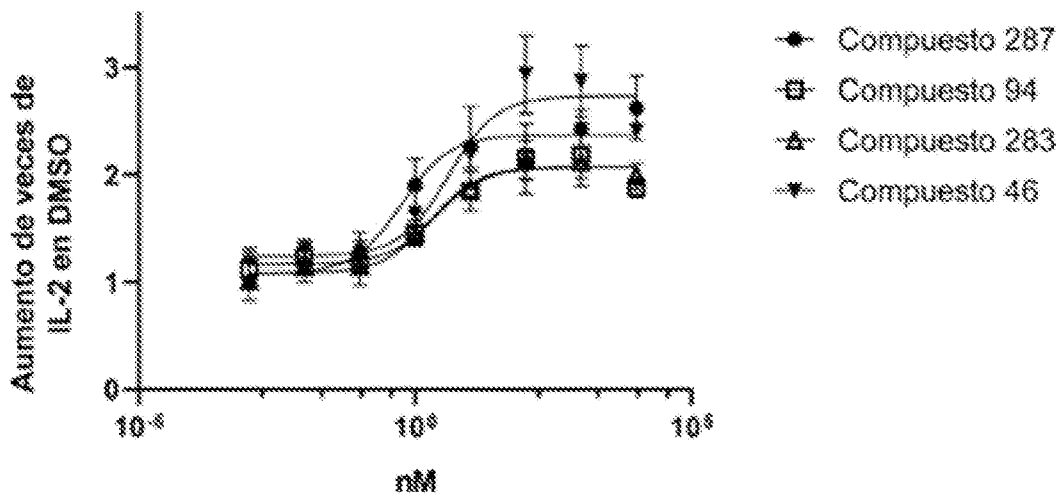
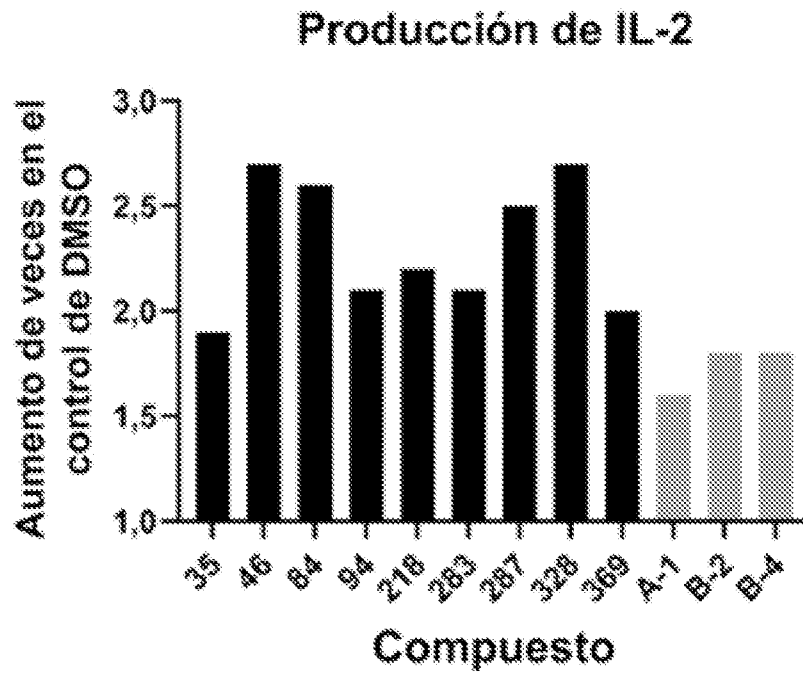


FIG. 3B



**FIG. 3C**