

DERIVADOS DE 3-(1-OXOISOINDOLIN-2-IL)PIPERIDINA-2,6-DIONA Y USOS DE LOS MISMOS**SOLICITUDES DE PATENTE RELACIONADAS**

La presente solicitud reivindica prioridad respecto de la Solicitud de Patente Estadounidense Provisional
 5 No. 62/549,225, presentada en Agosto 23, 2017, la cual se incorpora por completo a la presente como referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones de 3-(1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-
 diona y a su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos dependientes de la proteína con dedos de zinc 2
 de la Familia IKAROS (IKZF2) o donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 o IKZF4 puede mejorar
 10 una enfermedad o trastorno.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La proteína con dedos de zinc 2 de la familia IKAROS (IKZF2) (también conocida como Helios) es uno
 de los cinco miembros de la familia Ikaros de factores de transcripción que se encuentran en los mamíferos. IKZF2
 15 contiene cuatro dominios de dedos de zinc cerca del extremo N que están involucrados en la unión al ADN y dos
 dominios de dedos de zinc en el extremo C que están involucrados en la dimerización de proteínas. IKZF2 es
 aproximadamente un 50% idéntico a los miembros de la familia Ikaros, Ikaros (IKZF1), Aiolos (IKZF3) y Eos
 (IKZF4) con la homología más alta en las regiones de los dedos de zinc (80% de identidad). Estos cuatro factores
 de transcripción de la familia Ikaros se unen al mismo sitio de consenso del ADN y pueden heterodimerizarse
 20 entre si cuando se expresan conjuntamente en las células. La quinta proteína de la familia Ikaros, Pegasus (IKZF5),
 es solamente un 25% idéntica a IKZF2, se une a un sitio de ADN diferente al de otros miembros de la familia
 Ikaros y no se heterodimeriza fácilmente con las otras proteínas de la familia Ikaros. IKZF2, IKZF1 e IKZF3 se
 expresan principalmente en células hematopoyéticas, mientras que IKZF4 e IKZF5 se expresan en una amplia
 variedad de tejidos. (John, L.B., et al., (2011), Mol. Immunol. 48:1272-1278; Perdomo, J., et al., (2000), J. Biol.
 25 Chem. 275:38347-38354.)

Se cree que IKZF2 cumple un papel importante en la función y la estabilidad de las células T reguladoras
 (Tregs). IKZF2 es altamente expresado a nivel de mRNA y proteína por las poblaciones de células T reguladoras.
 Se ha demostrado que la anulación de IKZF2 por ARNip da como resultado una regulación a la baja de FoxP3 y
 altera la capacidad de las Treg CD4 + CD25+ humanas aisladas para bloquear la activación de las células T *en*
 30 *vitro*. Por otra parte, se ha demostrado que la sobreexpresión de IKZF2 en Tregs murinas aislados aumenta la
 expresión de los marcadores relacionados con Treg tales como CD103 y GITR y las células que sobreexpresan
 IKZF2 mostraron una supresión aumentada de las células T respondedoras. También se ha descubierto que IKZF2
 se une al promotor de FoxP3, el factor de transcripción definitorio del linaje de células T reguladoras, y que afecta
 a la expresión de FoxP3.

Se ha demostrado que el bloqueo de IKZF2 dentro de Treg que expresa FoxP3 en ratones hace que las Treg activadas pierdan sus propiedades inhibitorias, expresen citoquinas efectoras de T y asuman funciones de efector de T. Los ratones mutantes knockout IKZF2 desarrollan una enfermedad autoinmune a los 6-8 meses de edad, con un mayor número de células T CD4 y CD8 activadas, células T ayudantes foliculares y células B del centro germinal. Se cree que este efecto observado es intrínseco a las células, ya que los ratones Rag2 ^{-/-} que reciben médula ósea de ratones knockout para IKZF2, pero no médula ósea de la enfermedad autoinmune con desarrollo por IKZF2 ^{+/+}. La evidencia directa de que IKZF2 afecta la función de las células T reguladoras se ha demostrado en el análisis de ratones en los que se eliminó IKZF2 solo en células que expresan FoxP3 (FoxP3-YFP-Cre Helios^{fl/fl}). Los resultados mostraron que los ratones también desarrollan una enfermedad autoinmune con características similares a las observadas en el knockout de IKZF2 de todo el animal. Por otra parte, el análisis de la vía de un experimento CHIP-SEQ también ha sugerido que IKZF2 afecta la expresión de los genes en la vía STAT5/IL-2R α en las células T reguladoras. Este efecto de la pérdida de IKZF2 se mostró más evidente después de un ataque inmunitario (infección viral o inyección con sangre de oveja), y se observó que después de la estimulación inmune, las células T reguladoras negativas de IKZF2 comenzaron a tomar características de las células T efectoras. (Getnet, D., et al., Mol. Immunol. (2010), 47:1595-1600; Bin Dhuban, K., et al., (2015), J. Immunol. 194 :3687-96; Kim, H-J., et al., (2015), Science 350 :334-339; Nakawaga, H., et al., (2016) PNAS, 113: 6248-6253)

Se ha demostrado que la sobreexpresión de las isoformas de Ikaros que carecen de las regiones de unión al ADN está asociada con múltiples tumores malignos hematológicos humanos. Recientemente, se han identificado mutaciones en el gen IKZF2, que conducen a variantes de empalme anormales, en leucemias de células T de adultos y leucemia linfoblástica aguda hipodiploide baja. Se ha propuesto que estas isoformas, que son capaces de dimerización, ejercen un efecto negativo dominante sobre los factores de transcripción de la familia Ikaros lo cual estimula el desarrollo de los linfomas. Los mutantes knockout de IKZF2 que sobreviven hasta la edad adulta no desarrollan linfomas, lo que respalda esta hipótesis (Asanuma, S., et al., (2013), Cancer Sci. 104:1097-1106; Zhang, Z., et al., (2007), Blood 109:2190-2197; Kataoka, D., et al., (2015), Nature Genetics 47:1304-1315.)

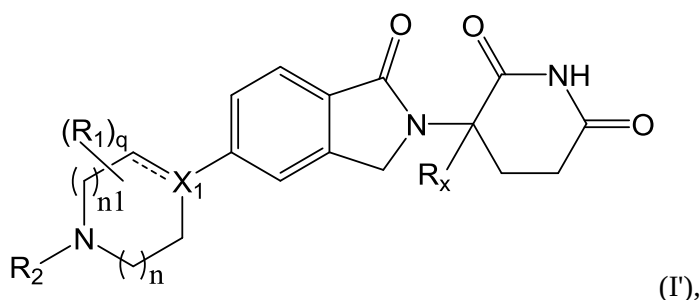
En la actualidad, los anticuerpos anti-CTLA4 se usan en la clínica para atacar las Tregs en tumores. Sin embargo, apuntar a CTLA4 a menudo causa la activación sistémica de las células T efectoras, lo que resulta en una toxicidad excesiva y limita la utilidad terapéutica. Hasta 3/4 de los pacientes tratados con una combinación de anti-PD1 y anti-CTLA4 han informado eventos adversos de grado 3 o superiores. Por lo tanto, existe una gran necesidad de proveer compuestos que apunten a las Tregs en tumores sin causar una activación sistémica de las células T efectoras.

Un degradador específico para IKZF2 tiene el potencial de concentrar la respuesta inmune mejorada en áreas dentro de o cerca de los tumores, lo que brinda un agente terapéutico potencialmente más tolerable y menos tóxico para el tratamiento del cáncer.

SUMARIO DE LA INVENCION

Los compuestos de la invención tienen aplicación como agentes terapéuticos, particularmente para cánceres y enfermedades relacionadas. En un aspecto, los compuestos de la invención ejercen actividad de degradación de IKZF2, preferentemente ejerciendo tal actividad en o por debajo del nivel 50 μ M, y con mayor preferencia ejerciendo tal actividad en o por debajo del nivel 10 μ M. En otro aspecto, los compuestos de la invención ejercen una actividad de degradación para IKZF2 selectiva sobre una o más entre IKZF1, IKZF3, IKZF4, y/o IKZF5. En otro aspecto, los compuestos de la invención ejercen una actividad de degradación para IKZF2 e IKZF4. Los compuestos de la invención resultan de utilidad en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades en las cuales esta actividad de degradación sería beneficiosa para el paciente. Por ejemplo, sin pretender limitarse a ninguna teoría, los inventores creen que la reducción de los niveles de IKZF2 en Tregs en un tumor puede permitir que el sistema inmunológico del paciente ataque la enfermedad con mayor eficacia. En resumen, la presente invención provee nuevos degradadores de IKZF2 de utilidad para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades.

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I')



15 en donde:

X_1 es CR_3 ;

----- es opcionalmente un enlace doble cuando X₁ es CR₃ y R₃ está ausente;

cada R₁ es independientemente (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) hidroxialquilo, o halógeno, o dos R₁ juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, o

dos R₁, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo arilo (C6-C10) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S;

25 R₂ es H, (C₁-C₆) alquilo, -C(O)(C₁-C₆) alquilo, -C(O)(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀) arilo, -C(O)O(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀) arilo, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R₄; y el arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₅, o

R₁ y R₂, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros;

R₃ es H o R₃ está ausente cuando ----- es un enlace doble;

cada R₄ se selecciona independientemente entre -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R₆, -NR₆C(O)R₆, halógeno, -OH, -NH₂,

5 CN,

(C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, y un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₇;

10 cada R₅ se selecciona independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) alcoxi,

(C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -NH₂, CN, (C₃-C₇) cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₆-C₁₀) arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados

15 entre O, N, y S, o

dos R₅, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo arilo (C₆-C₁₀) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₀, o

dos R₅, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un

20 anillo cicloalquilo (C₅-C₇) o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₀;

R₆ y R₆' son respectiva e independientemente H, (C₁-C₆) alquilo, o (C₆-C₁₀) arilo;

cada R₇ se selecciona independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) alcoxi,

25 (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, -C(O)R₈, -(CH₂)₀₋₃C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NR₈C(O)OR₉, -S(O)_pNR₈R₉, -S(O)_pR₁₂, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -O(CH₂)₁₋₃CN, -NH₂, CN, -O(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀) arilo, adamantilo, -O(CH₂)₀₋₃-heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₇) cicloalquilo, y

30 heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R₁₁, y el arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre halógeno,

(C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, y (C₁-C₆) alcoxi, o

dos R₇ juntos con el átomo de carbono al cual están unidos forman un =(O), o

dos R₇, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo arilo (C₆-C₁₀) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₀, o

- 5 dos R₇ junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo cicloalquilo (C₅-C₇) o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₀;

R₈ y R₉ son respectiva e independientemente H o (C₁-C₆) alquilo;

cada R₁₀ se selecciona independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆)

- 10 haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -NH₂, y CN, o

dos R₁₀ juntos con el átomo de carbono al cual están unidos forman un =(O);

cada R₁₁ se selecciona independientemente entre CN, (C₁-C₆) alcoxi, (C₆-C₁₀) arilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el arilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno
15 independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -NH₂, y CN;

R₁₂ es (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₆-C₁₀) arilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S;

R_x es H o D;

- 20 p es 0, 1, o 2;

n es 0, 1, o 2;

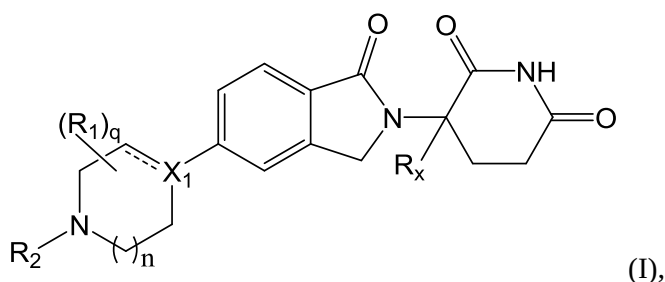
n₁ es 1 o 2, en donde $n + n_1 \leq 3$; y

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

o sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de

- 25 los mismos.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I') que tienen la estructura de la Fórmula (I):



en donde:

X_1 es CR_3 ;

----- es opcionalmente un enlace doble cuando X_1 es CR_3 y R_3 está ausente;

cada R_1 es independientemente (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_1-C_6) hidroxialquilo, o halógeno;

R_2 es H, (C_1-C_6) alquilo, (C_6-C_{10}) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos

- 5 seleccionados entre O, N, y S, (C_3-C_8) cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R_4 ; y el arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_5 ;

R_3 es H o R_3 está ausente cuando ----- es un enlace doble;

- 10 cada R_4 se selecciona independientemente entre $-C(O)OR_6$, $-C(O)NR_6R_6$, $-NR_6C(O)R_6$, (C_6-C_{10}) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_3-C_8) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_7 ;
- 15 cada R_5 se selecciona independientemente entre (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, (C_1-C_6) alcoxi, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_1-C_6) haloalcoxi, (C_1-C_6) hidroxialquilo, halógeno, $-OH$, $-NH_2$, CN, (C_3-C_7) cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10}) arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, o
- 20 dos R_5 , cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo arilo (C_6-C_{10}) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10} , o
- dos R_5 , cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo cicloalquilo (C_5-C_7) o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos
- 25 seleccionados entre O, N, y S opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10} ;
- R_6 y R_6 son respectivamente H o (C_1-C_6) alquilo;
- cada R_7 se selecciona independientemente entre (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, (C_1-C_6) alcoxi, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_1-C_6) haloalcoxi, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, (C_1-C_6) hidroxialquilo, halógeno, $-OH$, $-NH_2$, CN, (C_6-C_{10}) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3
- 30 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_3-C_7) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, o
- dos R_7 , cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo arilo (C_6-C_{10}) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno o más R_{10} , o

dos R₇, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo cicloalquilo (C₅-C₇) o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₀;

R₈ y R₉ son respectiva e independientemente H o (C₁-C₆) alquilo;

- 5 cada R₁₀ se selecciona independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -NH₂, y CN;

R_x es H o D;

n es 1 o 2; y

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

- 10 o sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un aspecto de la invención, los hidrógenos en el compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I') están presentes en sus abundancias isotópicas normales. En un aspecto preferido de la invención, los hidrógenos están enriquecidos isotópicamente en deuterio (D), y en un aspecto particularmente preferido de la invención el

15 hidrógeno en la posición R_x está enriquecido en D, según se expone con mayor detalle en relación con los isótopos y el enriquecimiento isotópico a continuación.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador

20 o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica resulta de utilidad en el tratamiento de enfermedades o trastornos dependientes de IKZF2. La composición farmacéutica puede comprender además al menos un agente farmacéutico adicional.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente

25 farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2. La composición farmacéutica es útil en el tratamiento de enfermedades o trastornos dependientes de IKZF2. La composición farmacéutica puede comprender además por

30 lo menos un agente farmacéutico adicional.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica es de utilidad en el tratamiento de enfermedades o

trastornos afectados por la reducción de los niveles de proteína IKZF2. La composición farmacéutica puede comprender además por lo menos un agente farmacéutico adicional.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno afectado por la reducción de los niveles de proteína IKZF2 en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno. La composición farmacéutica puede comprender además por lo menos un agente farmacéutico adicional.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de degradación de IKZF2. El método comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de modulación de los niveles de proteína IKZF2. El método comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de reducción de los niveles de proteína IKZF2. El método comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de disminución de los niveles de proteína IKZF2. El método comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de reducción de la proliferación de una célula. El método comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo y reducir los niveles de proteína IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de reducción de los niveles de proteína IKZF2. El método comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento del cáncer. El método comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización, el cáncer es seleccionado entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago,

colangiocarcinoma, cáncer gástrico y sarcomas de tejidos blandos seleccionados entre rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cáncer de rabdoides y sarcoma de Ewing. En otra forma de realización, el cáncer es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, carcinoma de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, 5 carcinoide, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En aún otra forma de realización, el cáncer es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, carcinoma de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), y cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC). En otra forma de realización, el cáncer es un cáncer para el cual la respuesta inmunitaria es deficiente o un cáncer inmunogénico.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

15 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 que comprende el paso de administrar a un sujeto que lo necesite una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 que comprende el paso de administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por la modulación de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por una disminución en los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por la reducción de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que es afectado por la modulación de los niveles de proteína IKZF2.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que es afectado por la reducción de los niveles de proteína IKZF2.

25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que es afectado por una disminución en los niveles de proteína IKZF2.

30 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por la modulación de los niveles de proteína IKZF2.

35 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por la reducción de los niveles de proteína IKZF2.

40 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en

la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por una disminución en los niveles de proteína IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar el cáncer que comprende el paso de administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es un cáncer para el cual la respuesta inmunitaria es deficiente o un cáncer inmunogénico.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de los niveles de proteína IKZF2. En una forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, y sarcomas de tejido blando seleccionados entre rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cáncer de rabdoides y sarcoma de Ewing.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de los niveles de proteína IKZF2. En una forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, y sarcomas de tejido blando seleccionados entre rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cáncer de rabdoides y sarcoma de Ewing.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de los niveles de proteína IKZF2. En una forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, carcinoma de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, , y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado entre

cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, carcinoma de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), y cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de los niveles de proteína IKZF2. En una forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, carcinoma de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra forma de realización, la enfermedad o trastorno es seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, carcinoma de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), y cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la reducción de los niveles de proteína IKZF2. En una forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, y sarcomas de tejido blando seleccionados entre rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cáncer de rhabdoides y sarcoma de Ewing.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la reducción de los niveles de proteína IKZF2. En una forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, y sarcomas de tejido blando seleccionados entre rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cáncer de rhabdoides y sarcoma de Ewing.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la reducción de los niveles de proteína IKZF2. En una forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de

pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la reducción de los niveles de proteína IKZF2. En una forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno asociado con una disminución en los niveles de proteína IKZF2. En una forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, y sarcomas de tejido blando seleccionados entre rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cáncer de rhabdoides y sarcoma de Ewing.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una disminución en los niveles de proteína IKZF2. En una forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, y sarcomas de tejido blando seleccionados entre rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cáncer de rhabdoides y sarcoma de Ewing.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno asociado con una disminución en los niveles de proteína IKZF2. En una forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una disminución en los niveles de proteína IKZF2. En una forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento del cáncer que comprende el paso de administración a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer se selecciona entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, y sarcomas de tejido blando seleccionados entre rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cáncer de rabdoides y sarcoma de Ewing.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer, en donde el cáncer se selecciona entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de

páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, y sarcomas de tejido blando seleccionados entre rabdomiosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cáncer de rabdoides y sarcoma de Ewing.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento del cáncer que comprende el paso de administración a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la
 5 Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra forma de realización, el cáncer se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC),
 10 melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer, en donde el cáncer se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas
 15 (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra forma de realización, el cáncer se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, en donde el cáncer se selecciona entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón,
 25 cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, y sarcomas de tejido blando seleccionados entre rabdomiosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cáncer de rabdoides y sarcoma de Ewing.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno que
 30 es afectado por la modulación de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administración a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de

endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, y sarcomas de tejido blando seleccionados entre rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cáncer de rabdoides y sarcoma de Ewing.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, en donde el cáncer se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, y tumor del estroma gastrointestinal
10 (GIST). En otra forma de realización, el cáncer se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por la modulación de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administración a un
15 sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra forma de realización, la
20 enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por la reducción de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administración a un sujeto
25 que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de
30 tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, y sarcomas de tejido blando seleccionados entre rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cáncer de rabdoides y sarcoma de Ewing.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por una disminución de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administración a un

sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, y sarcomas de tejido blando seleccionados entre rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cáncer de rabdoides y sarcoma de Ewing.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por la reducción de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administración a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por una disminución de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administración a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que es afectado por la modulación de los niveles de proteína IKZF2 en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme,

glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, y sarcomas de tejido blando seleccionados entre rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cáncer de rabdoides y sarcoma de Ewing.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que es afectado por la modulación de los niveles de proteína IKZF2 en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que es afectado por la reducción de los niveles de proteína IKZF2 en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, y sarcomas de tejido blando seleccionados entre rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cáncer de rabdoides y sarcoma de Ewing.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que es afectado por una disminución de los niveles de proteína IKZF2 en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, y sarcomas de tejido blando seleccionados entre rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cáncer de rabdoides y sarcoma de Ewing.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por la modulación de los niveles de IKZF2, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de próstata, carcinoma de

mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, y sarcomas de tejido blando
 5 seleccionados entre rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cáncer de rabdoides y sarcoma de Ewing.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por la reducción de
 10 los niveles de proteína IKZF2, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, y sarcomas de tejido blando
 15 seleccionados entre rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cáncer de rabdoides y sarcoma de Ewing.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que es afectado por la reducción de los niveles de proteína IKZF2
 20 en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con
 25 microsatélites estables (mssCRC).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que es afectado por una disminución de los niveles de proteína IKZF2 en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC),
 30 melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por la modulación de los niveles de IKZF2, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por la reducción de los niveles de proteína IKZF2, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por una disminución en los niveles de proteína IKZF2, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, y sarcomas de tejido blando seleccionados entre rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cáncer de rabdoides y sarcoma de Ewing.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por una disminución en los niveles de proteína IKZF2, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, y tumor del estroma gastrointestinal

(GIST). En otra forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por la modulación de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administración a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad o trastorno es un cáncer para el cual la respuesta inmunitaria es deficiente o un cáncer inmunogénico.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por la reducción de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administración a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad o trastorno es un cáncer para el cual la respuesta inmunitaria es deficiente o un cáncer inmunogénico.

15 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por una disminución en los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administración a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad o trastorno es un cáncer para el cual la respuesta inmunitaria es deficiente o un cáncer
20 inmunogénico.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que es afectado por la modulación de los niveles de proteína IKZF2, en donde la enfermedad o trastorno es un cáncer para el cual la respuesta inmunitaria es deficiente o un
25 cáncer inmunogénico.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que es afectado por la reducción de los niveles de proteína IKZF2, en donde la enfermedad o trastorno es un cáncer para el cual la respuesta inmunitaria es deficiente o un
30 inmunogénico.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que es afectado por una disminución en los niveles de proteína

IKZF2, en donde la enfermedad o trastorno es un cáncer para el cual la respuesta inmunitaria es deficiente o un cáncer inmunogénico.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por la modulación de los niveles de proteína IKZF2 en donde la enfermedad o trastorno es un cáncer para el cual la respuesta inmunitaria es deficiente o un cáncer inmunogénico.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por la reducción de los niveles de proteína IKZF2 en donde la enfermedad o trastorno es un cáncer para el cual la respuesta inmunitaria es deficiente o un cáncer inmunogénico.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno que es afectado por una disminución en los niveles de proteína IKZF2 en donde la enfermedad o trastorno es un cáncer para el cual la respuesta inmunitaria es deficiente o un cáncer inmunogénico.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar un cáncer que comprende el paso de administración a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el cáncer es un cáncer para el cual la respuesta inmunitaria es deficiente o un cáncer inmunogénico.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un cáncer para el cual la respuesta inmunitaria es deficiente o un cáncer inmunogénico.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer para el cual la respuesta inmunitaria es deficiente o un cáncer inmunogénico.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administración a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente

aceptable del mismo, en donde la modulación de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administración a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administración a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la disminución de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administración a un sujeto que lo necesita de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la modulación de los
20 niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administración a un sujeto que lo necesita de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato,
25 profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administración a un sujeto que lo necesita de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato,
30 profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la disminución de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato,

profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2 en donde la modulación de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2 en donde la modulación de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 en donde la disminución de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 en donde la disminución de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2 en donde la modulación de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2 en donde la modulación de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 en donde la disminución de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 en donde la disminución de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administración a un sujeto que lo necesita de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administración a un sujeto que lo necesita de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco,

estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administración a un sujeto
5 que lo necesita de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la modulación de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno
10 mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administración a un sujeto que lo necesita de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la modulación de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno
15 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administración a un sujeto que lo necesita de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la disminución de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno
20 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 que comprende el paso de administración a un sujeto que lo necesita de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la disminución de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una
25 sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una
30 cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2 en donde la modulación de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2 en donde la modulación de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 en donde la disminución de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 en donde la disminución de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2, en donde la modulación de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2 en donde la modulación de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2, en donde la disminución de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 en donde la disminución de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2, en donde la modulación de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la modulación de los niveles

de proteína IKZF2, en donde la modulación de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2, en donde la disminución de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2, en donde la disminución de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2, en donde la modulación de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2, en donde la modulación de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2, en donde la disminución de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2, en donde la disminución de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2 en donde la modulación de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 en donde la disminución de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2, en donde la modulación de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2, en donde la disminución de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan en composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva, preferiblemente una cantidad

farmacéuticamente efectiva, de un compuesto de acuerdo con la invención o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero del mismo, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con la modulación de los niveles de proteína IKZF2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad asociada con la modulación de los niveles de proteína IKZF2.

En algunas formas de realización de los métodos descritos en la presente, la administración del compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se realiza por vía oral, parental, subcutánea, por inyección o por infusión.

La presente invención proporciona degradadores de IKZF2 que son agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades como cáncer y metástasis, en el tratamiento de enfermedades afectadas por la modulación de los niveles de proteína IKZF2, y en el tratamiento de enfermedades o trastornos dependientes de IKZF2.

En una forma de realización, la enfermedad o trastorno que puede ser tratado por los compuestos de la presente invención se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinóide, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, sarcomas de tejidos blandos, rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cáncer de rabdoides y sarcoma de Ewing. En otra forma de realización, la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 es un cáncer para el cual la respuesta inmunitaria es deficiente o un cáncer inmunogénico.

La presente invención provee agentes con nuevos mecanismos de acción hacia las proteínas IKZF2 en el tratamiento de varios tipos de enfermedades incluyendo cáncer y metástasis, en el tratamiento de enfermedades afectadas por la modulación de los niveles de proteína IKZF2, y en el tratamiento de enfermedades o trastornos dependientes de IKZF2. En última instancia, la presente invención proporciona a la comunidad médica una nueva estrategia farmacológica para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con las proteínas IKZF2.

La presente invención provee agentes con nuevos mecanismos de acción hacia las proteínas IKZF2 en el tratamiento de varios tipos de enfermedades incluyendo cáncer y metástasis, en el tratamiento de enfermedades afectadas por la modulación de los niveles de proteína IKZF2, y en el tratamiento de enfermedades o trastornos dependientes de IKZF2. En última instancia, la presente invención proporciona a la comunidad médica una nueva estrategia farmacológica para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con las proteínas IKZF2.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **Figura 1**, es un gráfico de barras que muestra los efectos sobre la expansión celular en células Treg humanas primarias purificadas cuando se tratan con DMSO (Control) o Compuesto **I-57**. Los resultados en la **Figura 1** muestran que la expansión de las células Treg purificadas se ve afectada cuando se tratan con el Compuesto **I-57** en comparación con el control.

La **Figura 2** es un diagrama de caja y bigotes que muestra los efectos sobre los niveles de IL2 en células Treg humanas primarias purificadas al tratarlas con DMSO (Control) o Compuesto **I-57**. Para cada tratamiento, cada punto representa uno de cinco donantes. Los resultados en la **Figura 2** indican que la producción de IL2 mejora en las células Treg tratadas con el Compuesto **I-57** en comparación con el control.

La **Figura 3** es un diagrama de caja y bigotes que muestra los efectos sobre la supresión *in vitro* de la proliferación de células T CD4⁺ en células Treg humanas primarias purificadas cuando se expanden en presencia de DMSO (Control) o Compuesto **I-57**. Para cada tratamiento, cada punto representa uno de cinco donantes. Los resultados en la **Figura 3** indican que la supresión *in vitro* de la proliferación de células T CD4⁺ es afectada en células Treg humanas al tratarlas con Compuesto **I-57** en comparación con el control.

La **Figura 4** es un gráfico de barras que muestra el cambio porcentual de los niveles de proteína IKZF2 en células HEK293GT al tratarlas con DMSO (Control) o Compuesto **I-43** usando el ensayo Prolabel. Los resultados en la **Figura 4** indican que los niveles de IKZF2 son disminuidos mediante el tratamiento con Compuesto **I-43** en comparación con el control.

La **Figura 5** es un gráfico de barras que muestra el cambio porcentual de los niveles de proteína IKZF2 en células HEK293GT al tratarlas con DMSO (Control) o Compuesto **I-57** usando el ensayo Prolabel. Los resultados en la **Figura 5** indican que los niveles de IKZF2 son disminuidos mediante el tratamiento con Compuesto **I-57** en comparación con el control.

La **Figura 6** es un gráfico de barras que muestra el cambio porcentual de los niveles de proteína IKZF2 en células HEK293GT al tratarlas con DMSO (Control) o Compuesto **I-68** usando el ensayo Prolabel. Los resultados en la **Figura 6** indican que los niveles de IKZF2 son disminuidos mediante el tratamiento con Compuesto **I-68** en comparación con el control.

La **Figura 7** es un gráfico de barras que muestra el cambio porcentual de los niveles de proteína IKZF2 en células HEK293GT al tratarlas con DMSO (Control) o Compuesto **I-69** usando el ensayo Prolabel. Los

resultados en la **Figura 7** indican que los niveles de IKZF2 son disminuidos mediante el tratamiento con Compuesto **I-69** en comparación con el control.

La **Figura 8** es un gráfico de barras que muestra el cambio porcentual de los niveles de proteína IKZF2 en células HEK293GT al tratarlas con DMSO (Control) o Compuesto **I-136** usando el ensayo Prolabel. Los resultados en la **Figura 8** indican que los niveles de IKZF2 son disminuidos mediante el tratamiento con Compuesto **I-136** en comparación con el control.

La **Figura 9** es un gráfico de barras que muestra el cambio porcentual de los niveles de proteína IKZF2 en células HEK293GT al tratarlas con DMSO (Control) o Compuesto **I-147** usando el ensayo Prolabel. Los resultados en la **Figura 9** indican que los niveles de IKZF2 son disminuidos mediante el tratamiento con Compuesto **I-147** en comparación con el control.

La **Figura 10** es un gráfico de barras que muestra el cambio porcentual de los niveles de proteína IKZF2 en células HEK293GT al tratarlas con DMSO (Control) o Compuesto **I-219** usando el ensayo Prolabel. Los resultados en la **Figura 10** indican que los niveles de IKZF2 son disminuidos mediante el tratamiento con Compuesto **I-219** en comparación con el control.

La **Figura 11** es un gráfico de barras que muestra el cambio porcentual de los niveles de proteína IKZF2 en células HEK293GT al tratarlas con DMSO (Control) o Compuesto **I-236** usando el ensayo Prolabel. Los resultados en la **Figura 11** indican que los niveles de IKZF2 son disminuidos mediante el tratamiento con Compuesto **I-236** en comparación con el control.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

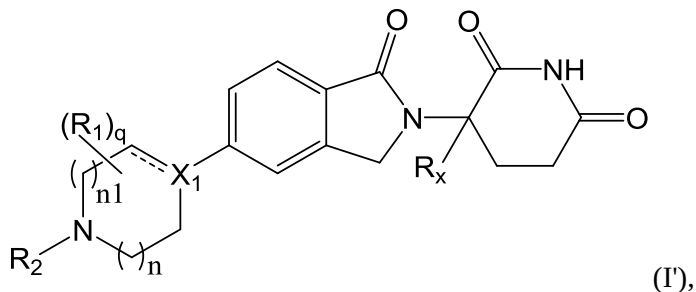
La presente invención se refiere a compuestos y composiciones que son capaces de modular los niveles de proteína IKZF2. La invención provee métodos para tratar, prevenir, o mejorar una enfermedad o trastorno en el que IKZF2 cumple un rol administrando a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. Los métodos de la presente invención pueden ser usados en el tratamiento de una variedad de enfermedades y trastornos dependientes de IKZF2 mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2. La modulación de los niveles de proteína IKZF2 a través de la degradación proporciona un enfoque novedoso para el tratamiento, prevención o mejoramiento de enfermedades que incluyen, entre otras, cáncer y metástasis, y otras enfermedades o trastornos dependientes de IKZF2.

En un aspecto, los compuestos de la invención son de aplicación como agentes terapéuticos, particularmente para cánceres y enfermedades relacionadas. En un aspecto, los compuestos de la invención ejercen una actividad de degradación de IKZF2, preferentemente ejerciendo tal actividad en o por debajo del nivel de 50 μ M, y con mayor preferencia ejerciendo tal actividad en o por debajo del nivel de 10 μ M. En otro aspecto, los compuestos de la invención ejercen una actividad de degradación de IKZF2 que es selectiva sobre una o más entre IKZF1, IKZF3, IKZF4, y/o IKZF5. En otro aspecto, los compuestos de la invención ejercen una actividad de

degradación para IKZF2 e IKZF4. Los compuestos de la invención tienen utilidad en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades en las cuales dicha actividad de degradación sería beneficiosa para el paciente. Por ejemplo, sin pretender limitarse a ninguna teoría, los inventores creen que la reducción de los niveles de IKZF2 en Tregs en un tumor puede permitir que el sistema inmunológico del paciente ataque la enfermedad con mayor eficacia.

5 En resumen, la presente invención provee nuevos degradadores de IKZF2 de utilidad para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades.

En un primer aspecto de la invención, se describen los compuestos de la Fórmula (I):



o sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R_1 , R_2 , R_x , X_1 , n , $n1$, y q responden a la definición precedente.

Los detalles de la invención se exponen en la descripción adjunta a continuación. Si bien es posible utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a los indicados en el presente documento en la práctica o ensayo de la invención, seguidamente se describirán ejemplos de métodos y materiales. Otras características, objetos, y beneficios de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones. En la memoria y las reivindicaciones que se adjuntan, las formas singulares incluyen los plurales salvo que el contexto claramente dicte lo contrario. Salvo indicación en contrario, todos los términos técnicos y científicos empleados tienen el sentido comúnmente entendido por el experto en la técnica a la cual la presente hace referencia. Todas las patentes y publicaciones citadas en esta memoria quedan incorporadas por completo a la presente como referencia.

Definición de términos y convenciones utilizadas

20 Los términos no definidos específicamente en el presente documento deben tener los significados que les daría un experto en la técnica a la luz de la invención y el contexto. Sin embargo, según se emplean en la memoria y en las reivindicaciones adjuntas, salvo que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y se cumplen las siguientes convenciones.

A. Nomenclatura química, términos y convenciones

25 En los grupos, radicales, o restos definidos a continuación, el número de átomos de carbono es a menudo especificado antes del grupo, por ejemplo, (C₁-C₁₀) alquilo significa un grupo alquilo o radical que posee 1 a 10 átomos de carbono. En general, para los grupos que comprenden dos o más subgrupos, el último grupo nombrado es el punto de unión del radical, por ejemplo, "alquilarilo" significa un radical monovalente de la fórmula alquilo-

arilo-, mientras que "arilalquilo" significa un radical monovalente de la fórmula arilo-alquilo. Además, el uso de un término que designa un radical monovalente en donde un radical divalente es apropiado debe interpretarse como que designa el radical divalente respectivo y viceversa. A menos que se especifique lo contrario, las definiciones convencionales de los términos valencias atómicas estables de control y convencionales se presumen y logran en todas las fórmulas y grupos. Los artículos "uno" y sus variantes se refieren a uno o más de uno (por ejemplo, a por lo menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

El término "y/o" significa "y" u "o" salvo que se indique lo contrario.

El término "opcionalmente sustituido" significa que un resto químico dado (por ejemplo, un grupo alquilo) puede (aunque no es necesario) unirse a otros sustituyentes (por ejemplo, heteroátomos). Por ejemplo, un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido puede ser una cadena de alquilo completamente saturada (por ejemplo, un hidrocarburo puro). Alternativamente, el mismo grupo alquilo opcionalmente sustituido puede tener sustituyentes diferentes de hidrógeno. Por ejemplo, puede, en cualquier punto a lo largo de la cadena, estar unido a un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, o cualquier otro sustituyente descrito en la presente. Por lo tanto, el término "opcionalmente sustituido" significa que un resto químico dado tiene el potencial de contener otros grupos funcionales, pero no tiene necesariamente otros grupos funcionales. Los sustituyentes adecuados utilizados en la sustitución opcional de los grupos descritos incluyen, entre otros, halógeno, oxo, -OH, -CN, -COOH, -CH₂CN, -O-(C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, -O-(C₂-C₆) alqueno, -O-(C₂-C₆) alquino, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆) alquilo, -C(O)(C₁-C₆) alquilo, -OC(O)O(C₁-C₆) alquilo, -NH₂, -NH((C₁-C₆) alquilo), -N((C₁-C₆) alquilo)₂, -NHC(O)(C₁-C₆) alquilo, -C(O)NH(C₁-C₆) alquilo, -S(O)₂(C₁-C₆) alquilo, -S(O)NH(C₁-C₆) alquilo, y S(O)N((C₁-C₆) alquilo)₂. Los sustituyentes propiamente dichos pueden ser sustituidos opcionalmente. "Opcionalmente sustituido" de acuerdo con la presente también se refiere a sustituido o no sustituido cuyo significado se describe a continuación.

El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado tiene uno o más sustituyentes adecuados en donde los sustituyentes pueden conectarse al grupo o resto específico en una o más posiciones. Por ejemplo, un arilo sustituido con un cicloalquilo puede indicar que el cicloalquilo se conecta a un átomo del arilo con un enlace o fusionándose con el arilo y compartiendo dos o más átomos comunes.

El término "insustituido" significa que el grupo especificado no tiene sustituyentes.

A menos que se defina específicamente lo contrario, "arilo" significa un grupo hidrocarburo aromático cíclico que posee 1 a 3 anillos aromáticos, incluidos grupos monocíclicos o bicíclicos tales como fenilo, bifenilo, o naftilo. Cuando contienen dos anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo se unen opcionalmente en un solo punto (por ejemplo, bifenilo), o se fusionan (por ejemplo, naftilo). El grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, 1 a 5 sustituyentes, en cualquier punto de unión. Los ejemplos de sustituyentes incluyen, entre otros, -H, -halógeno, -CN, -O-(C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alquilo,

-O-(C₂-C₆) alqueno, -O-(C₂-C₆) alquino, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆) alquilo, -C(O)(C₁-C₆) alquilo, -OC(O)O(C₁-C₆) alquilo, NH₂, NH((C₁-C₆) alquilo), N((C₁-C₆) alquilo)₂, -S(O)₂-(C₁-C₆) alquilo, -S(O)NH(C₁-C₆) alquilo, y S(O)N((C₁-C₆) alquilo)₂. Los sustituyentes están en si mismos opcionalmente sustituidos. Además, cuando contienen dos anillos fusionados, los grupos arilo tienen

5 opcionalmente un anillo insaturado o parcialmente saturado fusionado con un anillo completamente saturado. Los ejemplos de sistemas de anillo de estos grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, fenalenilo, fenantreno, indano, indeno, tetrahidronaftaleno, tetrahidrobencanuleno y similares.

A menos que se defina específicamente lo contrario, "heteroarilo" hace referencia a un radical aromático monocíclico monovalente de 5 a 24 átomos anulares o un radical aromático policíclico, que contiene uno o más

10 heteroátomos anulares seleccionados entre N, O, o S, siendo el resto de los átomos anulares C. Heteroarilo de acuerdo a la presente también significa un grupo heteroaromático bicíclico en el que los heteroátomos son seleccionados entre N, O, o S. El radical aromático está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, indolilo, tiofen-2-ilo,

15 quinolilo, benzopirano, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazol, indazol, bencimidazolilo, tieno [3,2-b] tiofeno, triazolilo, triazinilo, imidazo [1,2-b] pirazolilo, furo [2,3-c] piridinilo, imidazo [1,2-a] piridinilo, indazolilo, pirrolo [2,3-c] piridinilo, pirrolo [3,2-c] piridinilo, pirazolo [3,4-c] piridinilo, tieno [3,2-c] piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofeno, dihidrobenzofurano, benzofurano, cromano, tiocromano, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazina,

20 dihidrobenzoxanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,6-naftiridinilo, benzo[de]isoquinolinilo, pirido[4,3-b][1,6]naftiridinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, quinazolinilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, isoindolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[5,4-b]piridinilo, pirrolo[1,2-a]pirimidinilo, tetrahidropirrolo[1,2-a]pirimidinilo, 3,4-dihidro-2H-1 Δ^2 -pirrolo[2,1-b]pirimidina, dibenzo[b,d]tiofeno, piridin-2-ona, furo[3,2-c]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, 1H-pirido[3,4-b][1,4]tiazinilo,

25 benzoisoxazolilo, benzoisoxazolilo, furo[2,3-b]piridinilo, benzotiofeno, 1,5-naftiridinilo, furo[3,2-b]piridina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, benzo[1,2,3]triazolilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazol, 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, 3,4-dihidro-2H-pirazolo[1,5-b][1,2]oxazinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinilo, tiazolo[5,4 d]tiazolilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, tieno[2,3-b]pirrolilo, 3H-indolilo, y derivados de los mismos. Además, cuando

30 contienen dos anillos fusionados, los grupos arilo aquí definidos pueden tener un anillo insaturado o parcialmente saturado fusionado con un anillo completamente saturado. Los ejemplos de sistemas anulares de estos grupos heteroarilo incluyen indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofeno, dihidrobenzofurano, cromano, tiocromano, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofurano, indolinilo, indolilo, y dihidrobenzoxanilo.

Halógeno o "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

"Alquilo" hace referencia a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-12 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo (C_1 - C_6)alquilo incluyen, entre otros, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo, neopentilo e isohexilo.

5 "Alcoxi" hace referencia a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-12 átomos de carbono conteniendo un "O" terminal en la cadena, por ejemplo, -O (alquilo). Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, sin limitación, grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, t-butoxi, o pentoxi.

10 "Alquenilo" hace referencia a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono. El grupo "alquenilo" contiene por lo menos un doble enlace en la cadena. El doble enlace de un grupo alquenilo puede estar conjugado o no conjugado con otro grupo insaturado. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, isobutenilo, pentenilo, o hexenilo. Un grupo alquenilo puede ser insustituido o sustituido y puede ser lineal o ramificado.

15 "Alquinilo" hace referencia a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene 2-12 átomos de carbono. El grupo "alquinilo" contiene por lo menos un triple enlace en la cadena. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etinilo, propargilo, n-butinilo, isobutinilo, pentinilo, o hexinilo. Un grupo alquinilo puede ser insustituido o sustituido.

20 "Alquilenilo" o "alquilenilo" se refiere a un radical alquilo divalente. Cualquiera de los grupos alquilo monovalentes mencionados anteriormente puede ser un alquilenilo por abstracción de un segundo átomo de hidrógeno del alquilo. De acuerdo con la presente, el alquilenilo también puede ser un (C_1 - C_6) alquilenilo. Un alquilenilo además puede ser un (C_1 - C_4) alquilenilo. Los grupos alquilenilo típicos incluyen, entre otros, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH-$, y similares.

25 "Cicloalquilo" o "carbociclilo" hace referencia a un anillo de carbono saturado monocíclico o policíclico que contiene 3-18 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo, norboranilo, norborenilo, biciclo [2.2.2] octanilo, o biciclo [2.2.2] octenilo y sus derivados. Un cicloalquilo(C_3 - C_8) es un grupo cicloalquilo que contiene entre 3 y 8 átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo se puede fusionar (por ejemplo, decalina) o puentear (por ejemplo, norbomano).

30 "Heterociclilo" o "heterocicloalquilo" hace referencia a un anillo monocíclico o policíclico saturado o parcialmente saturado que contiene carbono y por lo menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno o azufre (O, N, o S) y en donde no hay electrones deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre los anillos de carbono o heteroátomos. La estructura del anillo heterocicloalquilo puede ser sustituida por uno o más sustituyentes. Los sustituyentes pueden ser sustituidos opcionalmente. Los ejemplos de anillos heterociclilo incluyen, entre otros, oxetanilo, azetadinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropirano, dioxalinilo, piperidinilo,

morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo S-óxido, tiomorfolinilo S-dióxido, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, tropanilo, oxazolidinonilo, 1,4-dioxanilo, dihidrofurano, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, ditiolanilo, y homotropano.

5 “Hidroalquilo” hace referencia a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos -OH. Los ejemplos de grupos hidroalquilo incluyen HO-CH₂-, HO-CH₂CH₂-, y CH₂-CH(OH)-.

“Haloalquilo” hace referencia a un grupo alquilo sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, triclorometilo, etc.

10 “Haloalcoxi” hace referencia a un grupo alcoxi sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, difluorometoxi, pentafluoroetoxi, triclorometoxi, etc.

“Ciano” hace referencia a un sustituyente que tiene un átomo de carbono unido a un átomo de nitrógeno por un triple enlace, por ejemplo, C≡N.

15 “Amino” hace referencia a un sustituyente que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno (por ejemplo, -NH₂).

“Alquilamino” hace referencia a un grupo amino o NH₂ en donde uno de los hidrógenos es reemplazado por un grupo alquilo, por ejemplo, -NH(alquilo). Los ejemplos de grupos alquilamino incluyen, entre otros, metilamino (por ejemplo, -NH(CH₃)), etilamino, propilamino, iso-propilamino, *n*-butilamino, *sec*-butilamino, *terc*-butilamino, etc.

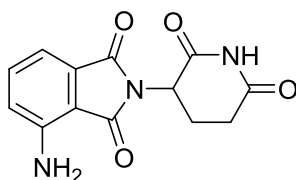
20 “Dialquilamino” hace referencia a un grupo amino o NH₂ en donde ambos hidrógenos son reemplazados por grupos alquilo, por ejemplo, -N(alquilo)₂. Los grupos alquilo en el grupo amino son grupos alquilo iguales o diferentes. Los ejemplos de grupos dialquilamino incluyen, entre otros, dimetilamino (por ejemplo, -N(CH₃)₂), dietilamino, dipropilamino, diiso-propilamino, di-*n*-butilamino, di-*sec*-butilamino, di-*terc*-butilamino, metil(etil)amino, metil(butilamino), etc.

25 “Espirocicloalquilo” o “espirocicilo” hace referencia a sistemas de anillos carbogénicos bicíclicos con ambos anillos conectados a través de un solo átomo. Los anillos pueden ser diferentes en tamaño y naturaleza, o idénticos en tamaño y naturaleza. Los ejemplos incluyen espiropentano, espirohexano, espiroheptano, espirooctano, espirononano o espirodecano. Uno o ambos anillos en un espirociclo se pueden fusionar con otro anillo carbocíclico, heterocíclico, aromático, o anillo heteroaromático. Un (C₃-C₁₂) espirocicloalquilo es un
30 espirociclo que contiene entre 3 y 12 átomos de carbono.

“Espiroheterocicloalquilo” o “espiroheterocicilo” hace referencia a un espirociclo en donde por lo menos uno de los anillos es un heterociclo, uno o más de los átomos de carbono pueden estar sustituidos con un heteroátomo (por ejemplo, uno o más de los átomos de carbono pueden estar sustituidos con un heteroátomo en

por lo menos uno de los anillos). Uno o ambos anillos en un espiroheterociclo se pueden fusionar con otro anillo carbocíclico, heterocíclico, aromático, o anillo heteroaromático.

“Pomalidomida” o 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolina-1,3-diona tiene la siguiente estructura:



5 B. Sal, Profármaco, Derivado, y Solvato, Términos y Convenciones

"Profármaco" o "derivado profármaco" hace referencia a un derivado covalentemente unido o portador del compuesto parental o sustancia activa del fármaco que experimenta por lo menos algo de biotransformación antes de mostrar su o sus efectos farmacológicos. En general, tales profármacos tienen grupos escindibles metabólicamente y se transforman rápidamente in vivo para producir el compuesto parental, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre, y generalmente incluyen ésteres y análogos de amida de los compuestos originales. El profármaco es formulado con el fin de mejorar la estabilidad química, mejorar la aceptación y el cumplimiento del paciente, mejorar la biodisponibilidad, prolongar la duración de la acción, mejorar la selectividad de los órganos, mejorar la formulación (por ejemplo, aumentar la hidrosolubilidad), y/o disminuir los efectos secundarios (por ejemplo, toxicidad). En general, los profármacos en sí tienen una actividad biológica débil o nula y son estables en condiciones normales. Los profármacos pueden prepararse fácilmente a partir de los compuestos parentales usando métodos conocidos en la técnica, como los descritos en A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, particularmente Capítulo 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder et al. (eds.), Tomo 42, Academic Press, 1985, particularmente páginas 309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, particularmente Tomo 1 y páginas 172-178 y páginas 949-982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (ed.), Elsevier, 1987, documentos que se incorporan por completo a la presente como referencia.

"Profármaco farmacéuticamente aceptable" de acuerdo con la presente significa un profármaco de un compuesto de la invención que, dentro del alcance del juicio médico, es adecuado para el contacto con los tejidos de los seres humanos y animales inferiores sin una indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, en correspondencia con una relación beneficio/riesgo razonable y efectivo para el uso previsto, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible.

"Sal" hace referencia a una forma iónica del compuesto parental o el producto de la reacción entre el compuesto parental con un ácido o base adecuado para obtener la sal ácida o la sal básica del compuesto parental.

Las sales de los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar a partir de los compuestos originales, que contienen un resto ácido o básico, por métodos químicos convencionales. Generalmente, las sales se preparan haciendo reaccionar la base libre o el compuesto parental ácido con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido o base orgánica o inorgánica formadora de la sal deseada en un disolvente adecuado o varias combinaciones de disolventes.

"Sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sal de un compuesto de la invención que, dentro del alcance del buen juicio médico, es adecuada para el contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin una indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y como, en correspondencia con una relación beneficio/riesgo razonable, generalmente soluble en agua o soluble o dispersable en aceite, y efectiva para el uso previsto. El término incluye sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Como los compuestos de la presente invención son útiles tanto en forma de base libre como en forma de sal, en la práctica, el uso de la forma de sal equivale al uso de la forma de base. Listas de sales adecuadas se encuentran en, por ejemplo, S.M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, páginas 1-19, que se incorpora por completo a la presente como referencia.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" hace referencia a aquellas sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres y que no son biológicamente o por lo demás no deseables, formadas con ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido hidrobromico, ácido hidroyódico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido butírico, ácido alcanforado, ácido canforsulfónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido diglucónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido glicerofosfórico, ácido hemisulfico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxietanosulfónico (ácido isetiónico), ácido láctico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido mesilensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftalensulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenilpropiónico, ácido pícrico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido píruvico, ácido píruvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido p-toluensulfónico, ácido undecanoico, y similares.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" hace referencia a aquellas sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres y que no son biológicamente o por lo demás no deseables, formadas con bases inorgánicas como amoníaco o hidróxido, carbonato o bicarbonato de amonio o un catión metálico tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Son particularmente preferidas las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias,

secundarias y terciarias, compuestos de amina cuaternaria, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, TEA, isopropilamina, tripropilamina, tributilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, compuestos de tetrametilamonio, compuestos de tetraetilamonio, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, diciclohexilamina, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilenediamina, resinas de poliamina, y similares. Las bases orgánicas no tóxicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina, y cafeína.

“Solvato” hace referencia a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I)) y disolvente, por ejemplo, agua, etanol o ácido acético. Esta asociación física puede implicar diversos grados de enlace iónico y covalente, incluido el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato se podrá aislar, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporen en la red cristalina del sólido cristalino. En general, tales disolventes seleccionados a los efectos de la invención no interfieren con la actividad biológica del soluto. Los solvatos abarcan solvatos en fase de solución y aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos y similares.

“Hidrato” hace referencia a un solvato en donde la o las moléculas de disolvente son agua.

Los compuestos de la presente invención expuestos a continuación incluyen la base o ácido libre de los mismos, sus sales, solvatos y profármacos pueden incluir átomos de azufre oxidados o átomos de nitrógeno cuaternizados en su estructura, aunque no se indican explícitamente ni se ilustran, en particular sus formas farmacéuticamente aceptables. Tales formas, particularmente las formas farmacéuticamente aceptables, caen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

C. Isómero, Términos y Convenciones

“Isómeros” hace referencia a compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos, y por lo tanto el mismo peso molecular, pero que difieren con respecto a la disposición o configuración de los átomos en el espacio. El término incluye estereoisómeros e isómeros geométricos.

“Estereoisómero” o “isómero óptico” hace referencia a un isómero estable que tiene por lo menos un átomo quiral o rotación restringida que da lugar a planos perpendiculares disimétricos (por ejemplo, ciertos bifenilos, alenos y compuestos espiro) y que puede rotar la luz polarizada en el plano. Debido a que existen centros asimétricos y otras estructuras químicas en los compuestos de la invención, que pueden dar lugar a estereoisomería, la invención contempla estereoisómeros y mezclas de los mismos. Los compuestos de la invención y sus sales incluyen átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros simples, racematos y como mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros. Típicamente, tales compuestos serán preparados como una

mezcla racémica. Sin embargo, si se desea, tales compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros individuales o diastereómeros, o como mezclas enriquecidas con estereoisómeros. Según se expone con más detalle a continuación, los estereoisómeros individuales de los compuestos se preparan mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos que contienen los centros quirales deseados o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguidos de separación o resolución, como la conversión a una mezcla de diastereómeros seguida por una separación o recristalización, técnicas cromatográficas, uso de agentes de resolución quiral, o separación directa de los enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles en el mercado o se preparan mediante los métodos descriptos a continuación y se resuelven mediante técnicas muy conocidas en la técnica.

“Enantiómeros” hace referencia a un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

“Diastereoisómeros” o “diastereómeros” hacen referencia a isómeros ópticos que no son imágenes especulares entre sí.

“Mezcla racémica” o “racemato” hace referencia a una mezcla que contiene partes iguales de enantiómeros individuales.

“Mezcla no racémica” hace referencia a una mezcla que contiene partes desiguales de enantiómeros individuales.

“Isómero geométrico” hace referencia a un isómero estable que resulta de una libertad de rotación restringida sobre los dobles enlaces (por ejemplo, cis-2-buteno y trans-2-buteno) o en una estructura cíclica (por ejemplo, cis-1,3-diclorociclobutano y trans-1,3-diclorociclobutano). Debido a que los enlaces dobles (olefínicos) carbono-carbono, los enlaces dobles C=N, las estructuras cíclicas y similares pueden estar presentes en los compuestos de la invención, la invención contempla cada uno de los diversos isómeros geométricos estables y mezclas de los mismos que resultan de la disposición de sustituyentes alrededor de estos dobles enlaces y en estas estructuras cíclicas. Los sustituyentes y los isómeros se designan mediante la convención cis/trans o mediante el sistema E o Z, en donde el término “E” hace referencia a los sustituyentes de orden superior en los lados opuestos del doble enlace, y el término “Z” hace referencia a los sustituyentes de orden superior en el mismo lado del doble enlace. Una exposición completa acerca de las isomerías E y Z puede encontrarse en J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th ed., John Wiley & Sons, 1992, que se incorpora por completo a la presente como referencia. Varios de los siguientes ejemplos representan isómeros E individuales, isómeros Z individuales y mezclas de isómeros E/Z. La determinación de los isómeros E y Z se puede realizar mediante métodos analíticos como la cristalografía de rayos X, ^1H NMR, y ^{13}C NMR.

Algunos de los compuestos de la invención pueden existir en más de una forma tautomérica. Conforme se ha mencionado, los compuestos de la invención incluyen todos estos tautómeros.

Es bien sabido en la técnica que la actividad biológica y farmacológica de un compuesto es sensible a la estereoquímica del compuesto. Así, por ejemplo, los enantiómeros a menudo exhiben una actividad biológica sorprendentemente diferente, incluidas las diferencias en las propiedades farmacocinéticas, incluyendo el metabolismo, la unión a proteínas y similares, y las propiedades farmacológicas, incluido el tipo de actividad desplegada, el grado de actividad, toxicidad y similares. Por lo tanto, el experto en la técnica advertirá que un enantiómero puede ser más activo o puede exhibir efectos beneficiosos cuando se enriquece en relación con el otro enantiómero o cuando se separa del otro enantiómero. Además, el experto en la técnica sabría cómo separar, enriquecer o preparar selectivamente los enantiómeros de los compuestos de la invención a partir de esta descripción y el conocimiento de la técnica anterior.

Por lo tanto, si bien se puede usar la forma racémica del fármaco, a menudo es menos eficaz que administrar una cantidad igual de fármaco enantioméricamente puro; de hecho, en algunos casos, un enantiómero puede ser inactivo farmacológicamente y simplemente serviría como un simple diluyente. Por ejemplo, si bien el ibuprofeno se había administrado previamente como un racemato, se ha demostrado que solo el isómero S del ibuprofeno es eficaz como agente antiinflamatorio (en el caso del ibuprofeno, aunque el isómero R es inactivo, se convierte in vivo al isómero S, por lo tanto, la rapidez de acción de la forma racémica del fármaco es menor que la del isómero S puro). Además, las actividades farmacológicas de los enantiómeros pueden tener distinta actividad biológica. Por ejemplo, S-penicilamina es un agente terapéutico para la artritis crónica, mientras que R-penicilamina es tóxico. De hecho, algunos enantiómeros purificados tienen ventajas sobre los racematos, ya que se ha informado de que los isómeros individuales purificados tienen tasas de penetración transdérmica más rápidas en comparación con la mezcla racémica. Véanse las Patentes Estadounidenses Números 5,114,946 y 4,818,541.

Así, si un enantiómero es farmacológicamente más activo, menos tóxico, o tiene una disposición preferida en el cuerpo que el otro enantiómero, sería terapéuticamente más beneficioso administrar ese enantiómero de manera preferencial. De esta manera, el paciente sometido a tratamiento estaría expuesto a una dosis total más baja del fármaco y a una dosis más baja de un enantiómero que es posiblemente tóxico o un inhibidor del otro enantiómero.

La preparación de enantiómeros puros o mezclas de exceso enantiomérico (ee) o pureza enantiomérica deseada se ejecuta mediante uno o más de los muchos métodos de (a) separación o resolución de enantiómeros, o (b) síntesis enantioselectiva conocida por los expertos en la técnica, o una combinación de los mismos. Estos métodos de resolución generalmente se basan en el reconocimiento quiral e incluyen, por ejemplo, cromatografía usando fases estacionarias quirales, complejación enantioselectiva huésped-huésped, resolución o síntesis usando auxiliares quirales, síntesis enantioselectiva, resolución cinética enzimática y no enzimática, o cristalización enantioselectiva espontánea. Tales métodos han sido descritos en general en *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (2nd Ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T.E. Beesley and R.P.W. Scott, *Chiral Chromatography*, John Wiley & Sons, 1999; y Satinder Ahuja, *Chiral Separations by Chromatography*, Am. Chem.

Soc., 2000. Además, existen métodos igualmente muy conocidos para la cuantificación del exceso o la pureza enantiomérica, por ejemplo, GC, HPLC, CE, o NMR, y asignación de configuración y conformación absoluta, por ejemplo, CD ORD, cristalografía de rayos X, o NMR.

En general, todas las formas tautoméricas y formas isoméricas y mezclas, ya sean isómeros geométricos individuales o estereoisómeros o mezclas racémicas o no racémicas, de una estructura química o compuesto quedan comprendidas, a menos que la estereoquímica específica o formas isoméricas se indique específicamente en el nombre de compuesto o estructura.

D. Administración farmacéutica y tratamiento, Términos y Convenciones

Un "paciente" o "sujeto" es un mamífero, por ejemplo, un ser humano, un ratón, una rata, un conejillo de indias, un perro, un gato, un caballo, una vaca, un cerdo o un primate no humano, como un mono, un chimpancé, un babuino o rhesus. En ciertas formas de realización, el sujeto es un primate. En aún otras formas de realización, el sujeto es un ser humano.

Una "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" en relación con un compuesto significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, condición o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora, o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, condición, o trastorno en particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, condición, o trastorno particular aquí descripto.

Los términos "cantidad farmacéuticamente efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" hacen referencia a una cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que, cuando se administra a un paciente que lo necesita, es suficiente para efectuar el tratamiento de enfermedades, condiciones o trastornos para los cuales los compuestos tienen utilidad. Dicha cantidad sería suficiente para provocar la respuesta médica o biológica de un tejido, sistema o paciente que busca un investigador o médico. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que constituye una cantidad terapéuticamente efectiva variará dependiendo de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, la composición utilizada para la administración, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de enfermedad o el trastorno que se está tratando y su gravedad, los fármacos utilizados en combinación o de forma coincidente con los compuestos de la invención, y la edad, peso corporal, salud general, sexo, y la dieta del paciente. Dicha cantidad terapéuticamente efectiva puede ser determinada rutinariamente por un experto en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento, la técnica anterior y esta descripción.

De acuerdo con la presente, el término "composición farmacéutica" se refiere a un compuesto de la invención, o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para administración oral o parenteral.

El término "portador" contempla portadores, excipientes y diluyentes y hace referencia a un material, composición o vehículo, tal como un líquido o relleno sólido, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, involucrado en el transporte de un agente farmacéutico desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo de un sujeto.

5 Un sujeto tiene la "necesidad de" un tratamiento en caso de beneficiarse biológicamente, médicamente, o en su calidad de vida con dicho tratamiento (preferiblemente, un ser humano).

De acuerdo con la presente, el término "inhibir", "inhibición", o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, trastorno o enfermedad dada, o a una disminución significativa en la actividad de base de una actividad biológica o proceso.

10 De acuerdo con la presente, el término "tratar", "tratando", o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a aliviar o mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o por lo menos uno de sus síntomas clínicos); o aliviar o mejorar por lo menos un parámetro físico o biomarcador asociado con la enfermedad o trastorno, incluidos aquellos que pueden no ser perceptibles para el paciente.

15 De acuerdo con la presente, el término "prevenir", "previniendo", o "prevención" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere al tratamiento profiláctico de la enfermedad o trastorno; o a retrasar el inicio o el avance de la enfermedad o trastorno.

20 "Farmacéuticamente aceptable" hace referencia a que la sustancia o composición debe ser químicamente y/o toxicológicamente compatible, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero tratado con la misma.

"Trastorno" hace referencia, y se usa indistintamente, con los términos enfermedad, condición o afección, a menos que se indique lo contrario.

25 "Administrar", "administrando", o "administración" hace referencia a administrar directamente un compuesto descrito o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la invención o composición a un sujeto, o administrar un derivado profármaco o un análogo del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o composición al sujeto, que puede formar una cantidad equivalente de compuesto activo dentro del cuerpo del sujeto.

"Profármaco" hace referencia a un compuesto que es convertible in vivo por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis) en un compuesto de la presente.

30 "Compuestos de la presente invención", "Compuestos de la Fórmula (I') o Fórmula (I)", "compuestos de la invención", y expresiones equivalentes (a menos que se especifique lo contrario) se refieren a compuestos de fórmulas (I'), (I), (Ia), (Ib), (Ic), y (Id) de acuerdo con la presente, incluidos los tautómeros, los profármacos, las sales, en particular las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos e hidratos de los mismos, en donde el contexto lo permita, así como todos los estereoisómeros (incluidos los diastereoisómeros y enantiómeros), los

rotámeros, los tautómeros y los compuestos isotópicamente marcados (incluidas las sustituciones de deuterio), así como los restos formados inherentemente (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos). A los fines de la presente invención, los solvatos e hidratos generalmente se consideran composiciones. En general y preferiblemente, se entiende que los compuestos de la invención y las fórmulas que designan a los compuestos de la invención incluyen solo sus compuestos estables y excluyen compuestos inestables, incluso si se considera que un compuesto inestable está literalmente aceptado por la fórmula del compuesto. De manera similar, la referencia a los compuestos intermedios, independientemente de si están reivindicados o no, pretende abarcar sus sales y solvatos, cuando el contexto lo permita. En aras de la claridad, en algunas oportunidades se indican ciertos ejemplos en el texto cuando el contenido lo permite, pero estos ejemplos son puramente ilustrativos y no pretenden excluir otros ejemplos cuando el contexto así lo habilite.

"Compuesto estable" o "estructura estable" hace referencia a un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y su formulación en un agente terapéutico o de diagnóstico eficaz. Por ejemplo, un compuesto que tuviera "valencia colgante" o un carbanión no es un compuesto contemplado por la invención.

En una forma de realización específica, el término "aproximadamente" o "alrededor de" hace referencia a dentro del 20%, preferiblemente dentro del 10%, y más aún dentro del 5% de un valor o rango dado.

El rendimiento de cada una de las reacciones aquí descritas se expresa como un porcentaje del rendimiento teórico.

"Cáncer" hace referencia a cualquier cáncer causado por la proliferación de células neoplásicas malignas, como tumores, neoplasmas, carcinomas, sarcomas, leucemias, linfomas y similares. Por ejemplo, los cánceres incluyen, pero no se limitan a, mesotelioma, leucemias y linfomas, tales como linfomas cutáneos de células T (CTCL), linfomas no cutáneos de células T periféricas, linfomas asociados con el virus linfotrófico de células T humanas (HTLV) como leucemia/linfoma (ATLL) de células T en adultos, linfoma de células B, leucemias no linfocíticas agudas, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, , linfomas y mieloma múltiple, linfoma no de Hodgkin, leucemia linfática aguda (LLA), leucemia linfática crónica (CLL), linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt, linfoma y leucemia de células T en adultos, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), o carcinoma hepatocelular.

Otros ejemplos incluyen el síndrome mielodisplásico, tumores sólidos infantiles como tumores cerebrales, neuroblastoma, retinoblastoma, tumores de Wilms, tumores óseos y sarcomas de tejidos blandos, tumores sólidos comunes de adultos como cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, oral, laríngeo, nasofaríngeos y esofágicos), cánceres genitourinarios (por ejemplo, próstata, vejiga, riñón, útero, ovario, testicular), cáncer de pulmón (por ejemplo, células pequeñas y de células no pequeñas), cáncer de mama, cáncer de páncreas, melanoma y otros cánceres de piel, cáncer de estómago, tumores cerebrales, tumores relacionados con el síndrome de Gorlin (por

ejemplo, meduloblastoma, meningioma, etc.) y cáncer de hígado. Otros ejemplos de formas de cáncer que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen, entre otros, cáncer del músculo esquelético o liso, cáncer de estómago, cáncer de intestino delgado, carcinoma de recto, cáncer de la glándula salival, cáncer de endometrio, cáncer suprarrenal, cáncer anal, cáncer de recto, cáncer de paratiroides y cáncer pituitario.

Otros cánceres para los cuales los compuestos de la presente pueden ser útiles en cuanto a la prevención, tratamiento y estudio son, por ejemplo, carcinoma de colon, carcinoma de poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, o melanoma. Además, los cánceres incluyen, entre otros, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de lengua, carcinoma de glándula salival, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, cáncer de tiroides (carcinoma de tiroides medular y papilar), carcinoma renal, carcinoma de parénquima renal, carcinoma de cuello uterino, carcinoma del cuerpo uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma de corion, carcinoma de testículo, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma bronquial, mieloma múltiple, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma de coroides, seminoma, rhabdomyosarcoma, craneofaringeoma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Edwing, plasmocitoma

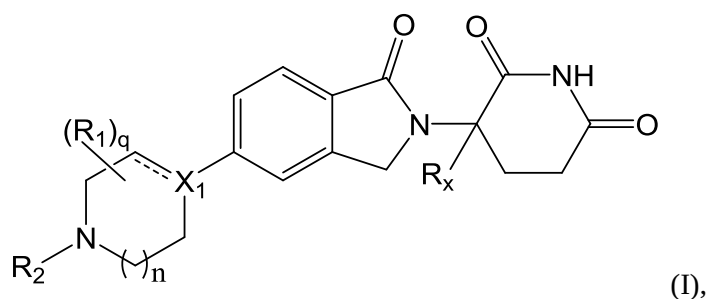
“Enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2” hace referencia a cualquier enfermedad o trastorno que es directamente o indirectamente afectado por la modulación de los niveles de proteína IKZF2.

“Enfermedad o trastorno dependiente de IKZF4” hace referencia a cualquier enfermedad o trastorno que es directamente o indirectamente afectado por la modulación de los niveles de proteína IKZF4.

D. Formas de Realización Específicas y Métodos de Ensayo de los Compuestos de la Fórmula (I')

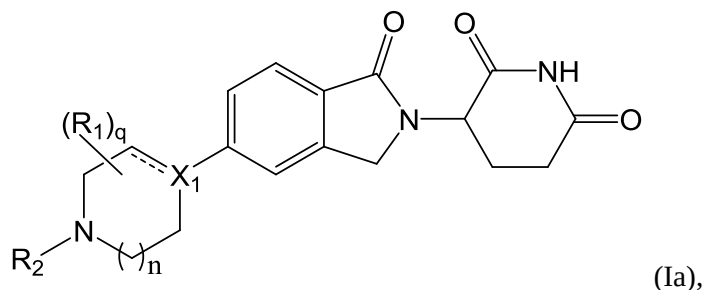
La presente invención se refiere a compuestos o sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros, o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, capaces de modular los niveles de proteína IKZF2, que resultan de utilidad para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la modulación de los niveles de proteína IKZF2. La invención además se refiere a compuestos, o sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros, o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles para reducir o disminuir los niveles de proteína IKZF2.

En una forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') tienen la estructura de la Fórmula (I):



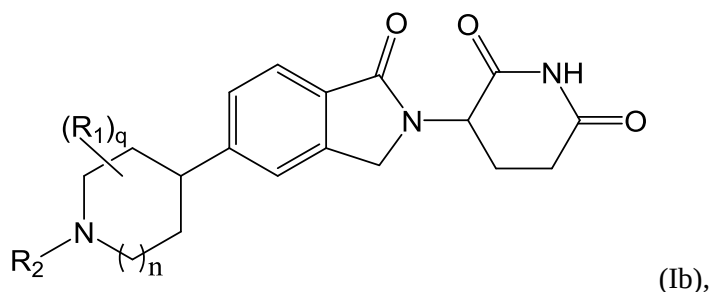
o sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o la Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (Ia):



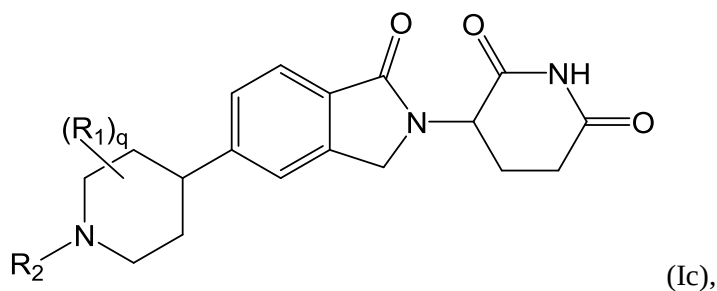
o sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o la Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (Ib):



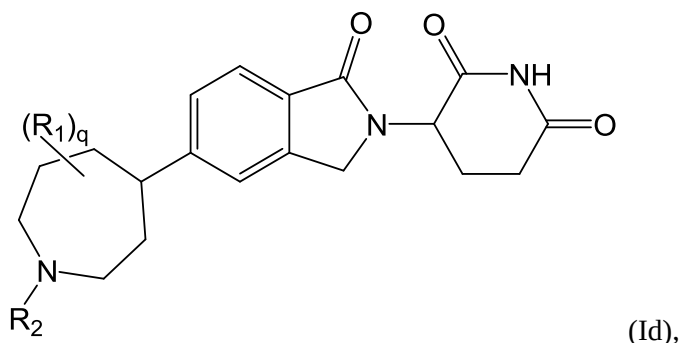
o sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o la Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (Ic):



o sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra forma de realización, los compuestos de la Fórmula (I') o la Fórmula (I) tienen la estructura de la Fórmula (Id):



o sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros, y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes (es decir, la Fórmula (I'), Fórmula (I),
 5 Fórmula (Ia), Fórmula (Ib), Fórmula (Ic), y/o Fórmula (Id)), R_2 es (C_1-C_6) alquilo, $-C(O)(C_1-C_6)$ alquilo, $-C(O)(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$ arilo, $-C(O)O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$ arilo, (C_6-C_{10}) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_3-C_8) cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo está
 opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_4 ; y el arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están
 10 opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_5 ; o

R_1 y R_2 , cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros;

cada R_4 se selecciona independientemente entre $-C(O)OR_6$, $-C(O)NR_6R_6'$, $-NR_6C(O)R_6'$, halógeno, $-OH$, $-NH_2$, CN, (C_6-C_{10}) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre
 15 O, N, y S, (C_3-C_8) cicloalquilo, y un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_7 ;

cada R_5 se selecciona independientemente entre (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alquenilo, (C_2-C_6) alquinilo, (C_1-C_6) alcoxi, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_1-C_6) haloalcoxi, (C_1-C_6) hidroxialquilo, halógeno, $-OH$, $-NH_2$, CN, (C_3-C_7)
 20 cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10}) arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, o

dos R_5 , cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo arilo (C_6-C_{10}) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados
 25 entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{10} , o

dos R_5 , cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo cicloalquilo (C_5-C_7) o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{10} ;

- cada R_7 se selecciona independientemente entre (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, (C_1-C_6) alcoxi, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_1-C_6) haloalcoxi, $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NR_8C(O)OR_9$, $-S(O)_pNR_8R_9$, $-S(O)_pR_{12}$, (C_1-C_6) hidroxialquilo, halógeno, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-3}CN$, $-NH_2$, CN , $-O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$ arilo, adamantilo, $-O(CH_2)_{0-3}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3
- 5 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_6-C_{10}) arilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_3-C_7) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_{11} , y el arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes respectiva e independientemente seleccionados entre
- 10 halógeno, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) haloalquilo, y (C_1-C_6) alcoxi, o
- dos R_7 juntos con el átomo de carbono al cual están unidos forman un $=O$, o
- dos R_7 , cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo arilo (C_6-C_{10}) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{10} , o
- 15 dos R_7 junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo cicloalquilo (C_5-C_7) o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_{10} ; y
- cada R_{11} se selecciona independientemente entre CN , (C_1-C_6) alcoxi, (C_6-C_{10}) arilo, heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el arilo y
- 20 heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes respectiva e independientemente seleccionados entre (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_1-C_6) haloalcoxi, (C_1-C_6) hidroxialquilo, halógeno, $-OH$, $-NH_2$, y CN .
- En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, R_2 es (C_1-C_6) alquilo, (C_6-C_{10}) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_3-C_8)
- 25 cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_4 ; y el arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_5 ;
- cada R_4 se selecciona independientemente entre $-C(O)OR_6$, $-C(O)NR_6R_6$, $-NR_6C(O)R_6$, (C_6-C_{10}) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_3-C_8)
- 30 cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R_7 ;
- cada R_5 se selecciona independientemente entre (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alqueno, (C_2-C_6) alquino, (C_1-C_6) alcoxi, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_1-C_6) haloalcoxi, (C_1-C_6) hidroxialquilo, halógeno, $-OH$, $-NH_2$, CN , (C_3-

C₇) cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₆-C₁₀) arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, o

5 dos R₅, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo arilo (C₆-C₁₀) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R₁₀, o

dos R₅, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo cicloalquilo (C₅-C₇) o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R₁₀; y

10 cada R₇ se selecciona independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -NH₂, CN, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₇) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, o

15 dos R₇, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo arilo (C₆-C₁₀) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R₁₀, o

20 dos R₇, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo cicloalquilo (C₅-C₇) o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R₁₀.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X₁ es CR₃. En otra forma de realización, X₁ es CH.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X₁ es CR₃, R₃ está ausente, y ----- es un enlace doble. En otra forma de realización, X₁ es CR₃ y ----- es un enlace simple.

25 En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, R_x es H. En otra forma de realización, R_x es D.

30 En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, cada R₁ es independientemente (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) haloalquilo, (C₁-C₄) hidroxialquilo, o halógeno. En otra forma de realización, cada R₁ es independientemente (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) haloalquilo, o (C₁-C₄) hidroxialquilo. En aún otra forma de realización, cada R₁ es independientemente (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) hidroxialquilo, o halógeno. En otra forma de realización, cada R₁ es independientemente (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) haloalquilo, o halógeno. En aún otra forma de realización, cada R₁ es independientemente (C₁-C₄) alquilo o (C₁-C₄) haloalquilo. En otra forma de realización, cada R₁ es independientemente (C₁-C₄) alquilo o (C₁-C₄) hidroxialquilo. En aún otra forma de realización, cada R₁ es independientemente (C₁-C₄) alquilo o halógeno. En otra forma de realización, cada R₁ es independientemente

(C₁-C₃) alquilo. En aún otra forma de realización, cada R₁ es independientemente metilo, etilo, o n-propilo, isopropilo. En otra forma de realización, cada R₁ es independientemente metilo o etilo. En otra forma de realización, cada R₁ es independientemente metilo.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, dos R₁ juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros. En otra forma de realización, dos R₁ juntos con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, dos R₁, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R₁, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo arilo (C₆-C₁₀). En otra forma de realización, dos R₁, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo fenilo. En aún otra forma de realización, dos R₁, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, dos R₁, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heteroarilo de 5 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, dos R₁, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heteroarilo de 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, R₂ es H, (C₁-C₆) alquilo, -C(O)(C₁-C₆) alquilo, -C(O)(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀) arilo, -C(O)O(C₆-C₁₀) arilo, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R₄; y el arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R₅. En otra forma de realización, R₂ es H, (C₁-C₆) alquilo, -C(O)(C₁-C₆) alquilo, -C(O)(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀) arilo, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R₄; y el arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R₅.

En otra forma de realización, R₂ es (C₁-C₆) alquilo, -C(O)(C₁-C₆) alquilo, -C(O)(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀) arilo, -C(O)O(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀) arilo, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R₄; y el arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R₅. En aún otra forma de realización, R₂ es (C₁-C₆) alquilo, -C(O)(C₁-C₆) alquilo, -C(O)(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀) arilo, -

C(O)O(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀) arilo, (C₆-C₁₀) arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R₄; y el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R₅. En otra forma de realización, R₂ es (C₁-C₆) alquilo, -C(O)(C₁-C₆) alquilo, -C(O)(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀) arilo, o -C(O)O(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀) arilo, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R₄.

En otra forma de realización, R₂ es H, (C₁-C₄) alquilo, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres R₄; y en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₅.

En otra forma de realización, R₂ es H, (C₁-C₆) alquilo, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres R₄; y en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₅. En otra forma de realización, R₂ es H o (C₁-C₆) alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro R₄. En aún otra forma de realización, R₂ es H o (C₁-C₆) alquilo sustituido con uno a tres R₄. En otra forma de realización, R₂ es (C₁-C₆) alquilo, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo está sustituido con uno a cuatro R₄; y en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R₅. En aún otra forma de realización, R₂ es (C₁-C₆) alquilo, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo está sustituido con uno a tres R₄; y en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₅.

En otra forma de realización, R₂ es (C₁-C₆) alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R₄. En aún otra forma de realización, R₂ es (C₁-C₆) alquilo sustituido con uno a tres R₄. En aún otra forma de realización, R₂ es (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₅. En otra forma de realización, R₂ es (C₆-C₁₀) arilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₅. En aún otra forma de realización, R₂ es

fenilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el fenilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₅. En otra forma de realización, R₂ es (C₁-C₃) alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R₄. En aún otra forma de realización, R₂ es (C₁-C₃) alquilo sustituido con uno a tres R₄.

5 En otra forma de realización, R₂ es (C₃-C₈) cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₅. En aún otra forma de realización, R₂ es (C₆-C₁₀) arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₅. En otra forma de realización, R₂ es (C₆-C₁₀) arilo opcionalmente
10 sustituido con uno a tres R₅. En aún otra forma de realización, R₂ es heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a tres R₅. En otra forma de realización, R₂ es (C₃-C₈) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R₅. En aún otra forma de realización, R₂ es heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a tres R₅.

15 En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, R₁ y R₂, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros. En otra forma de realización, R₁ y R₂, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, R₃ es H. En otra forma de realización, R₃
20 está ausente cuando ~~-----~~ es un enlace doble.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, cada R₄ se selecciona independientemente entre -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R₆, -NR₆C(O)R₆, halógeno, -OH, -NH₂, CN, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, y un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde
25 los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R₇. En otra forma de realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R₆, -NR₆C(O)R₆, halógeno, -OH, -NH₂, o CN. En otra forma de realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R₆, -NR₆C(O)R₆, halógeno, o -OH. En otra forma de realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre halógeno, -OH, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 4
30 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, y un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R₇. En otra forma de realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre halógeno, -OH, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, y un anillo heterocicloalquilo

de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R₇.

En otra forma de realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R₆, y -NR₆C(O)R₆. En otra forma de realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre -C(O)OR₆, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R₇. En aún otra forma de realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R₇. En otra forma de realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₇.

En otra forma de realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre (C₆-C₁₀) arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₇. En aún otra forma de realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre (C₆-C₁₀) arilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el arilo y heteroarilo están sustituidos con uno a tres R₇.

En otra forma de realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre (C₃-C₈) cicloalquilo y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₇. En otra forma de realización, cada R₄ se selecciona independientemente entre (C₃-C₈) cicloalquilo y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos con uno a tres R₇.

En otra forma de realización, cada R₄ es independientemente (C₆-C₁₀) arilo opcionalmente sustituido con uno a tres R₇. En aún otra forma de realización, cada R₄ es independientemente heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a tres R₇.

En otra forma de realización, cada R₄ es (C₃-C₈) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R₇. En otra forma de realización, cada R₄ es independientemente heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a tres R₇.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, cada R₅ se selecciona independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -NH₂, CN, (C₃-C₇) cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₆-C₁₀) arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, cada R₅ se selecciona independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -NH₂, y CN. En aún otra forma de realización, cada R₅ se selecciona independientemente entre (C₃-C₇) cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₆-C₁₀) arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En otra forma de realización, cada R₅ se selecciona independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -NH₂, CN, (C₃-C₇) cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₆-C₁₀) arilo, y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En otra forma de realización, cada R₅ se selecciona independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, y (C₁-C₆) haloalcoxi. En aún otra forma de realización, cada R₅ se selecciona independientemente entre (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -NH₂, y CN. En otra forma de realización, cada R₅ se selecciona independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, y CN.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, dos R₅, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo arilo (C₆-C₁₀) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R₁₀, o dos R₅, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo cicloalquilo (C₅-C₇) o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R₁₀. En otra forma de realización, dos R₅, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo arilo (C₆-C₁₀) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a tres R₁₀, o dos R₅, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo cicloalquilo (C₅-C₇) o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a tres R₁₀.

En otra forma de realización, dos R₅, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo arilo (C₆-C₁₀) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1

a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a tres R_{10} . En aún otra forma de realización, dos R_5 , cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo cicloalquilo (C5-C7) o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a tres R_{10} .

5 En otra forma de realización, dos R_5 , cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo arilo (C6-C10) opcionalmente sustituido con uno a tres R_{10} . En aún otra forma de realización, dos R_5 , cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a tres R_{10} .

10 En otra forma de realización, dos R_5 , cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo cicloalquilo (C5-C7) opcionalmente sustituido con uno a tres R_{10} . En aún otra forma de realización, dos R_5 , cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a tres R_{10} .

15 En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, R_6 es H o (C1-C3) alquilo. En otra forma de realización, R_6 es H o (C6-C10) arilo. En aún otra forma de realización, R_6 es (C1-C3) alquilo o (C6-C10) arilo. En otra forma de realización, R_6 es H, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo. En otra forma de realización, R_6 es H, metilo o etilo. En aún otra forma de realización, R_6 es H o metilo. En otra forma de realización, R_6 es H.

20 En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, R_6' es H o (C1-C3) alquilo. En otra forma de realización, R_6' es H o (C6-C10) arilo. En aún otra forma de realización, R_6' es (C1-C3) alquilo o (C6-C10) arilo. En otra forma de realización, R_6' es H, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo. En otra forma de realización, R_6' es H, metilo o etilo. En aún otra forma de realización, R_6' es H o metilo. En otra forma de realización, R_6' es H.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, cada R_7 se selecciona independientemente entre (C1-C6) alquilo, (C2-C6) alquenilo, (C2-C6) alquinilo, (C1-C6) alcoxi, (C1-C6) haloalquilo, (C1-C6) haloalcoxi, $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NR_8C(O)OR_9$, $-S(O)_pNR_8R_9$, $-S(O)_pR_{12}$, (C1-C6) hidroxialquilo, halógeno, -OH, $-O(CH_2)_{1-3}CN$, $-NH_2$, CN, $-O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$ arilo, adamantilo, $-O(CH_2)_{0-3}$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C6-C10) arilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C3-C7) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R_{11} , y el arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes respectiva e independientemente seleccionados entre halógeno, (C1-C6) alquilo, (C1-C6) haloalquilo, y (C1-C6) alcoxi. En otra forma de realización, cada R_7 se selecciona independientemente entre (C1-C6) alquilo, (C2-C6) alquenilo, (C2-C6) alquinilo, (C1-C6) alcoxi, (C1-C6) haloalquilo, (C1-C6) haloalcoxi, $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$,

25

30

-C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NR₈C(O)OR₉, -S(O)_pNR₈R₉, -S(O)_pR₁₂, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -O(CH₂)₁₋₃CN, -NH₂, CN, -O(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀) arilo, -O(CH₂)₀₋₃-heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₇) cicloalquilo, y

5 heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R₁₁, y el arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes respectiva e independientemente seleccionados entre halógeno, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, y (C₁-C₆) alcoxi.

En otra forma de realización, cada R₇ se selecciona independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, -C(O)R₈, -(CH₂)₀₋₃C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NR₈C(O)OR₉, -S(O)_pNR₈R₉, -S(O)_pR₁₂, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -O(CH₂)₁₋₃CN, -NH₂, CN, -O(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀) arilo, -O(CH₂)₀₋₃-heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₇) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7

15 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro R₁₁, y el arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes respectiva e independientemente seleccionados entre halógeno, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, y (C₁-C₆) alcoxi.

En otra forma de realización, cada R₇ se selecciona independientemente entre -(CH₂)₀₋₃C(O)OR₈, -NR₈C(O)OR₉, -S(O)_pNR₈R₉, -S(O)_pR₁₂, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -O(CH₂)₁₋₃CN, -NH₂, CN, -O(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀) arilo, -O(CH₂)₀₋₃-heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el arilo y heteroarilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes respectiva e independientemente seleccionados entre halógeno, (C₁-C₆)

25 alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, y (C₁-C₆) alcoxi.

En otra forma de realización, cada R₇ se selecciona independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -NH₂, CN, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₇) cicloalquilo, y

30 heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, cada R₇ se selecciona independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -NH₂, y CN.

En otra forma de realización, cada R₇ se selecciona independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -NH₂, y CN. En aún otra forma de realización, cada R₇ se selecciona independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi. En otra forma de realización, cada R₇ se selecciona independientemente entre -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -NH₂, y CN. En otra forma de realización, cada R₇ se selecciona independientemente entre (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₇) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En otra forma de realización, cada R₇ se selecciona independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -NH₂, CN, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₇) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En aún otra forma de realización, cada R₇ se selecciona independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, halógeno, -OH, CN, y (C₆-C₁₀) arilo.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, dos R₇, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo arilo (C₆-C₁₀) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₀. En otra forma de realización, dos R₇, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido con uno o más R₁₀. En otra forma de realización, dos R₇, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₀. En otra forma de realización, dos R₇ junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo cicloalquilo (C₅-C₇) opcionalmente sustituido con uno o más R₁₀. En otra forma de realización, dos R₇ junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₀.

En otra forma de realización, dos R₇, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo arilo (C₆-C₁₀) o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R₁₀, o dos R₇, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo cicloalquilo (C₅-C₇) o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R₁₀.

En otra forma de realización, dos R₇, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo cicloalquilo (C₅-C₇) o un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R₁₀. En otra forma de realización, dos R₇, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo cicloalquilo (C₅-C₇) opcionalmente sustituido con uno a cuatro R₁₀. En otra forma de realización, dos R₇, cuando están en los átomos adyacentes, junto con los átomos a los cuales están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R₁₀.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, R₈ es H o (C₁-C₃) alquilo. En otra forma de realización, R₈ es H, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo. En otra forma de realización, R₈ es H, metilo o etilo. En aún otra forma de realización, R₈ es H o metilo. En otra forma de realización, R₈ es H

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, R₉ es H o (C₁-C₃) alquilo. En otra forma de realización, R₉ es H, metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo. En otra forma de realización, R₉ es H, metilo o etilo. En aún otra forma de realización, R₉ es H o metilo. En otra forma de realización, R₉ es H.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, cada R₁₀ se selecciona independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, y halógeno. En otra forma de realización, cada R₁₀ se selecciona independientemente entre -OH, -NH₂, y CN. En aún otra forma de realización, cada R₁₀ se selecciona independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, y halógeno. En otra forma de realización, cada R₁₀ se selecciona independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, y halógeno. En aún otra forma de realización, cada R₁₀ se selecciona independientemente entre (C₁-C₆) alquilo y halógeno.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, dos R₁₀ juntos con el átomo de carbono al cual están unidos forman un =(O).

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, cada R₁₁ se selecciona independientemente entre CN, (C₁-C₆) alcoxi, (C₆-C₁₀) arilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el arilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes respectiva e independientemente seleccionados entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -NH₂, y CN. En otra forma de realización, cada R₁₁ se selecciona independientemente entre CN, (C₁-C₆) alcoxi, (C₆-C₁₀) arilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el arilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes respectiva e independientemente seleccionados entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -NH₂, y CN. En aún otra forma de realización, cada R₁₁ se selecciona independientemente entre CN, (C₁-C₆) alcoxi, y (C₆-C₁₀) arilo, en donde el arilo está opcionalmente

sustituido con uno a tres sustituyentes respectiva e independientemente seleccionados entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -NH₂, y CN.

En otra forma de realización, cada R₁₁ se selecciona independientemente entre CN, (C₁-C₆) alcoxi, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes respectiva e independientemente seleccionados entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -NH₂, y CN. En otra forma de realización, cada R₁₁ se selecciona independientemente entre CN y (C₁-C₆) alcoxi. En aún otra forma de realización, cada R₁₁ se selecciona independientemente entre (C₆-C₁₀) arilo y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el arilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes respectiva e independientemente seleccionados entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, halógeno, -OH, -NH₂, y CN.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, R₁₂ es (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₆-C₁₀) arilo, o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, R₁₂ es (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, fenilo, o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S. En otra forma de realización, R₁₂ es (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) haloalquilo, fenilo, o heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, p es 0 o 1. En otra forma de realización, p es 1 o 2. En aún otra forma de realización, p es 0 o 2. En otra forma de realización, p es 0. En aún otra forma de realización, p es 1. En otra forma de realización, p es 2.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, n es 0 o 1. En otra forma de realización, n es 1 o 2. En aún otra forma de realización, n es 0 o 2. En otra forma de realización, n es 0. En aún otra forma de realización, n es 1. En otra forma de realización, n es 2.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, $n + n1 \leq 3$.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, n1 es 1. En otra forma de realización, n1 es 2.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, n es 0 y n1 es 1. En otra forma de realización, n es 1 y n1 es 2. En otra forma de realización, n es 2 y n1 es 1. En otra forma de realización, n es 1 y n1 es 1.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, q es 0, 1, 2, o 3. En otra forma de realización, q es 1, 2, 3, o 4. En aún otra forma de realización, q es 0, 1, o 2. En otra forma de realización, q es 1, 2, o 3. En aún otra forma de realización, q es 2, 3, o 4. En otra forma de realización, q es 0 o 1. En aún otra forma de realización, q es 1 o 2. En otra forma de realización, q es 2 o 3. En aún otra forma de realización, q es 3 o 4. En

otra forma de realización, q es 0. En aún otra forma de realización, q es 1. En otra forma de realización, q es 2. En aún otra forma de realización, q es 3. En otra forma de realización, q es 4.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH y n es 1. En otra forma de realización, X_1 es CH, n es 1, y q es 0.

5 En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 1, y q es 0 o 1. En otra forma de realización, X_1 es CH, n es 1, q es 0 o 1, y R_1 es (C_1 - C_6) alquilo. En otra forma de realización, X_1 es CH, n es 1, q es 0 o 1, R_1 es (C_1 - C_6) alquilo, y R_2 es (C_1 - C_6) alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_4 . En otra forma de realización, X_1 es CH, n es 1, q es 0 o 1, R_1 es (C_1 - C_6) alquilo, y R_2 es (C_1 - C_6) alquilo sustituido con uno a tres R_4 .

10 En otra forma de realización, X_1 es CH, n es 1, q es 0, y R_2 es (C_1 - C_6) alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_4 . En otra forma de realización, X_1 es CH, n es 1, q es 0, y R_2 es (C_1 - C_6) alquilo sustituido con uno a tres R_4 .

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 1, q es 0 o 1, R_1 es (C_1 - C_6) alquilo, R_2 es (C_1 - C_6) alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona
15 independientemente entre -C(O)OR₆, (C_6 - C_{10}) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_3 - C_8) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_7 .

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 1, q es 0 o 1, R_1 es (C_1 - C_6) alquilo, R_2 es (C_1 - C_6) alquilo sustituido con uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre -
20 C(O)OR₆, (C_6 - C_{10}) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_3 - C_8) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_7 .

25 En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 1, q es 0 o 1, R_1 es (C_1 - C_6) alquilo, R_2 es (C_1 - C_6) alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre (C_6 - C_{10}) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_3 - C_8) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y
30 heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_7 .

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 1, q es 0 o 1, R_1 es (C_1 - C_6) alquilo, R_2 es (C_1 - C_6) alquilo sustituido con uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre (C_6 - C_{10}) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_3 - C_8) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre

O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₇.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X₁ es CH, n es 1, q es 0, y R₂ es (C₆-C₁₀) arilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₅. En aún otra forma de realización, X₁ es CH, n es 1, q es 0, y R₂ es (C₆-C₁₀) arilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X₁ es CH, n es 1, q es 0, y R₂ es (C₆-C₁₀) arilo opcionalmente sustituido con uno a tres R₅. En otra forma de realización, X₁ es CH, n es 1, q es 0, y R₂ es heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a tres R₅. En aún otra forma de realización, X₁ es CH, n es 1, q es 0, y R₂ es (C₃-C₈) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R₅. En otra forma de realización, X₁ es CH, n es 1, q es 0, y R₂ es heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a tres R₅.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X₁ es CH, n es 1, q es 0 o 1, R₁ es (C₁-C₆) alquilo, y R₂ es (C₆-C₁₀) arilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₅. En aún otra forma de realización, X₁ es CH, n es 1, q es 0 o 1, R₁ es (C₁-C₆) alquilo, y R₂ es (C₆-C₁₀) arilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X₁ es CH, n es 1, q es 0 o 1, R₁ es (C₁-C₆) alquilo, y R₂ es (C₆-C₁₀) arilo opcionalmente sustituido con uno a tres R₅. En otra forma de realización, X₁ es CH, n es 1, q es 0, y R₂ es heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a tres R₅. En aún otra forma de realización, X₁ es CH, n es 1, q es 0 o 1, R₁ es (C₁-C₆) alquilo, y R₂ es (C₃-C₈) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R₅. En otra forma de realización, X₁ es CH, n es 1, q es 0 o 1, R₁ es (C₁-C₆) alquilo, y R₂ es heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a tres R₅.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X₁ es CH, n es 1, q es 0, y R₂ es (C₁-C₆) alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R₄. En otra forma de realización X₁ es CH, n es 1, q es 0, y R₂ es (C₁-C₆) alquilo sustituido con uno a tres R₄.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X₁ es CH, n es 1, q es 0, R₂ es (C₁-C₆) alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R₄, y cada R₄ se selecciona independientemente entre -C(O)OR₆, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S,

(C₃-C₈) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₇.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X₁ es CH, n es 1, q es 0, R₂ es (C₁-C₆)
 5 alquilo sustituido con uno a tres R₄, y cada R₄ se selecciona independientemente entre -C(O)OR₆, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₇.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X₁ es CH, n es 1, q es 0, R₂ es (C₁-C₆)
 10 alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R₄, y cada R₄ se selecciona independientemente entre halógeno, -OH, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente
 15 sustituidos con uno a tres R₇.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X₁ es CH, n es 1, q es 0, R₂ es (C₁-C₆)
 alquilo sustituido con uno a tres R₄, y cada R₄ se selecciona independientemente entre halógeno, -OH, (C₆-C₁₀)
 arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈)
 cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N,
 20 y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₇.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X₁ es CH, n es 1, n₁ es 1, q es 0, R₂ es (C₁-
 C₆) alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R₄, y cada R₄ se selecciona independientemente entre halógeno,
 -OH, (C₆-C₁₀) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N,
 25 y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₇.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X₁ es CH, n es 1, n₁ es 1, q es 0, R₂ es (C₁-
 C₆) alquilo sustituido con uno a tres R₄, y cada R₄ se selecciona independientemente entre halógeno, -OH, (C₆-C₁₀)
 30 arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₇.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 1, q es 0, R_2 es (C_1 - C_6) alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre (C_6 - C_{10}) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_3 - C_8) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_7 .

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 1, q es 0, R_2 es (C_1 - C_6) alquilo sustituido con uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre (C_6 - C_{10}) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_3 - C_8) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_7 .

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 1, q es 0, R_2 es (C_1 - C_6) alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre halógeno, -OH, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_3 - C_8) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_7 .

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 1, q es 0, R_2 es (C_1 - C_6) alquilo sustituido con uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre halógeno, -OH, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_3 - C_8) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_7 .

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 1, n_1 es 1, q es 0, R_2 es (C_1 - C_6) alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre halógeno, -OH, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_3 - C_8) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_7 .

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 1, n_1 es 1, q es 0, R_2 es (C_1 - C_6) alquilo sustituido con uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre halógeno, -OH, fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_3 - C_8) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N,

y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₇.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X₁ es CH, n es 1, q es 0, R₂ es (C₁-C₆) alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R₄, y cada R₄ se selecciona independientemente entre fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₇.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X₁ es CH, n es 1, q es 0, R₂ es (C₁-C₆) alquilo sustituido con uno a tres R₄, y cada R₄ se selecciona independientemente entre fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₇.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X₁ es CH, n es 1, n₁ es 1, q es 0, R₂ es (C₁-C₆) alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R₄, y cada R₄ se selecciona independientemente entre fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₇.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X₁ es CH, n es 1, n₁ es 1, q es 0, R₂ es (C₁-C₆) alquilo sustituido con uno a tres R₄, y cada R₄ se selecciona independientemente entre fenilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₇.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X₁ es CH, n es 1, q es 0, R₂ es (C₁-C₆) alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R₄, y cada R₄ se selecciona independientemente entre fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₇.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X₁ es CH, n es 1, q es 0, R₂ es (C₁-C₆) alquilo sustituido con uno a tres R₄, y cada R₄ se selecciona independientemente entre fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C₃-C₈) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R₇.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 1, n_1 es 1, q es 0, R_2 es (C_1 - C_6) alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_7 .

5 En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 1, n_1 es 1, q es 0, R_2 es (C_1 - C_6) alquilo sustituido con uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre fenilo y heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_3 - C_8) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_7 .

10 En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 1, q es 0, R_2 es (C_1 - C_6) alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_4 , y cada R_4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 .

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 1, q es 0, R_2 es (C_1 - C_6) alquilo sustituido con uno a tres R_4 , y cada R_4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 .

15 En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 1, n_1 es 1, q es 0, R_2 es (C_1 - C_6) alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_4 , y cada R_4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 .

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 1, n_1 es 1, q es 0, R_2 es (C_1 - C_6) alquilo sustituido con uno a tres R_4 , y cada R_4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_7 .

20 En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH y n es 2. En otra forma de realización, X_1 es CH, n es 2, y q es 0. En aún otra forma de realización, X_1 es CH, n es 2, y q es 0 o 1. En otra forma de realización, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1, y R_1 es (C_1 - C_6) alquilo.

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1, R_1 es (C_1 - C_6) alquilo, y R_2 es (C_1 - C_6) alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_4 . En otra forma de realización, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1, R_1 es (C_1 - C_6) alquilo, y R_2 es (C_1 - C_6) alquilo sustituido con uno a tres R_4 .

25 En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 2, q es 0, y R_2 es (C_1 - C_6) alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_4 . En otra forma de realización, X_1 es CH, n es 2, q es 0, y R_2 es (C_1 - C_6) alquilo sustituido con uno a tres R_4 .

30 En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1, R_1 es (C_1 - C_6) alquilo, R_2 es (C_1 - C_6) alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre $-C(O)OR_6$, (C_6 - C_{10}) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_3 - C_8) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_7 .

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1, R_1 es (C_1 - C_6) alquilo, R_2 es (C_1 - C_6) alquilo sustituido con uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre -C(O)OR₆, (C_6 - C_{10}) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_3 - C_8) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_7 .

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1, R_1 es (C_1 - C_6) alquilo, R_2 es (C_1 - C_6) alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre (C_6 - C_{10}) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_3 - C_8) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_7 .

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1, R_1 es (C_1 - C_6) alquilo, R_2 es (C_1 - C_6) alquilo sustituido con uno a tres R_4 , y cada R_4 se selecciona independientemente entre (C_6 - C_{10}) arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, (C_3 - C_8) cicloalquilo, y heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_7 .

En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 2, q es 0, y R_2 es (C_6 - C_{10}) arilo, (C_3 - C_8) cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres R_5 . En aún otra forma de realización, X_1 es CH, n es 2, q es 0, y R_2 es (C_6 - C_{10}) arilo, (C_3 - C_8) cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

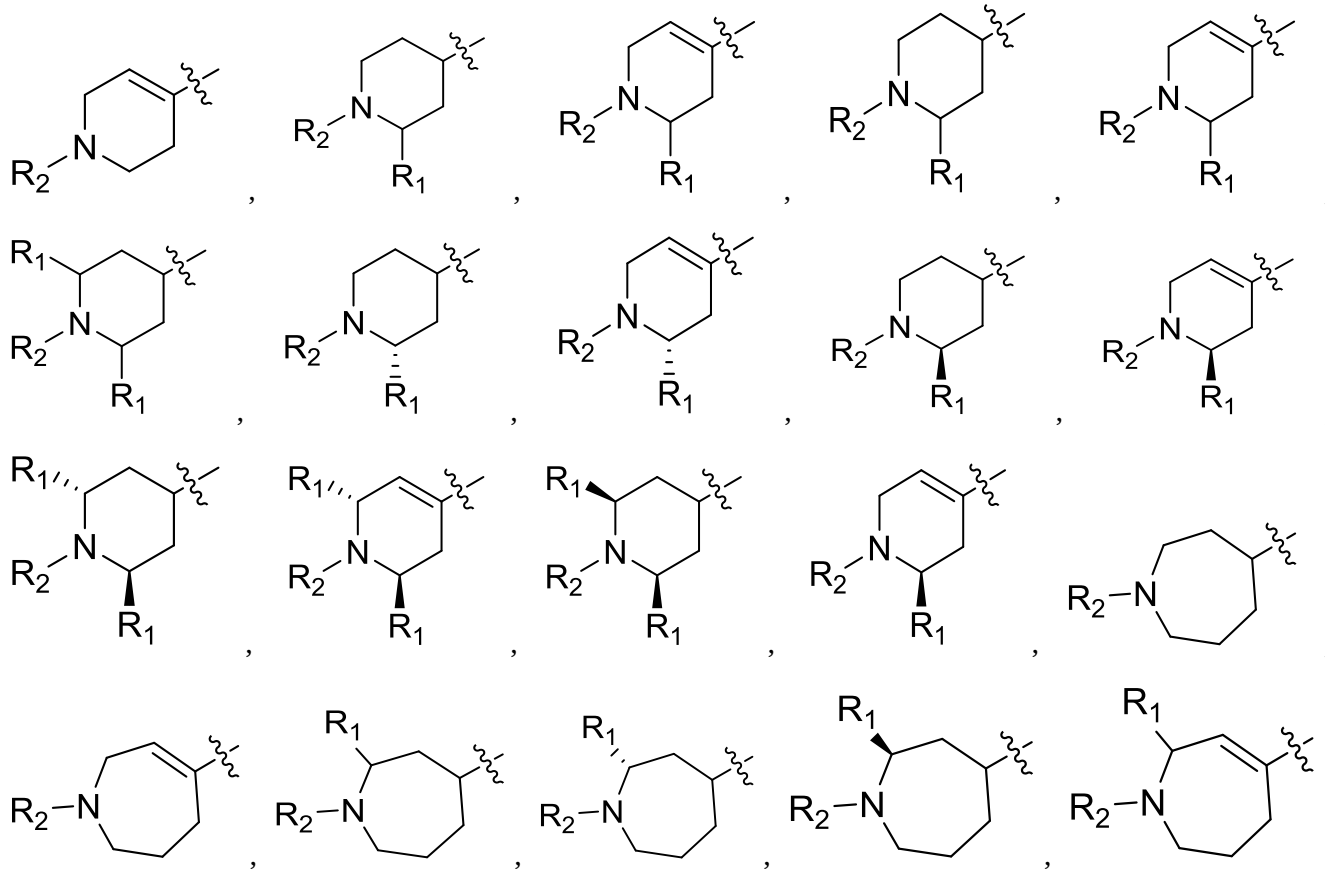
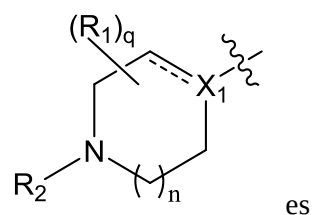
En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 2, q es 0, y R_2 es (C_6 - C_{10}) arilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_5 . En otra forma de realización, X_1 es CH, n es 2, q es 0, y R_2 es heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a tres R_5 . En aún otra forma de realización, X_1 es CH, n es 2, q es 0, y R_2 es (C_3 - C_8) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_5 . En otra forma de realización, X_1 es CH, n es 2, q es 0, y R_2 es heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a tres R_5 .

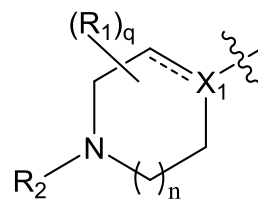
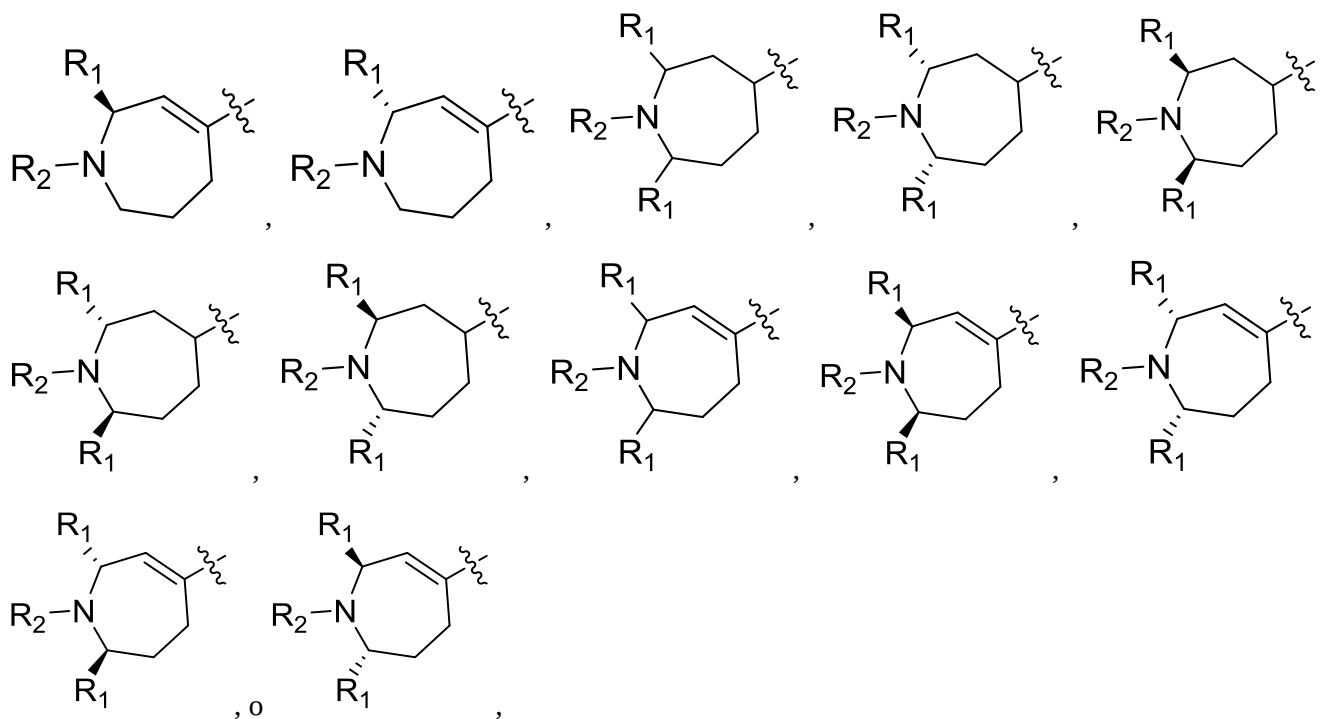
En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1, R_1 es (C_1 - C_6) alquilo, y R_2 es (C_6 - C_{10}) arilo, (C_3 - C_8) cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, en donde el arilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo están

opcionalmente sustituidos con uno a tres R_5 . En aún otra forma de realización, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1, R_1 es (C_1 - C_6) alquilo, y R_2 es (C_6 - C_{10}) arilo, (C_3 - C_8) cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S.

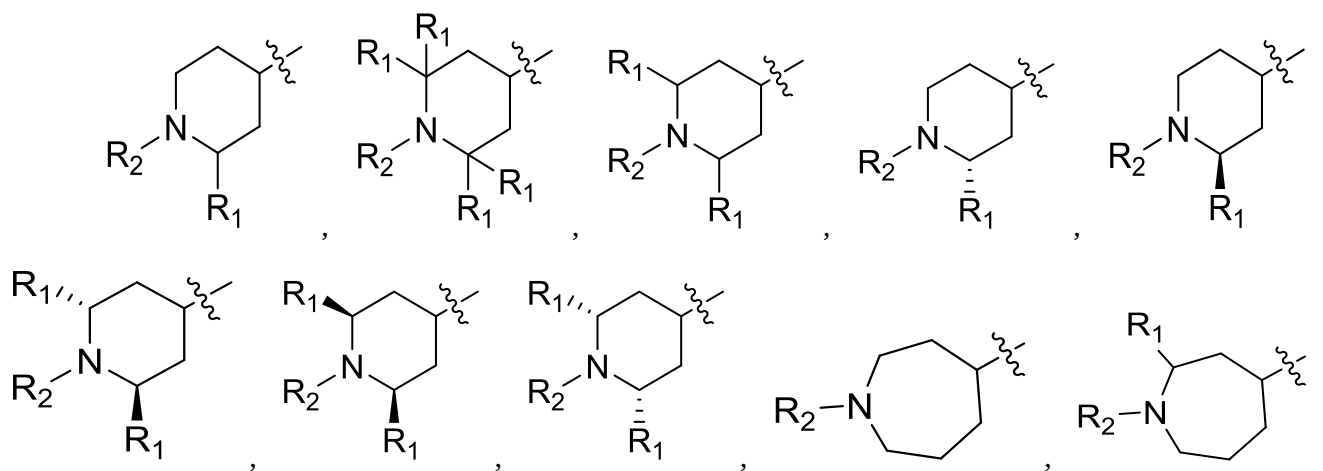
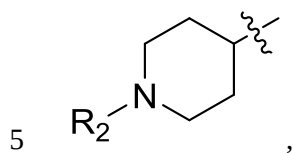
En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1, R_1 es (C_1 - C_6) alquilo, y R_2 es (C_6 - C_{10}) arilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_5 . En otra forma de realización, X_1 es CH, n es 2, q es 0, y R_2 es heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a tres R_5 . En aún otra forma de realización, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1, R_1 es (C_1 - C_6) alquilo, y R_2 es (C_3 - C_8) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R_5 . En otra forma de realización, X_1 es CH, n es 2, q es 0 o 1, R_1 es (C_1 - C_6) alquilo, y R_2 es heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N, y S, opcionalmente sustituidos con uno a tres R_5 .

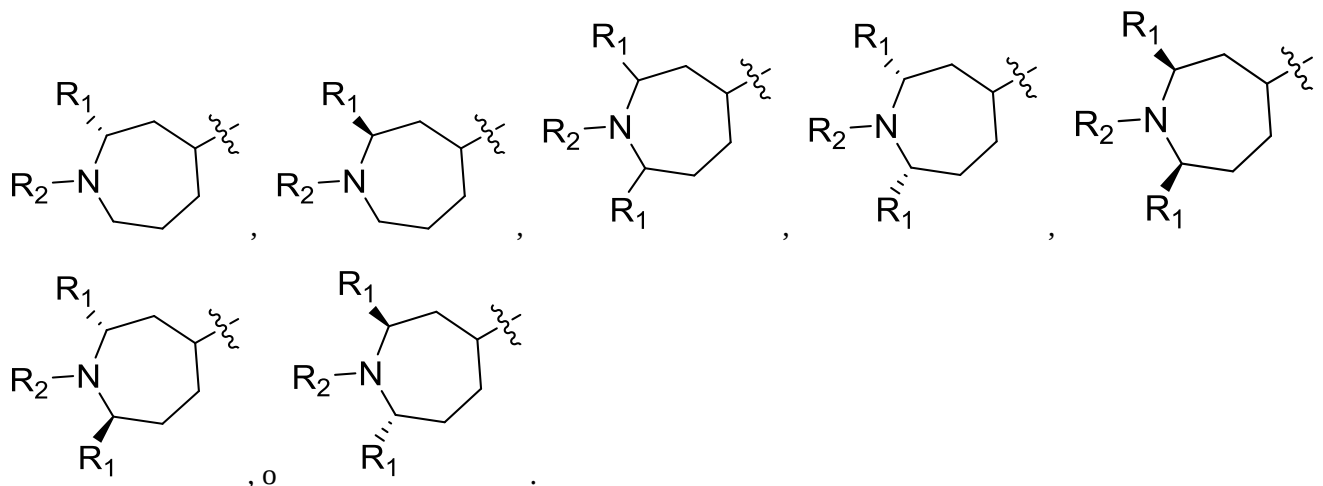
En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes,



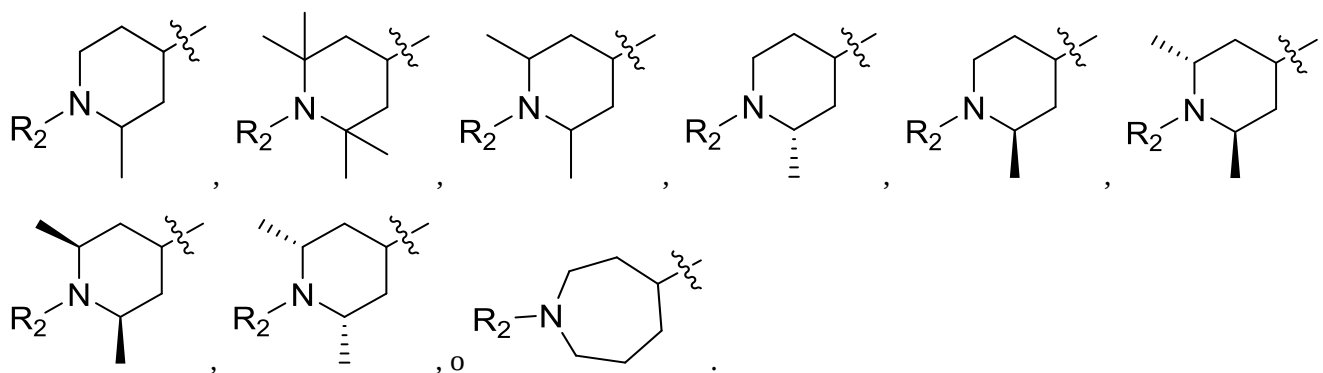
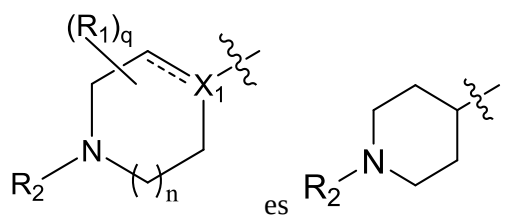


es





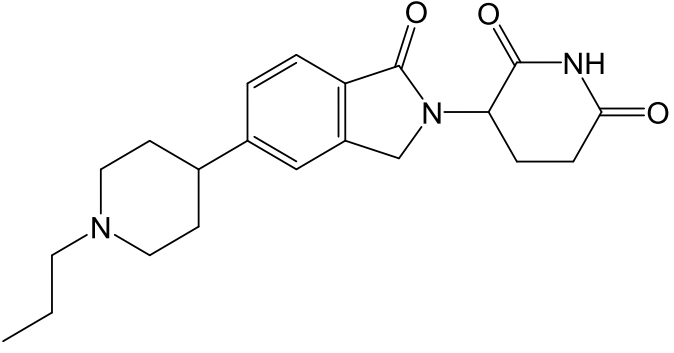
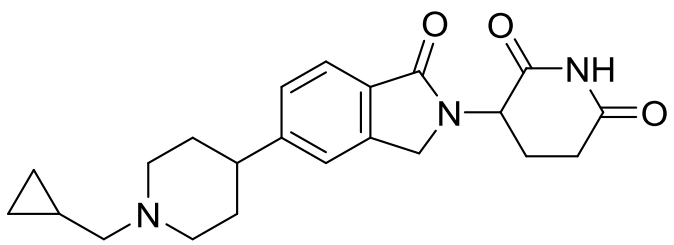
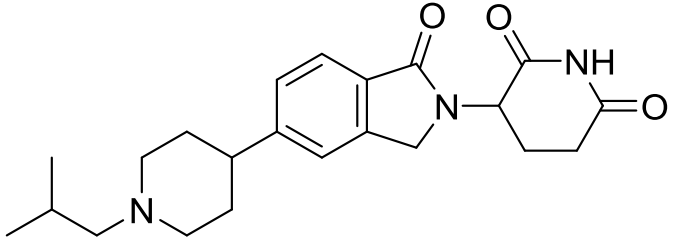
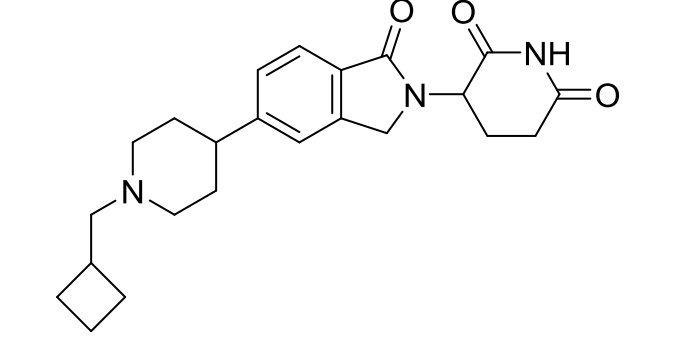
En algunas formas de realización de las fórmulas precedentes,

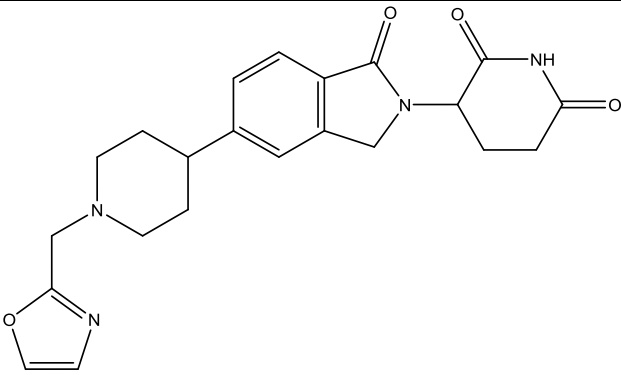
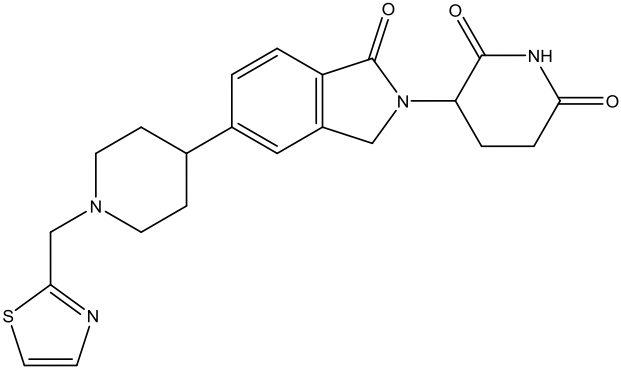
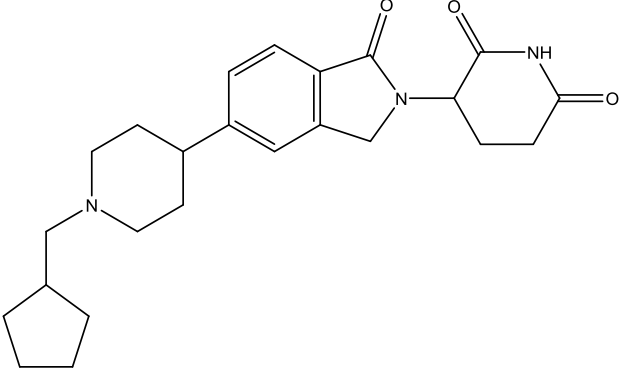


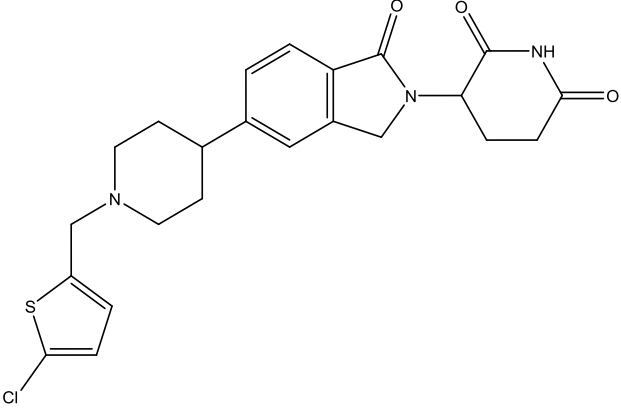
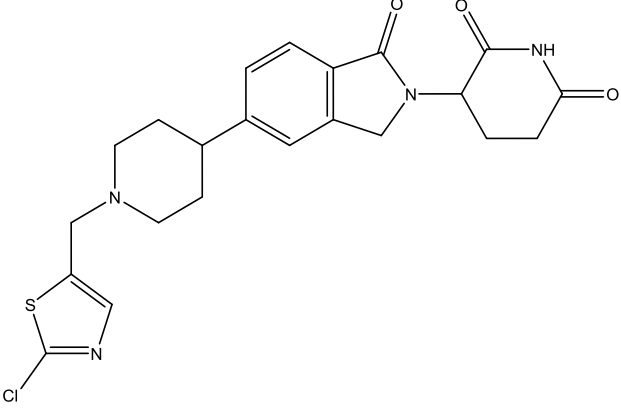
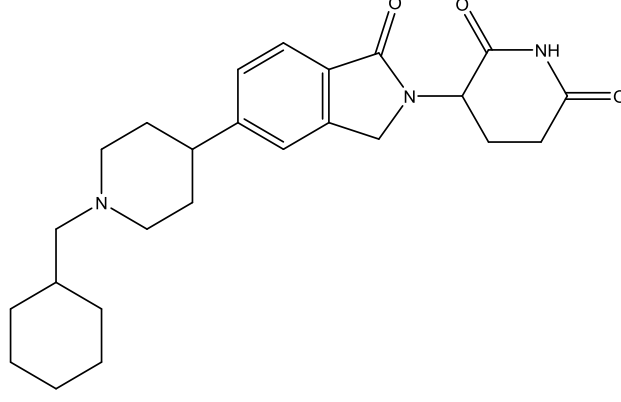
5

Los ejemplos no limitativos de compuestos de la invención incluyen:

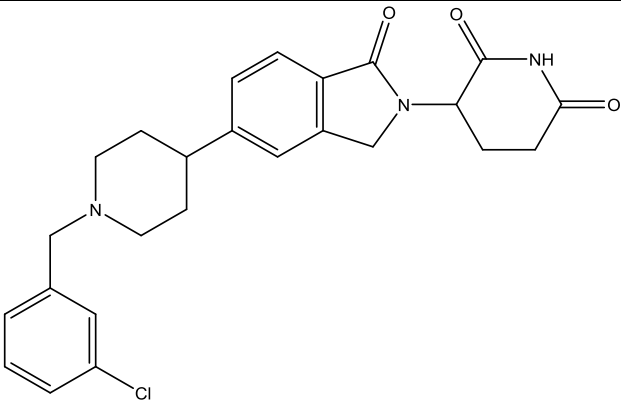
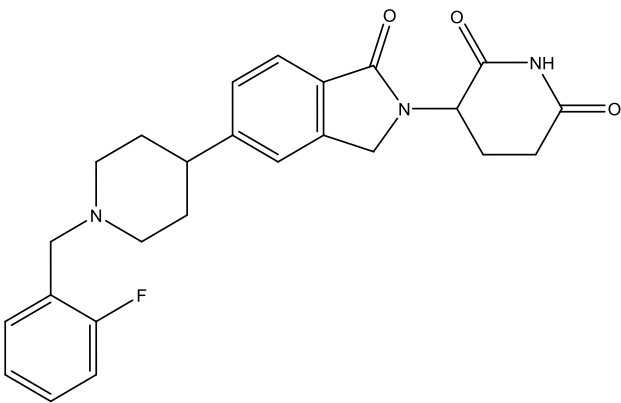
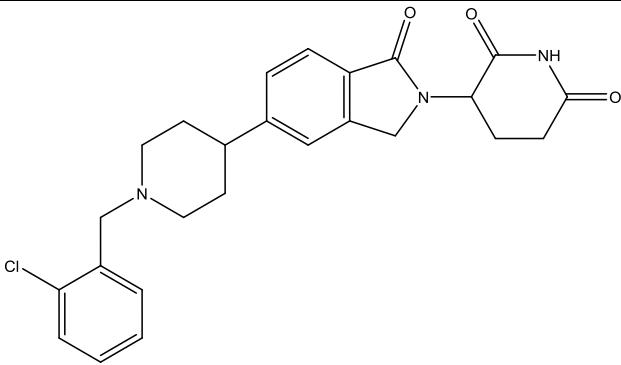
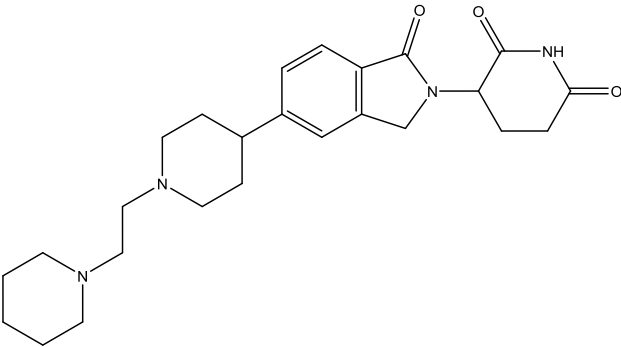
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-1		3-(5-(1-etilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

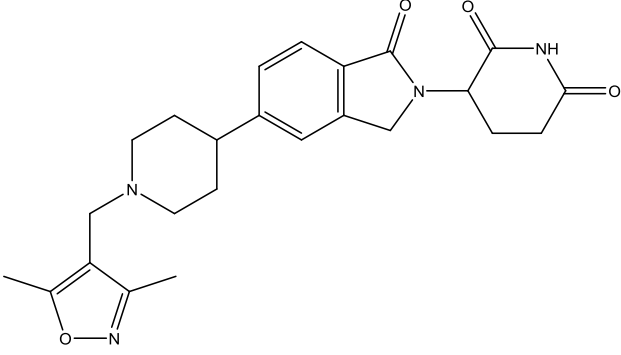
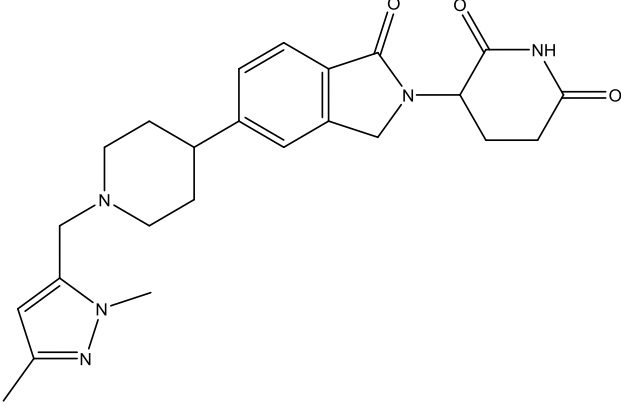
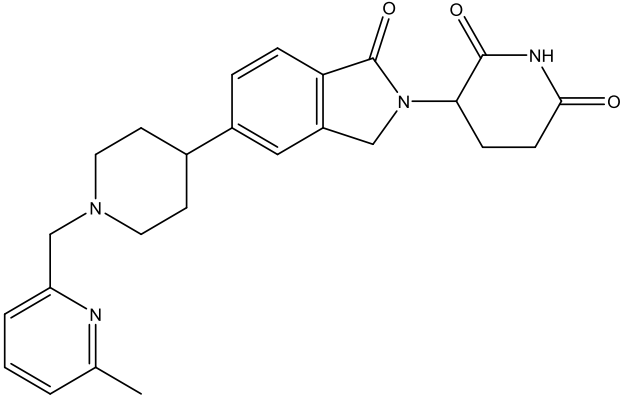
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-2		3-(1-oxo-5-(1-propilpiperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-3		3-(5-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-4		3-(5-(1-isobutilpiperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-5		3-(5-(1-(ciclobutilmetil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

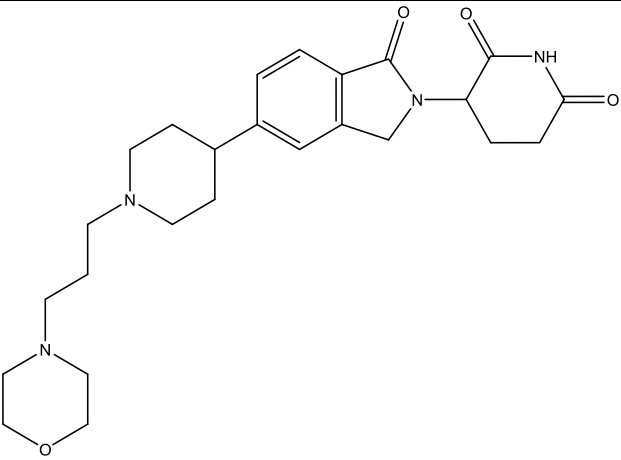
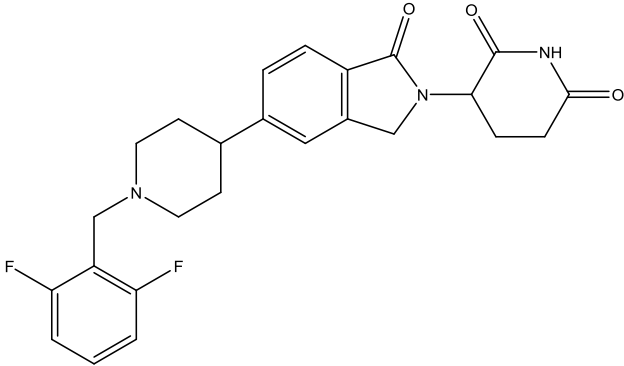
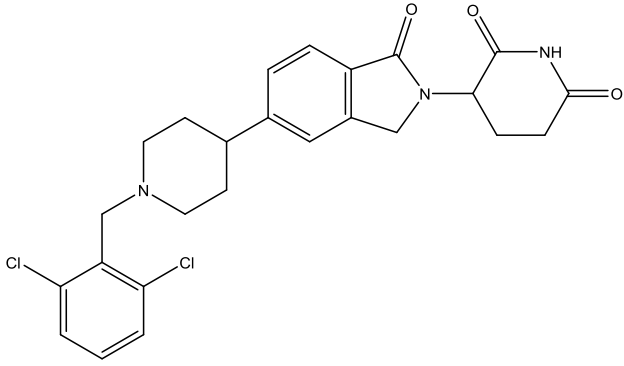
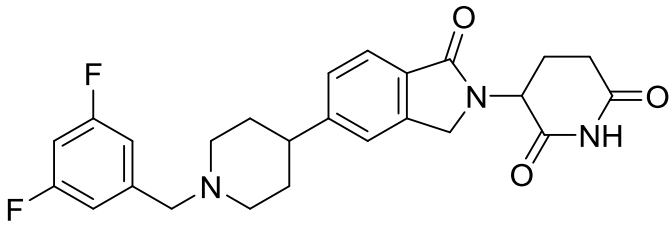
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-6		3-(5-(1-(oxazol-2-ylmethyl)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-7		3-(1-oxo-5-(1-(thiazol-2-ylmethyl)piperidin-4-yl)isindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-8		3-(5-(1-(ciclopentilmetil)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-9		3-(5-(1-((5-clorotiofen-2-yl)metil)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona

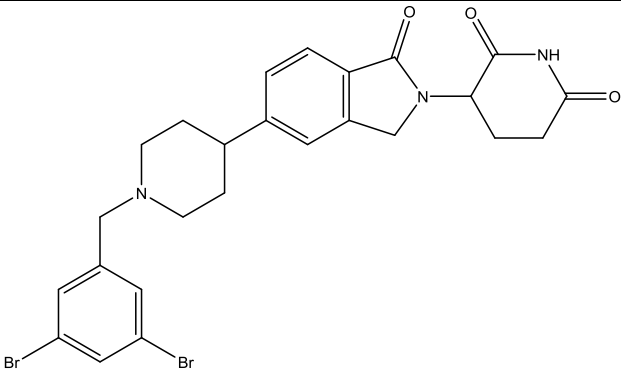
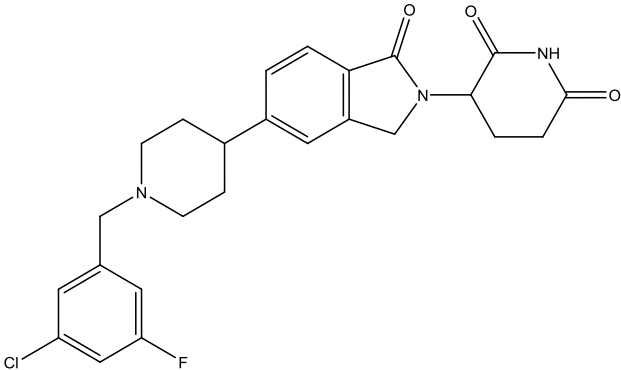
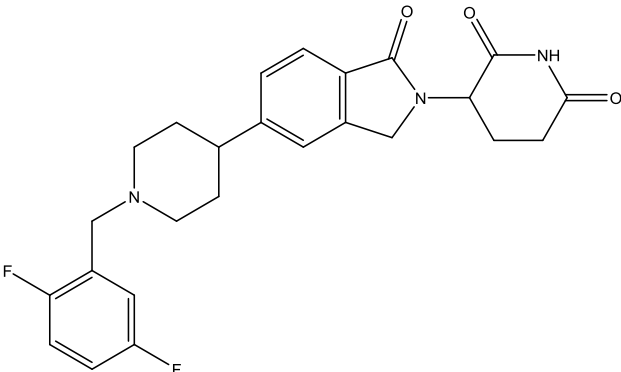
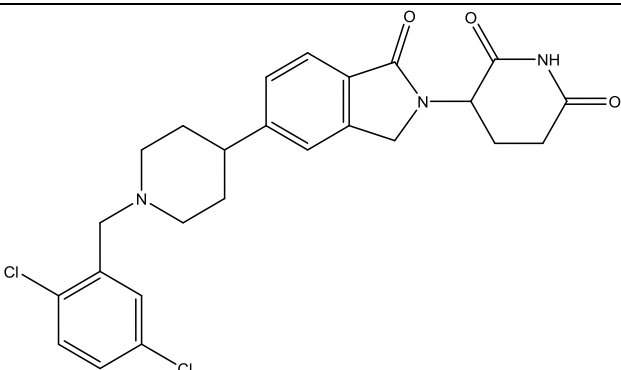
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
		
I-10		3-(5-(1-((2-clorotiazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-11		3-(5-(1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

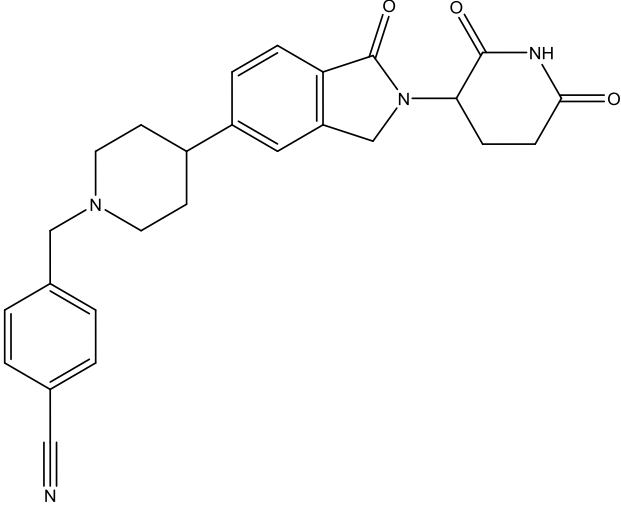
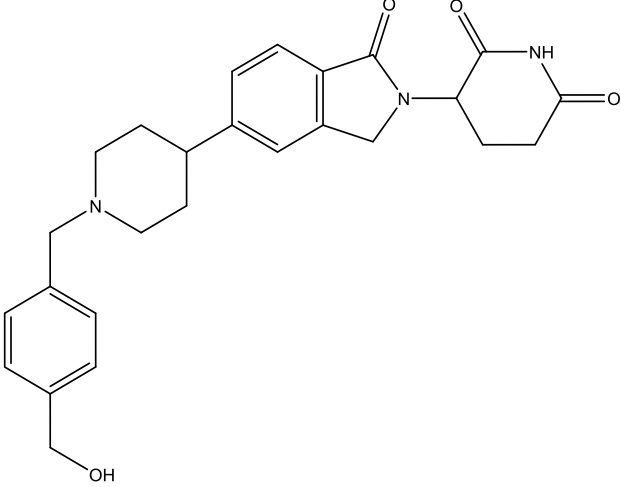
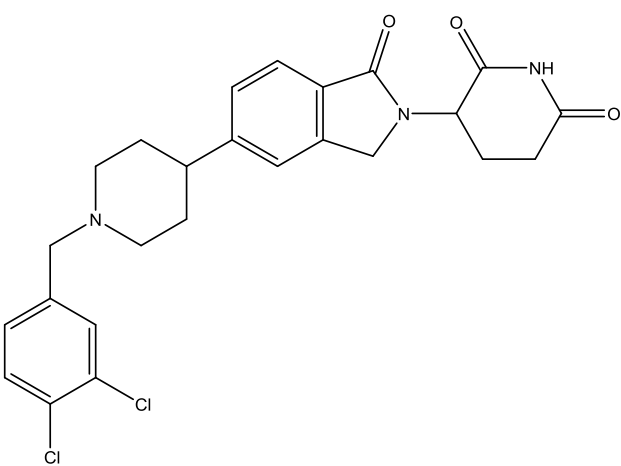
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-12		3-(1-oxo-5-(1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-13		3-(1-oxo-5-(1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-14		3-(1-oxo-5-(1-fenetilpiperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-15		3-(5-(1-(3-fluorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

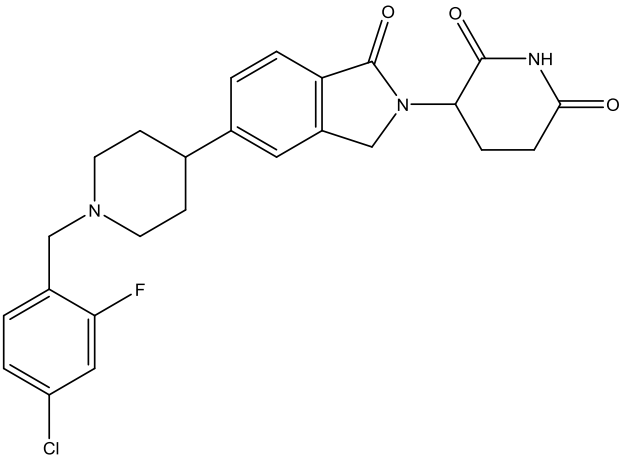
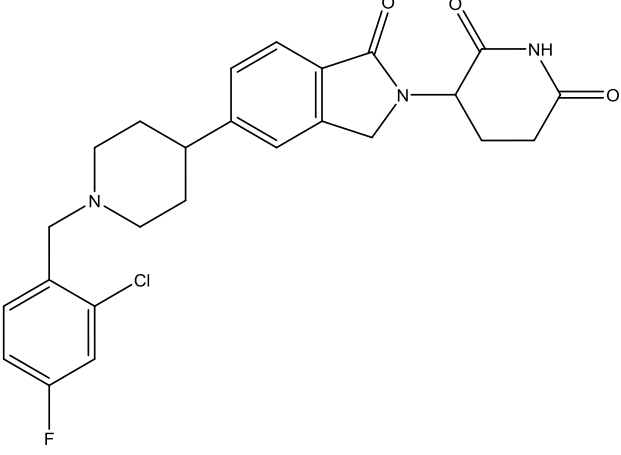
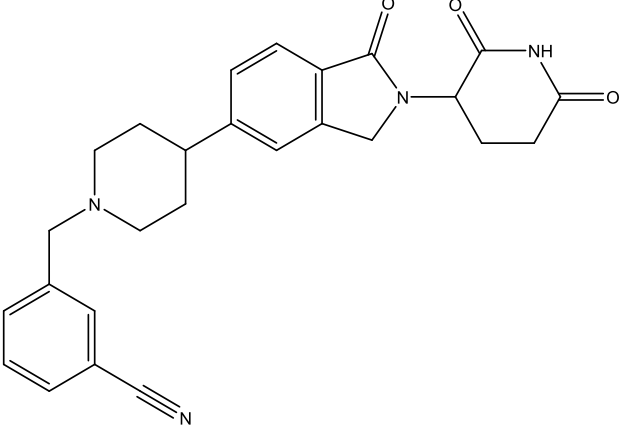
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-16		3-(5-(1-(3-clorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-17		3-(5-(1-(2-fluorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-18		3-(5-(1-(2-clorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-19		3-(1-oxo-5-(1-(2-(piperidin-1-il)etil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

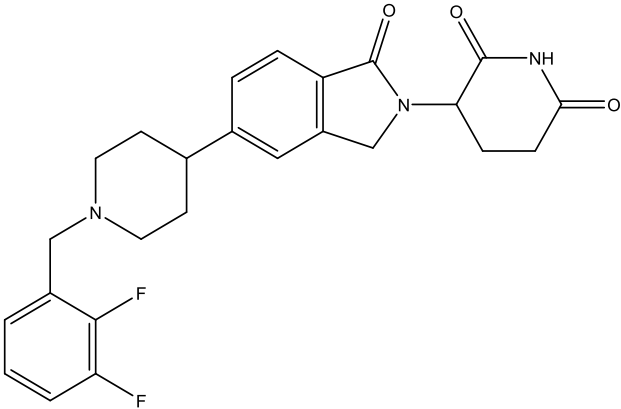
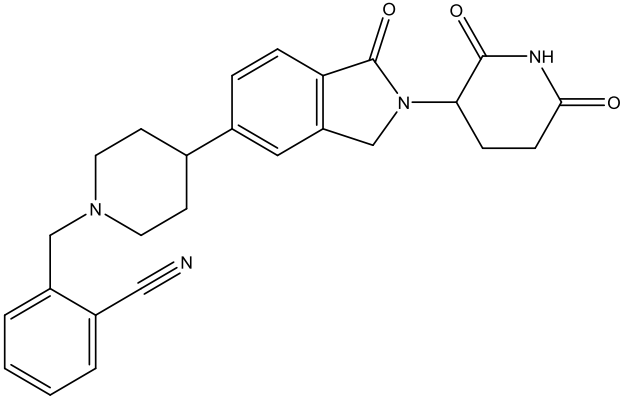
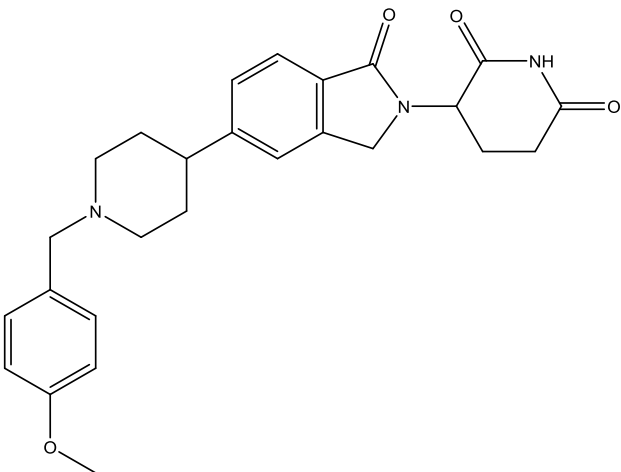
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-20		3-(5-(1-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-21		3-(5-(1-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-22		3-(5-(1-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

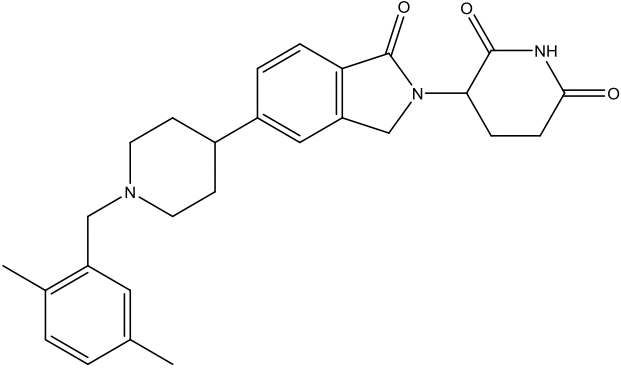
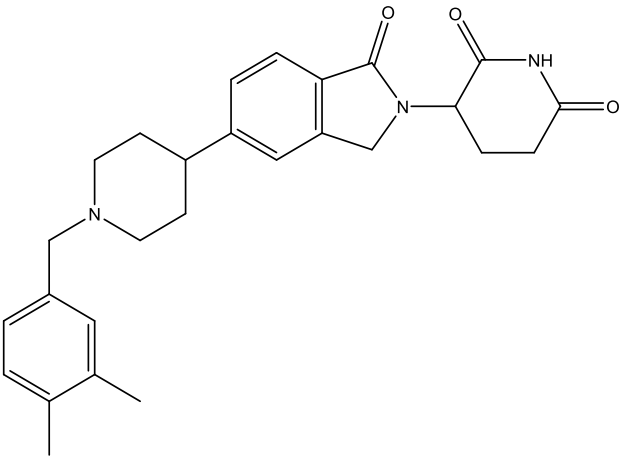
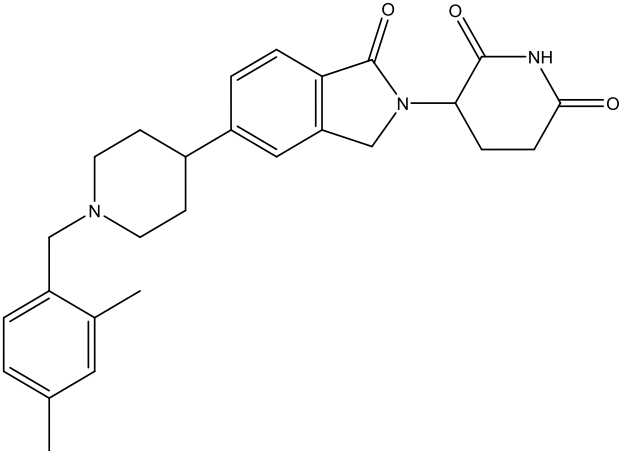
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-23		3-(5-(1-(3-morfolinopropil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-24		3-(5-(1-(2,6-difluorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-25		3-(5-(1-(2,6-diclorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-26		3-(5-(1-(3,5-difluorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

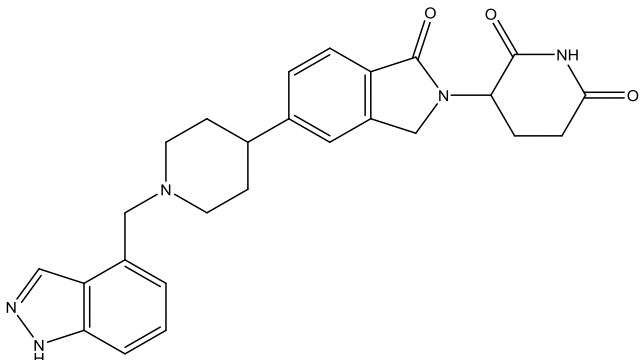
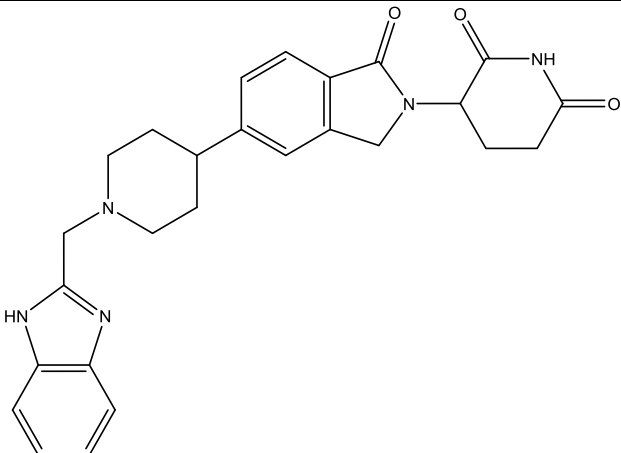
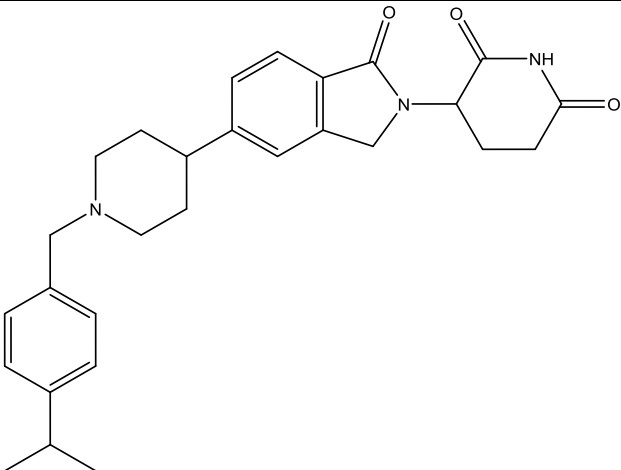
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-27		3-(5-(1-(3,5-dibromobenzyl)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-28		3-(5-(1-(3-cloro-5-fluorobenzyl)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-29		3-(5-(1-(2,5-difluorobenzyl)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-30		3-(5-(1-(2,5-diclorobenzyl)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona

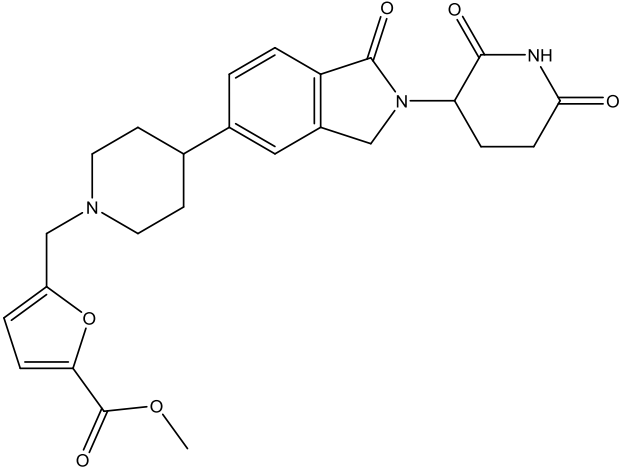
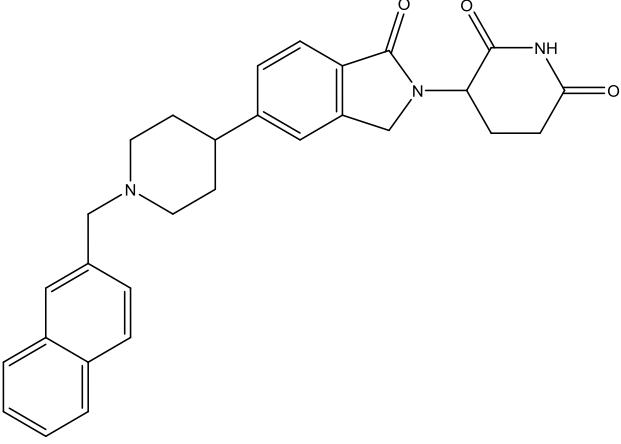
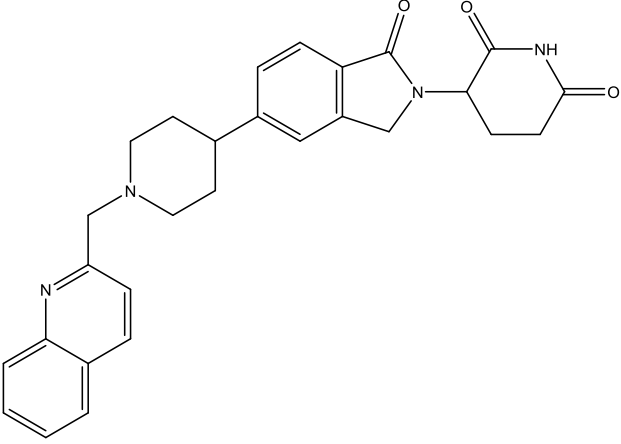
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-31		4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo (o 3-(5-(1-(4-nitrilobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona)
I-32		3-(5-(1-(4-(hidroximetil)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-33		3-(5-(1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

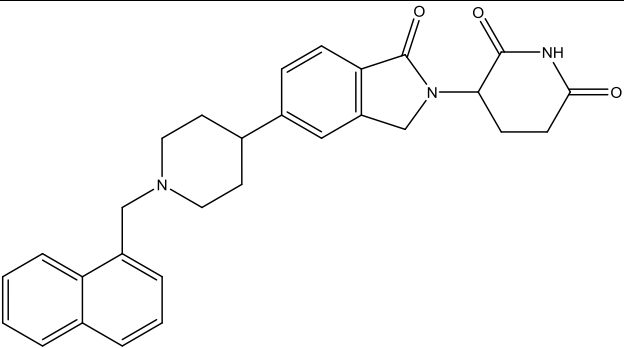
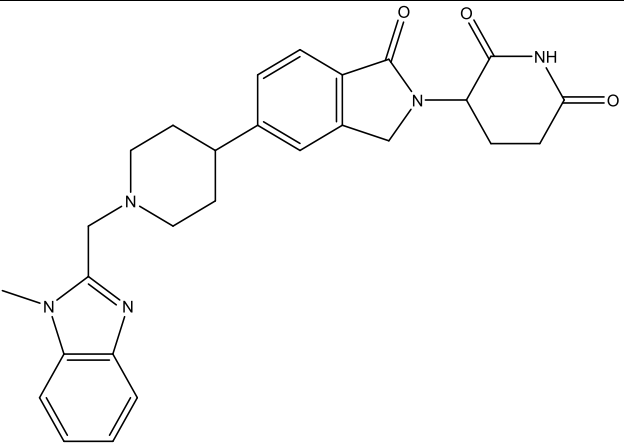
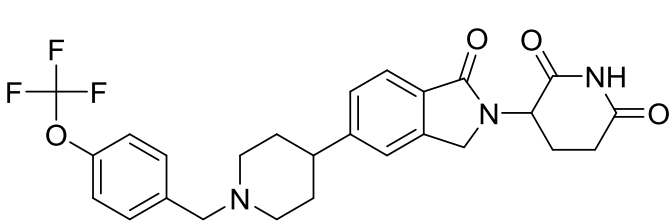
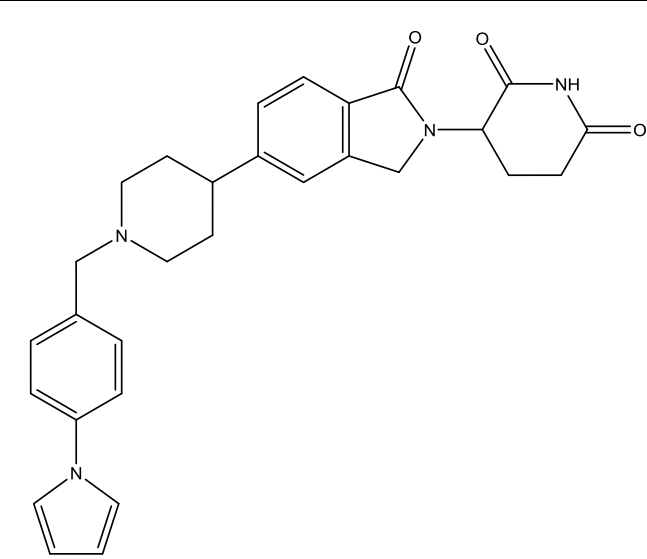
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-34		3-(5-(1-(4-cloro-2-fluorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-35		3-(5-(1-(2-cloro-4-fluorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-36		3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-37		3-(5-(1-(2,3-difluorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-38		2-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo
I-39		3-(5-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-40		3-(5-(1-(2,5-dimetilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-41		3-(5-(1-(3,4-dimetilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-42		3-(5-(1-(2,4-dimetilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

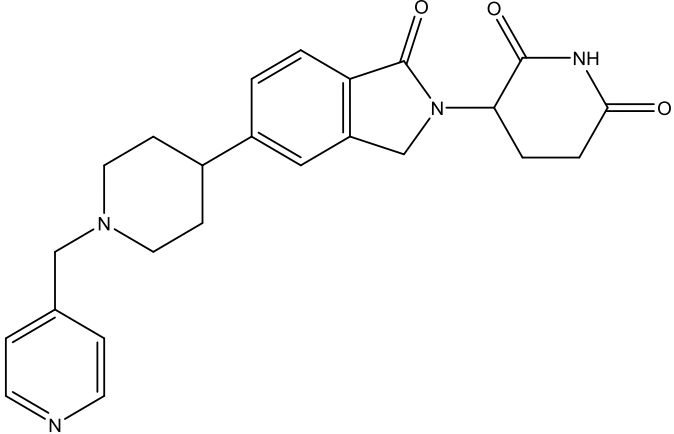
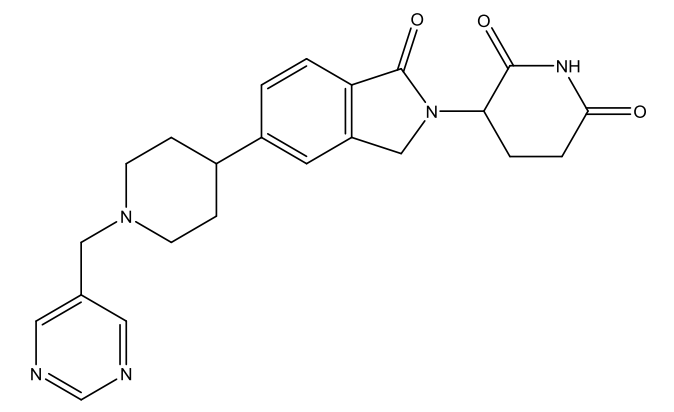
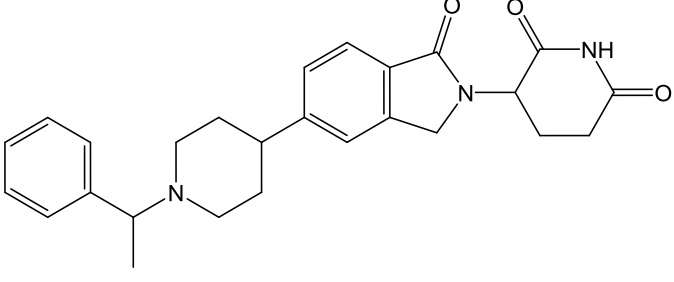
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-43		3-(5-(1-((1H-indazol-4-yl)methyl)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-44		3-(5-(1-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)methyl)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-45		3-(5-(1-(4-isopropilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

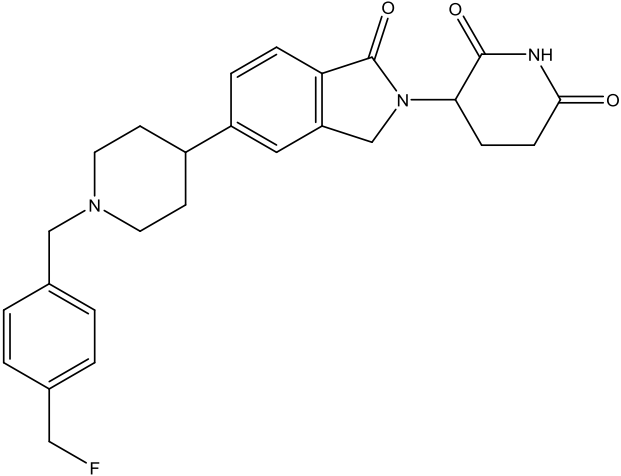
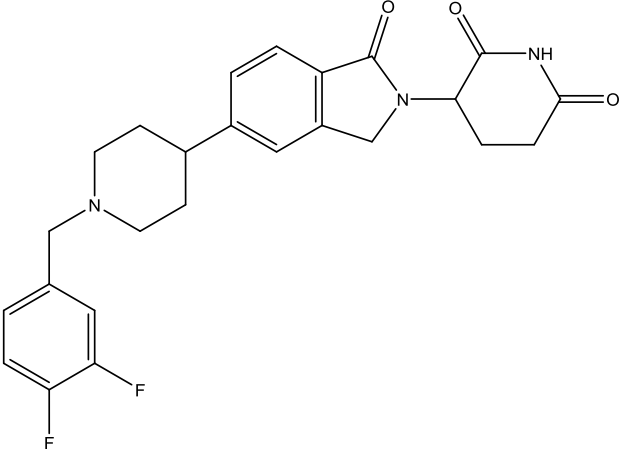
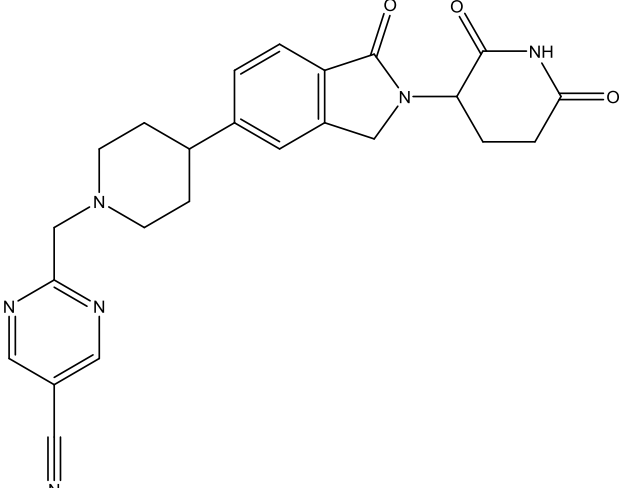
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-46		metil 5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)furan-2-carboxilato
I-47		3-(5-(1-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-48		3-(1-oxo-5-(1-(quinolin-2-ilmetil)piperidin-4-il)isindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

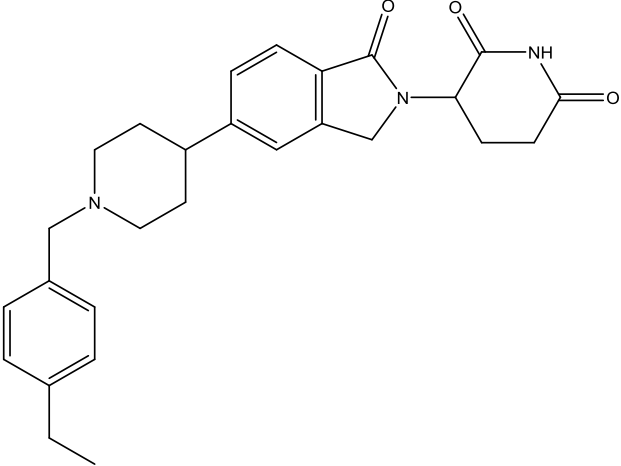
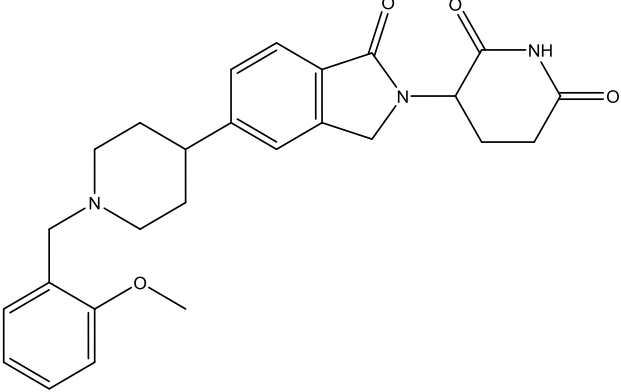
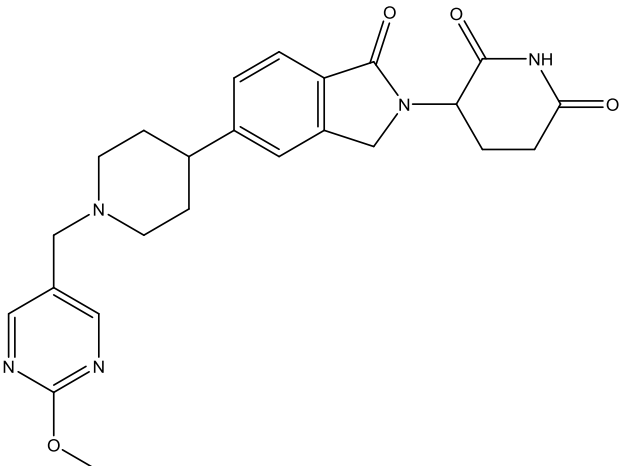
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-49		3-(5-(1-(naftalen-1-ilmetil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-50		3-(5-(1-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-51		3-(1-oxo-5-(1-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-4-il)isindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-52		3-(5-(1-(4-(1H-pirrol-1-il)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-53		3-(5-(1-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bencil)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-54		3-(1-oxo-5-(1-(3-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-4-yl)isoindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-55		3-(1-oxo-5-(1-(2-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-4-yl)isoindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona

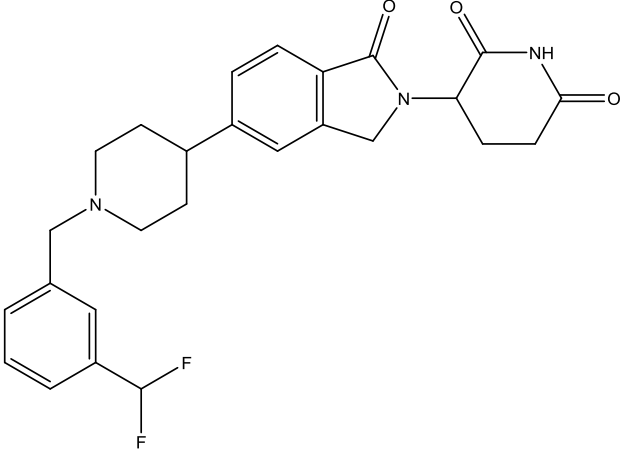
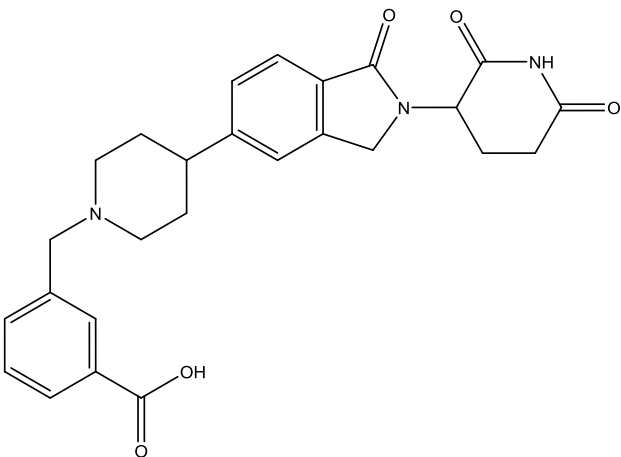
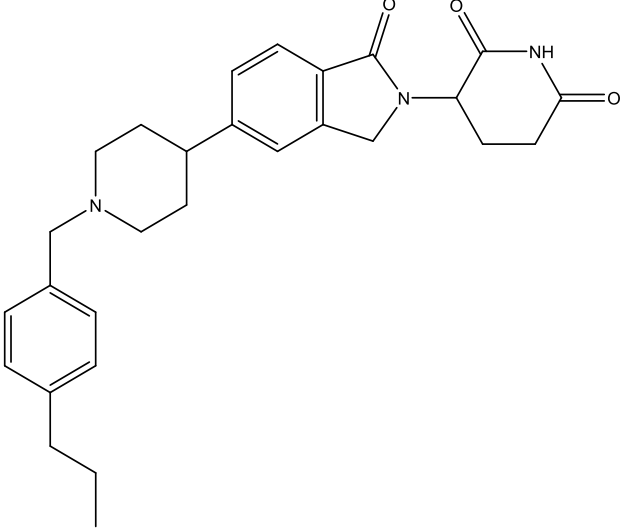
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-56		3-(1-oxo-5-(1-((3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-57		3-(5-(1-bencilpiperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-58		3-(1-oxo-5-(1-(piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-59		3-(1-oxo-5-(1-(piridin-3-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

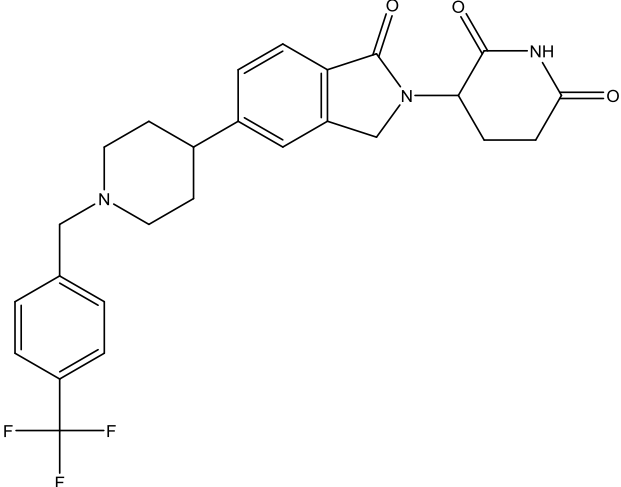
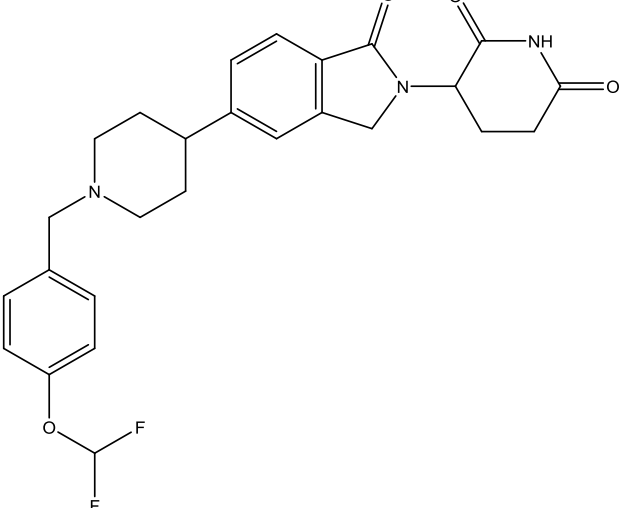
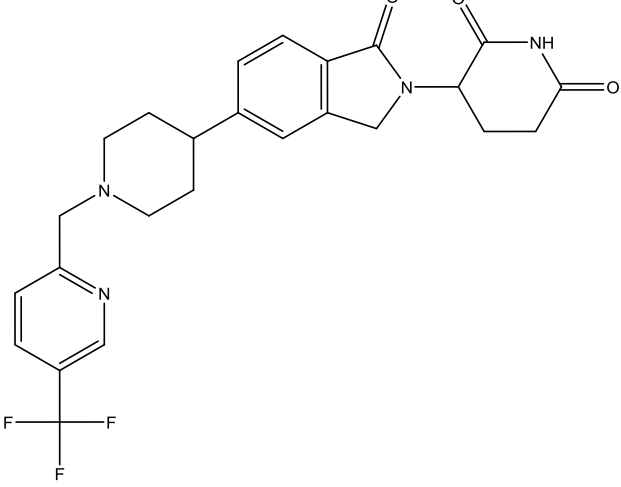
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-60		3-(1-oxo-5-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-61		3-(1-oxo-5-(1-(pirimidin-5-ilmetil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-62		3-(1-oxo-5-(1-(1-feniletil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

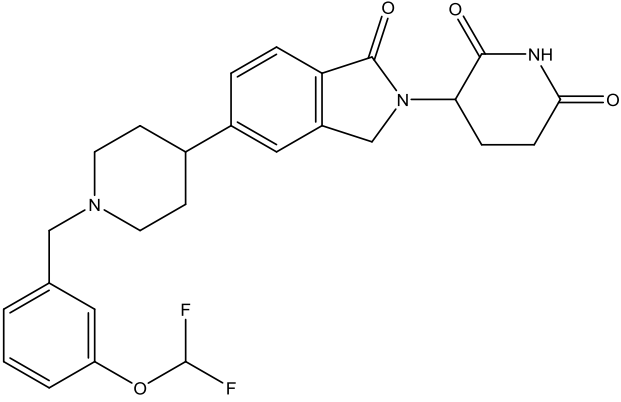
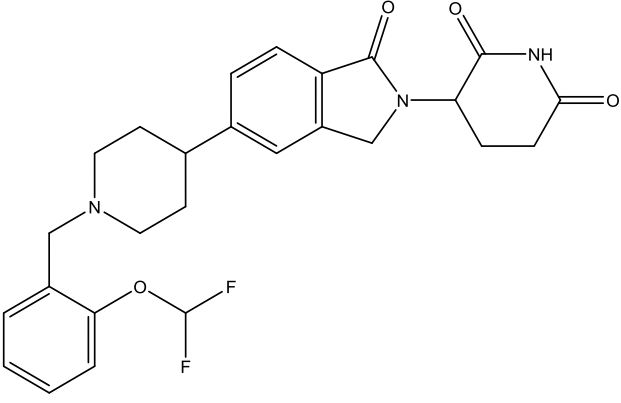
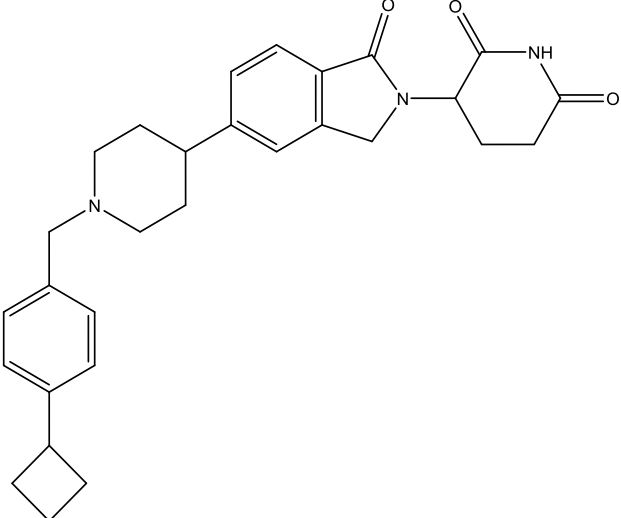
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-63		3-(5-(1-(4-(fluorometil)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-64		3-(5-(1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-65		2-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)pirimidina-5-carbonitrilo

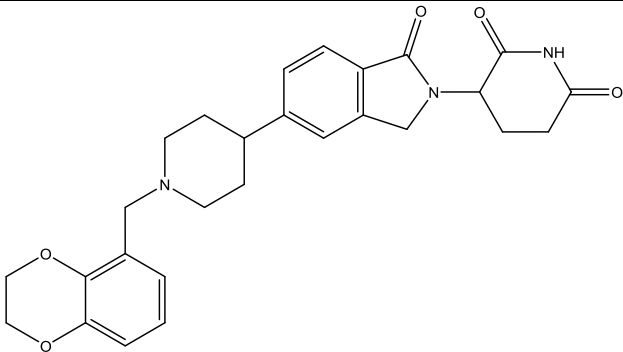
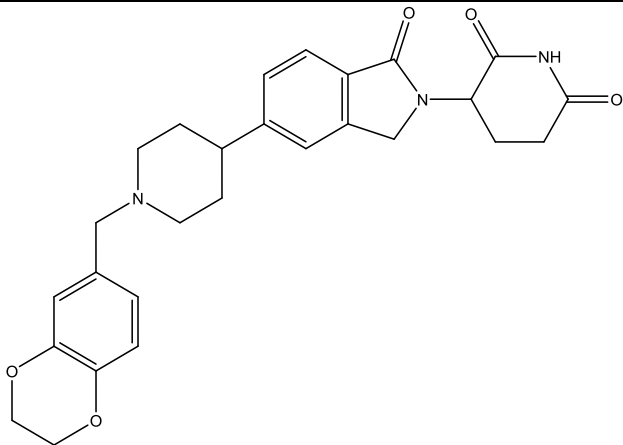
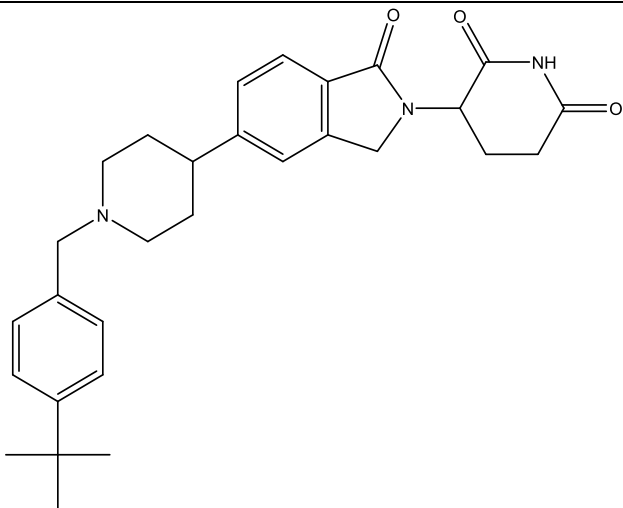
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-66		3-(5-(1-(4-etilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-67		3-(5-(1-(2-metoxibencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-68		3-(5-(1-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

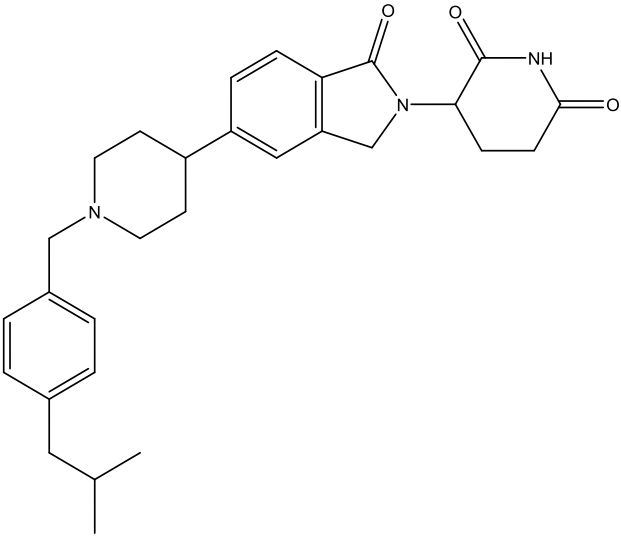
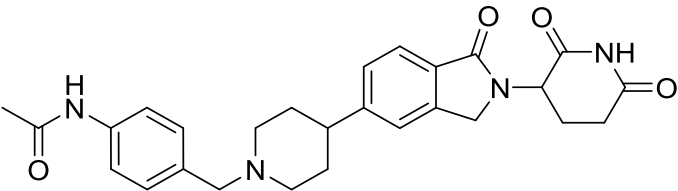
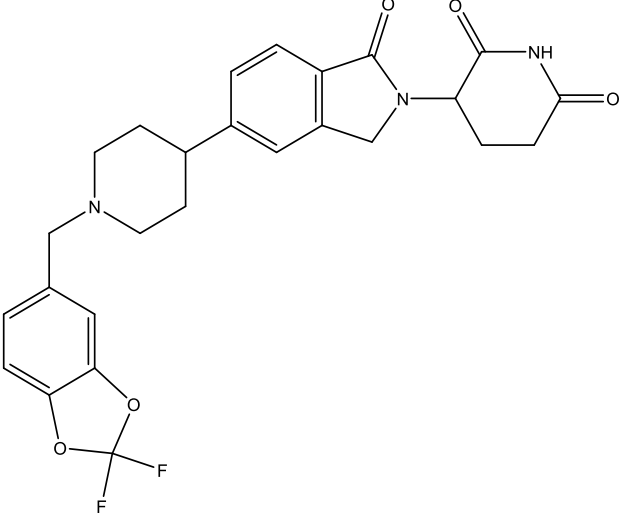
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-69		3-(5-(1-(3-fluoro-4-metilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-70		3-(5-(1-(4-(difluorometil)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-71		4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)benzamida
I-72		Ácido 4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil) benzoico

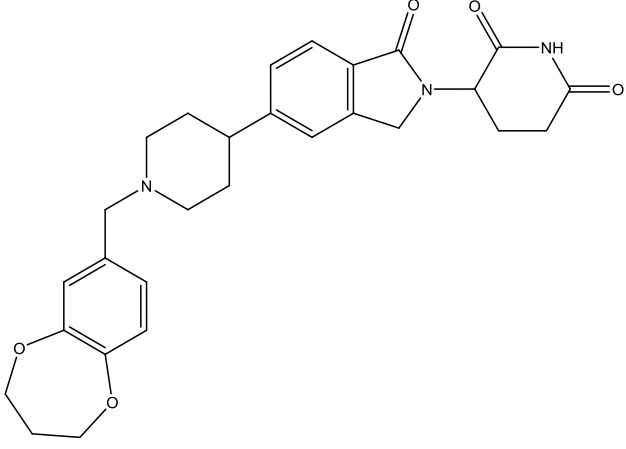
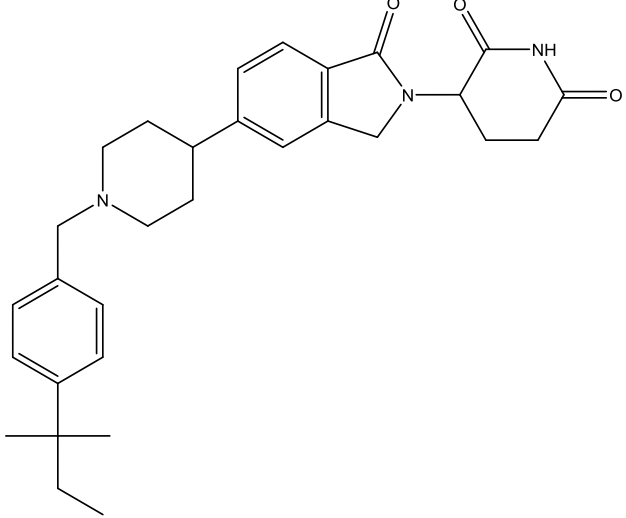
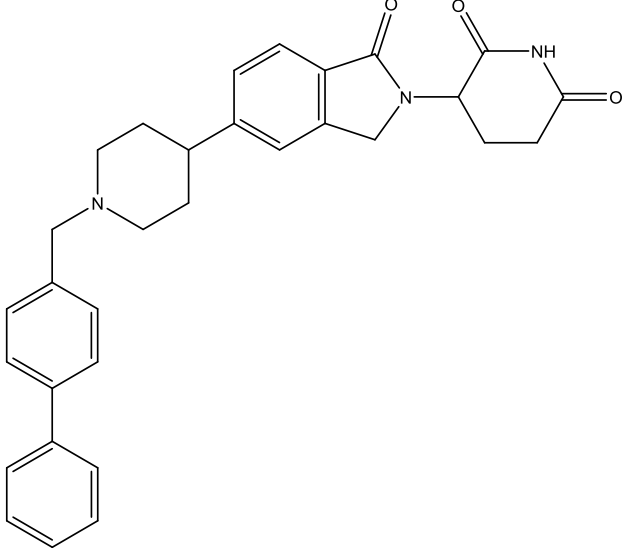
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-73		3-(5-(1-(3-(difluorometil)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
I-74		Ácido 3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil) benzoico
I-75		3-(1-oxo-5-(1-(4-propilbencil)piperidin-4-il)isindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

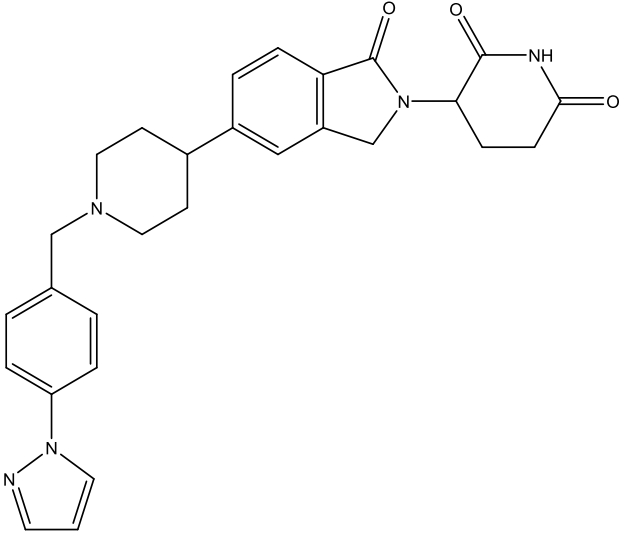
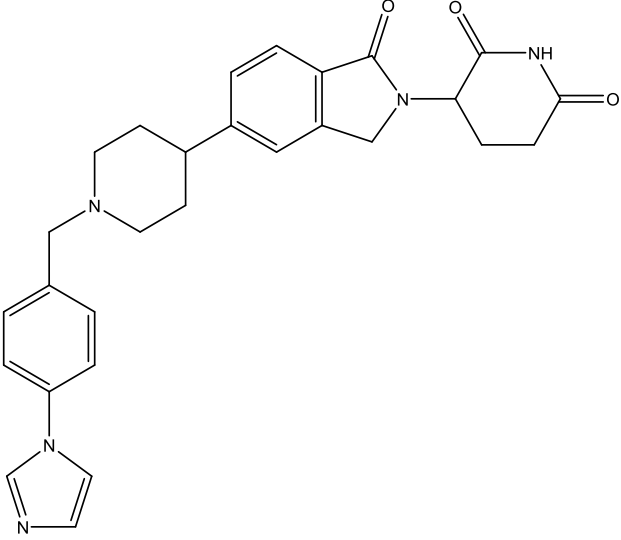
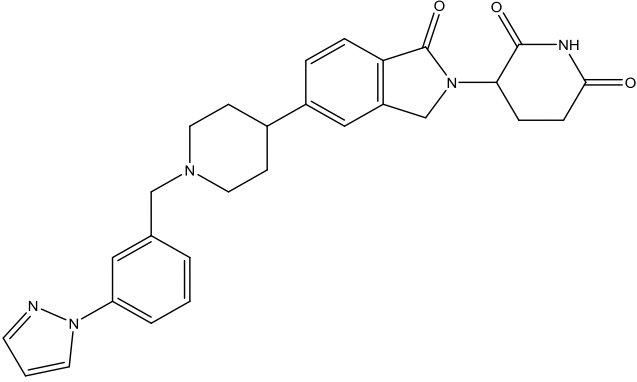
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-76		3-(1-oxo-5-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-77		3-(5-(1-(4-(difluorometoxi)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-78		3-(1-oxo-5-(1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

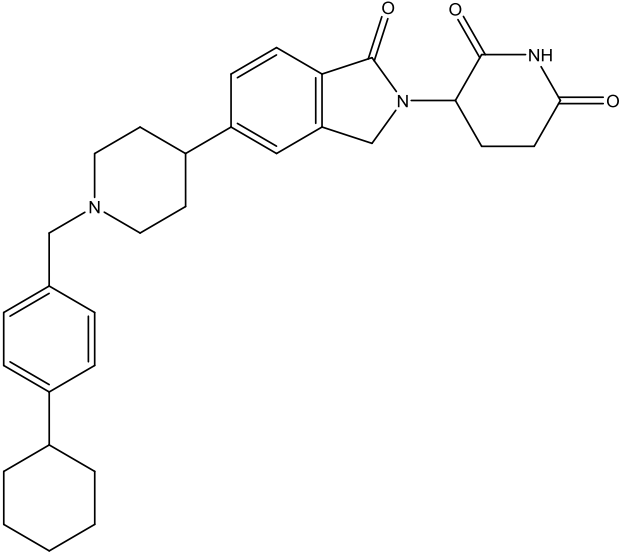
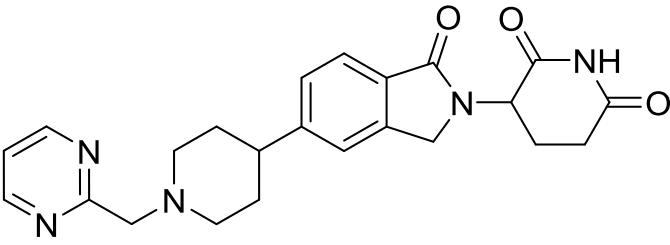
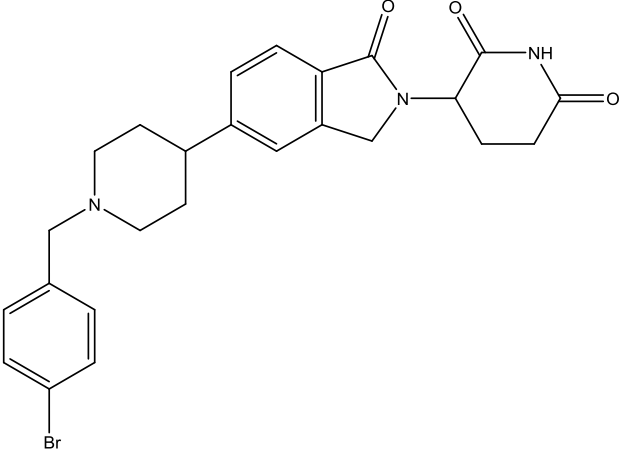
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-79		3-(5-(1-(3-(difluorometoxi)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-80		3-(5-(1-(2-(difluorometoxi)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-81		3-(5-(1-(4-ciclobutilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

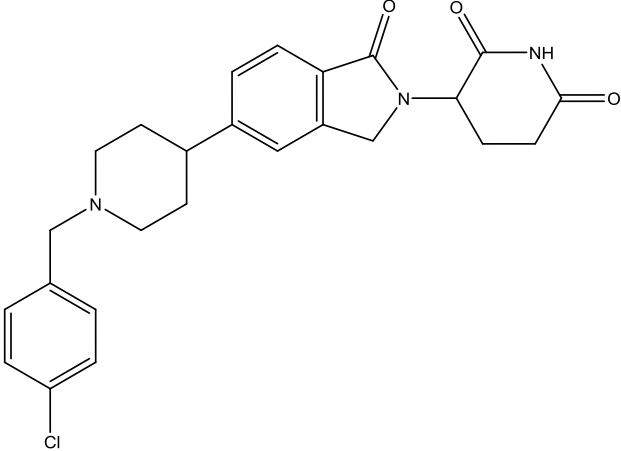
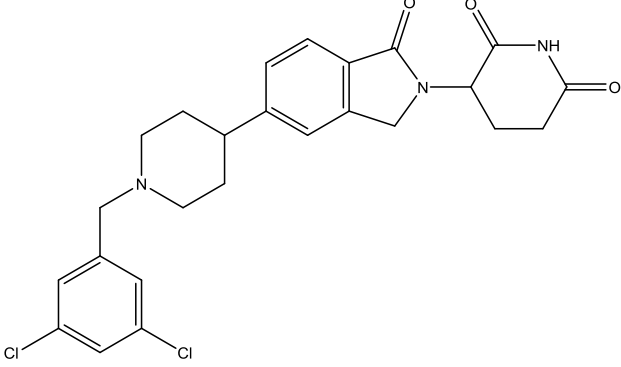
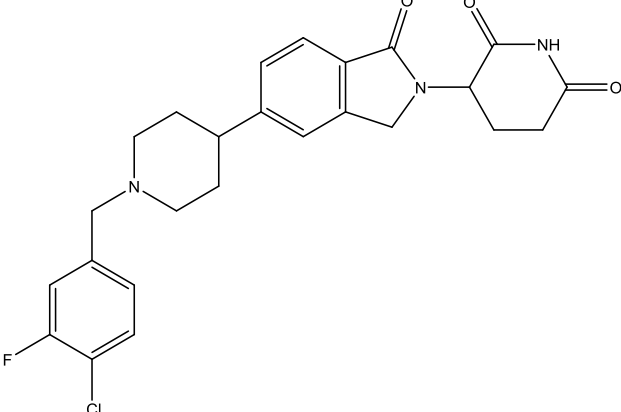
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-82		3-(5-(1-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-83		3-(5-(1-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-84		3-(5-(1-(4-(<i>tert</i> -butil)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

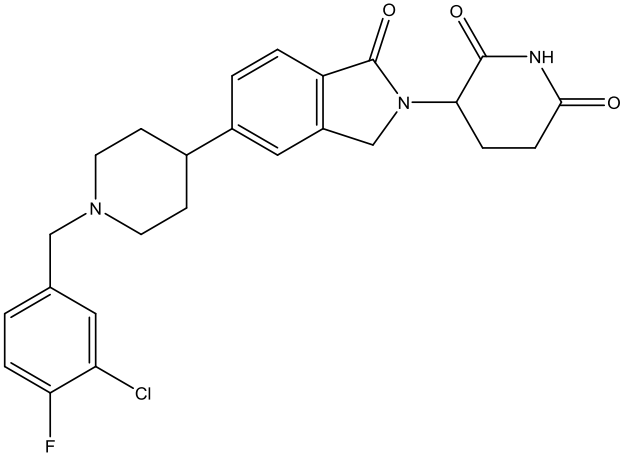
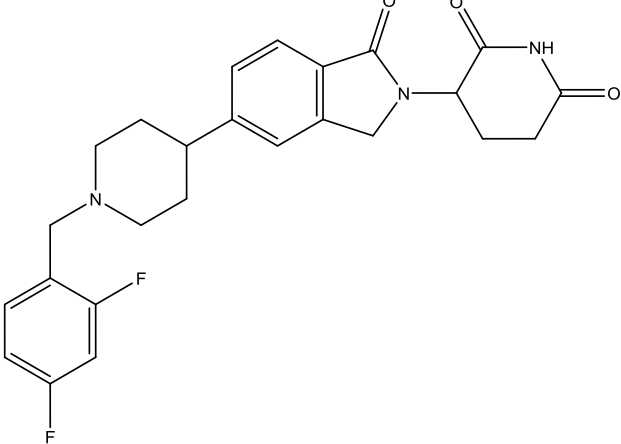
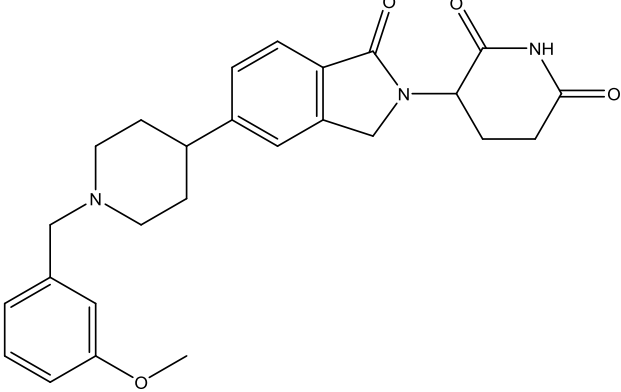
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-85		3-(5-(1-(4-isobutylbenzyl)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-86		N-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperidin-1-yl)metil)fenil)acetamida
I-87		3-(5-(1-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)metil)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona

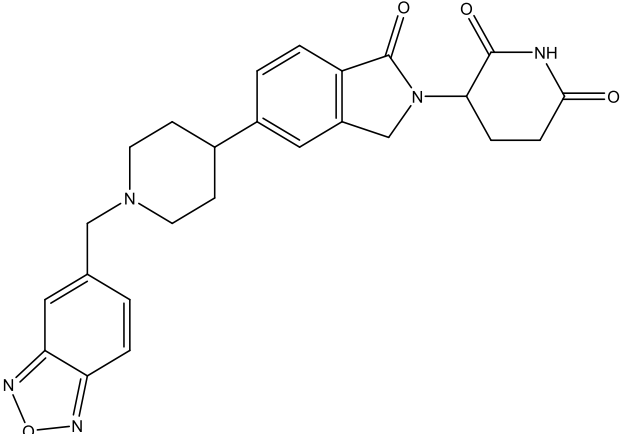
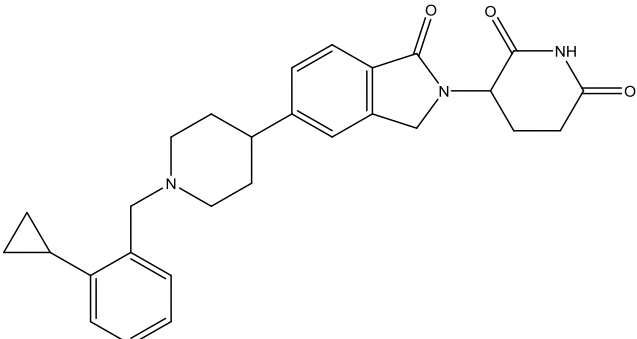
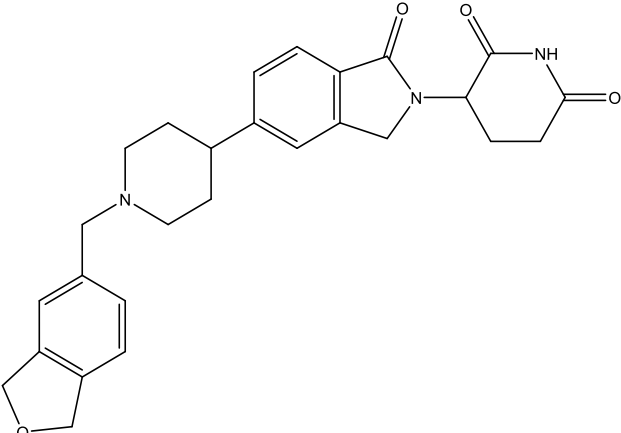
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-88		3-(5-(1-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-89		3-(1-oxo-5-(1-(4-(<i>terc</i> -pentil)encil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-90		3-(5-(1-([1,1'-bifenil]-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

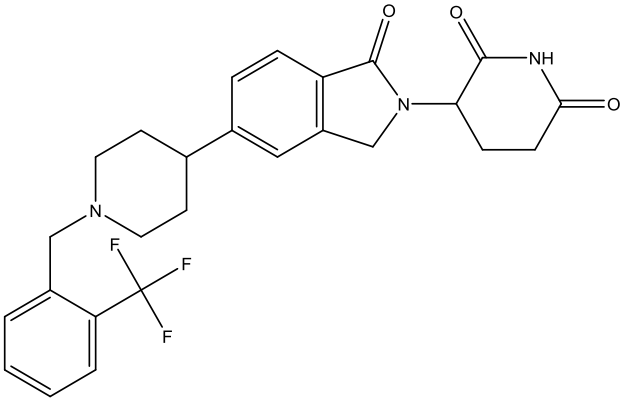
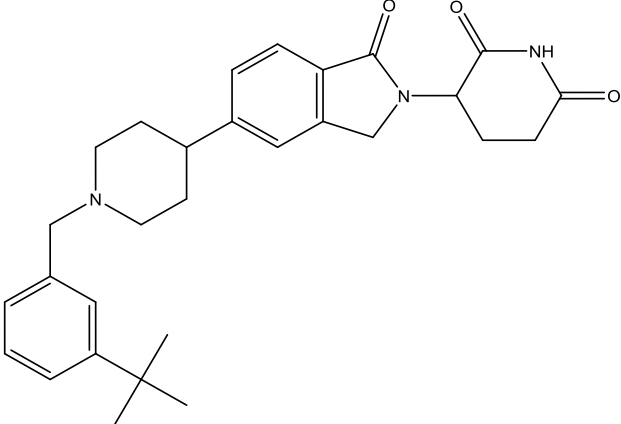
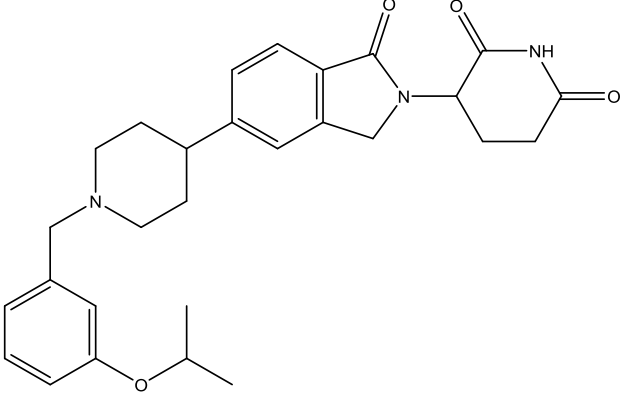
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-91		3-(5-(1-(4-(1H-pirazol-1-yl)bencil)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-92		3-(5-(1-(4-(1H-imidazol-1-yl)bencil)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-93		3-(5-(1-(3-(1H-pirazol-1-yl)bencil)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

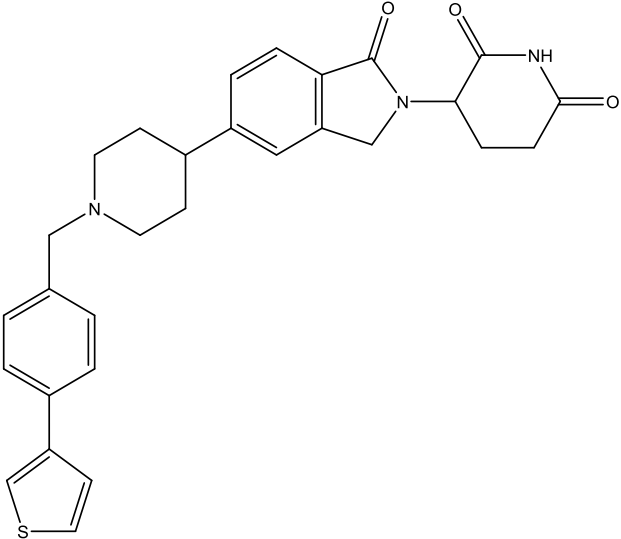
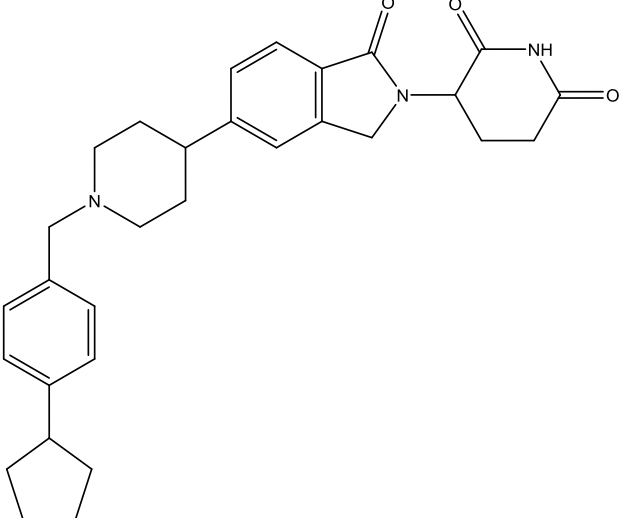
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-94		3-(5-(1-(4-ciclohexilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-95		3-(1-oxo-5-(1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-il)isindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-96		3-(5-(1-(4-bromobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

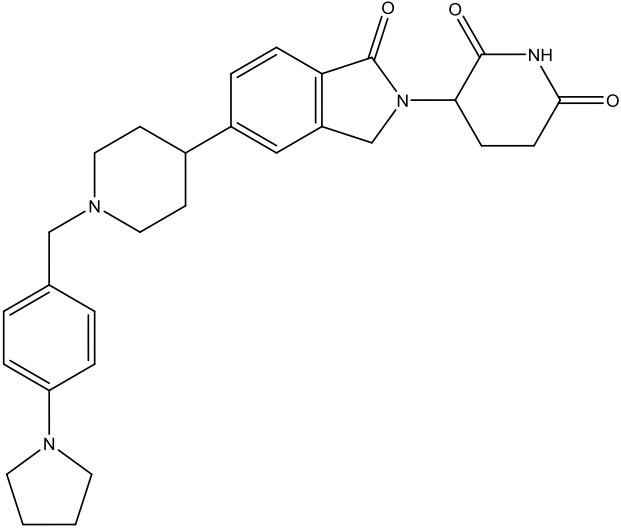
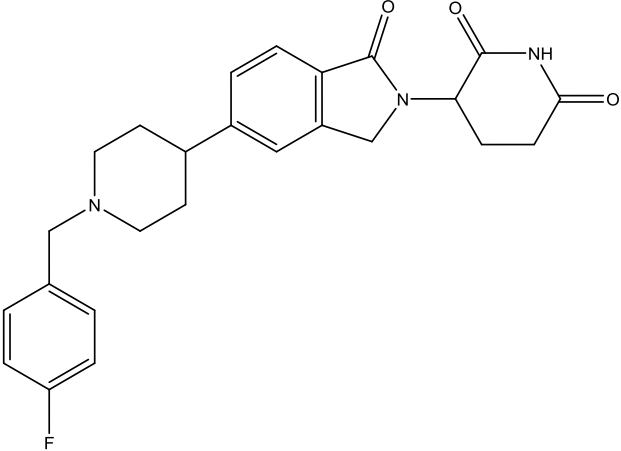
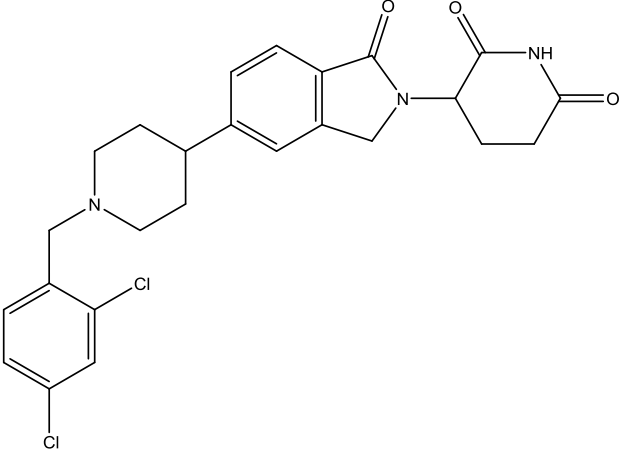
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-97		3-(5-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-98		3-(5-(1-(3,5-diclorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-99		3-(5-(1-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-100		3-(5-(1-(3-cloro-4-fluorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-101		3-(5-(1-(2,4-difluorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-102		3-(5-(1-(3-metoxibencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-103		3-(5-(1-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-104		3-(5-(1-(2-ciclopropilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-105		3-(5-(1-((1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

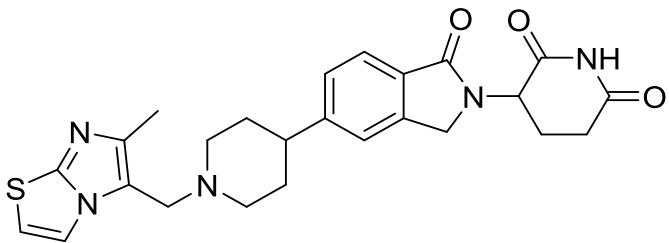
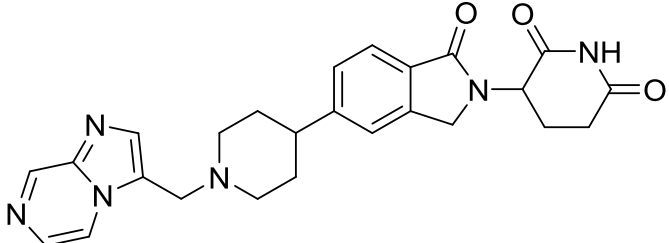
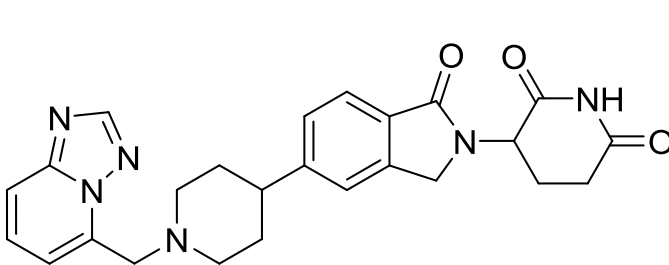
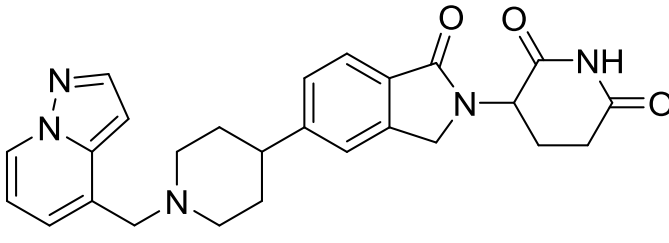
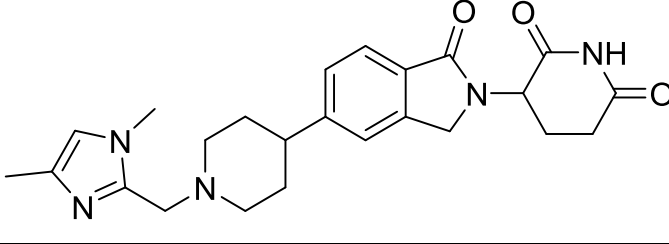
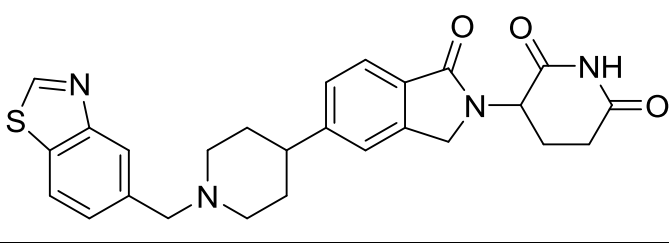
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-106		3-(1-oxo-5-(1-(2-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-107		3-(5-(1-(3-(<i>terc</i> -butil)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-108		3-(5-(1-(3-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

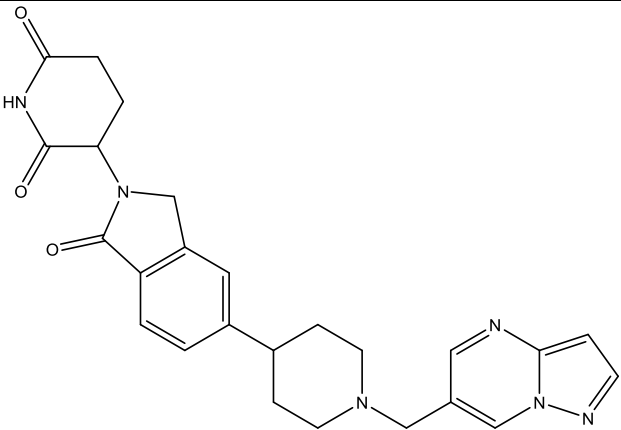
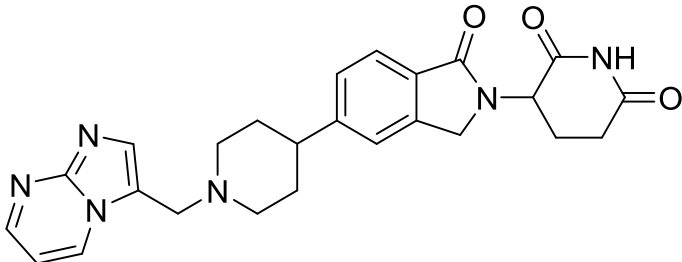
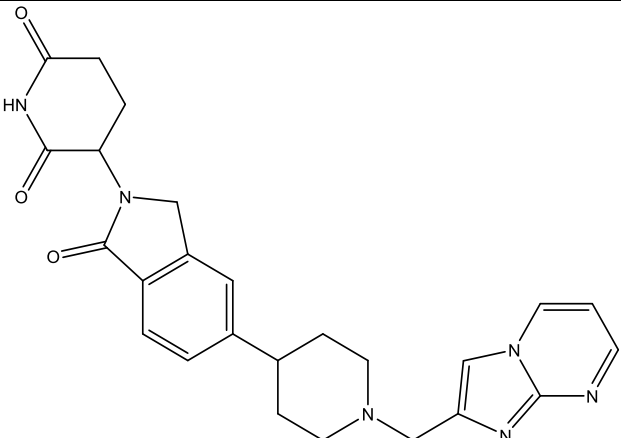
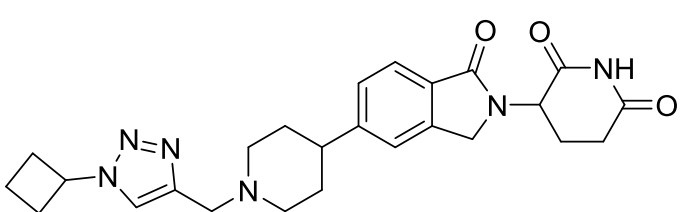
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-109		3-(1-oxo-5-(1-(4-(tiofen-3-il)bencil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-110		3-(5-(1-(4-ciclopentilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-111		3-(1-oxo-5-(1-(4-(pirrolidin-1-il)bencil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-112		3-(5-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-113		3-(5-(1-(2,4-diclorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

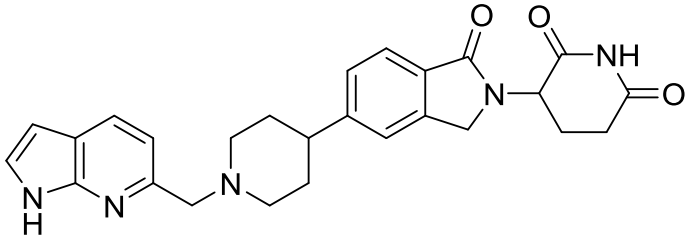
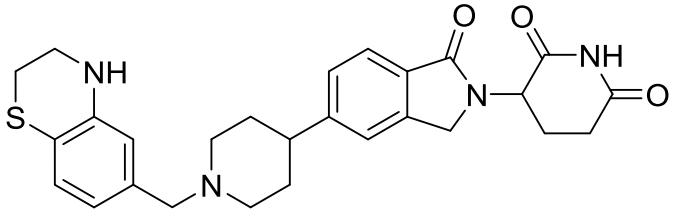
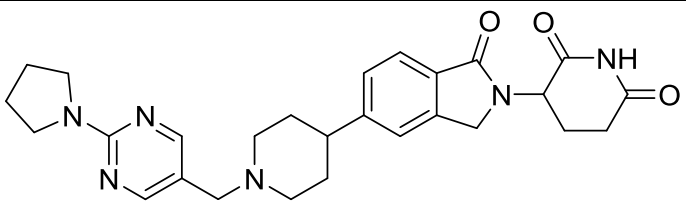
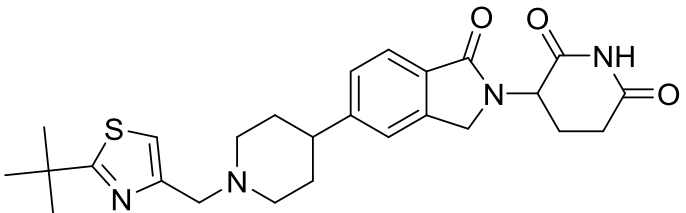
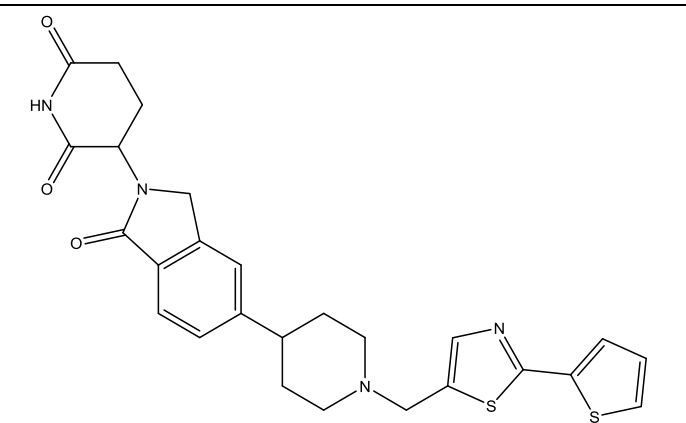
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-114		3-(1-oxo-5-(1-(quinolin-8-ylmethyl)piperidin-4-yl)isoindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-115		3-(5-(1-((1-metil-1H-pirazol-4-yl)methyl)piperidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-116		3-(5-(1-((1H-pirazol-4-yl)methyl)piperidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-117		3-(5-(1-((1-metil-1H-pirazol-3-yl)methyl)piperidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-118		3-(5-(1-((1H-pirazol-3-yl)methyl)piperidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona

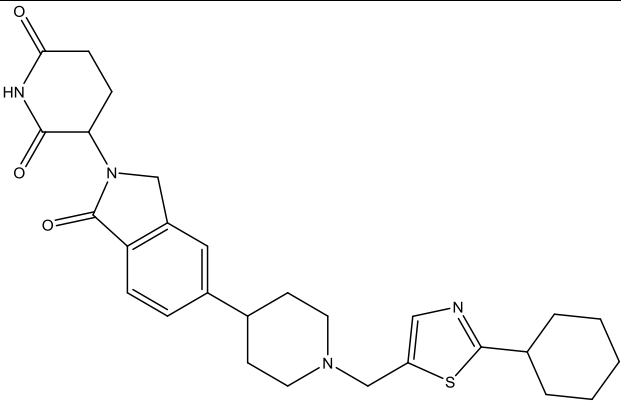
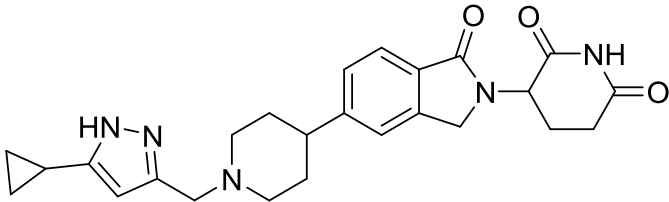
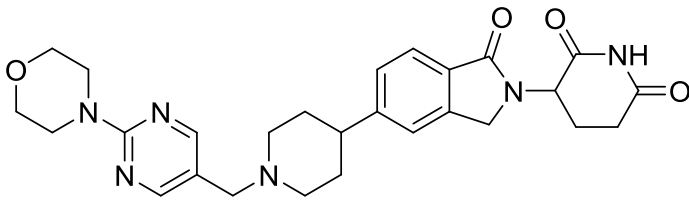
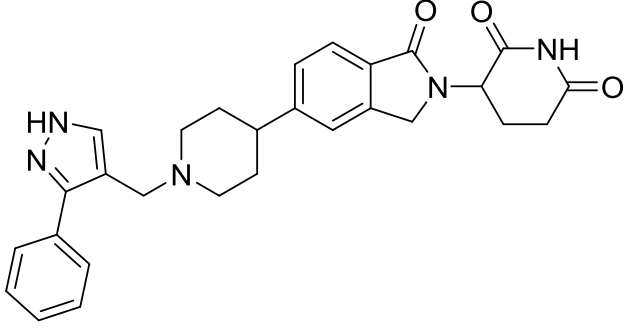
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-119		3-(5-(1-((1H-pirrol-3-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-120		3-(5-(1-((1H-imidazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-121		3-(5-(1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-122		3-(5-(1-((2-aminopirimidin-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-123		3-(5-(1-((6-aminopiridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-124		3-(5-(1-((5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-125		3-(5-(1-((6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-126		3-(5-(1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-127		3-(5-(1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilmetil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-128		3-(1-oxo-5-(1-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-129		3-(5-(1-((1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-130		3-(5-(1-(benzo[d]tiazol-5-ilmetil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

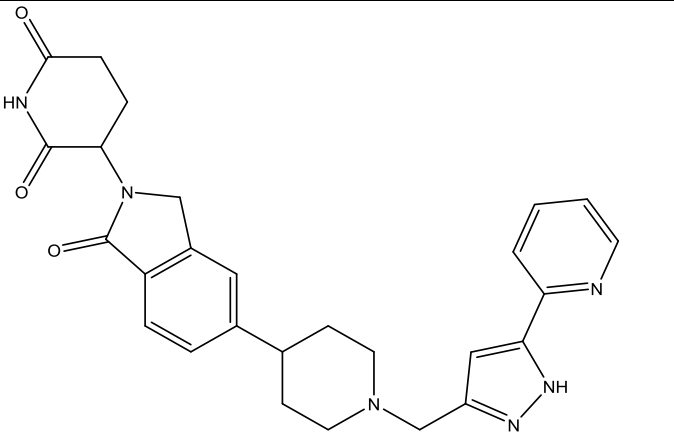
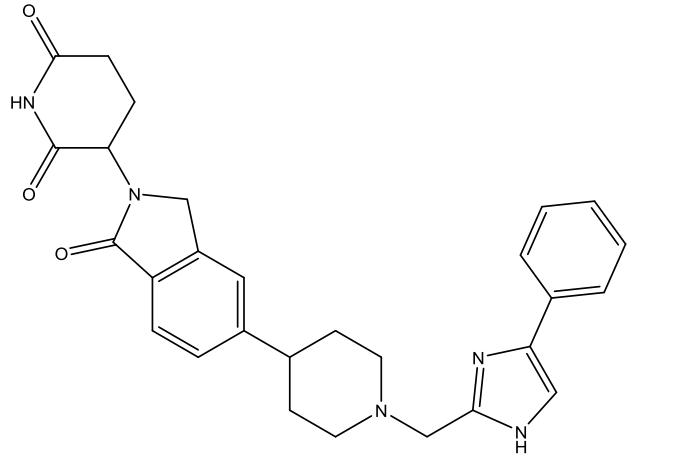
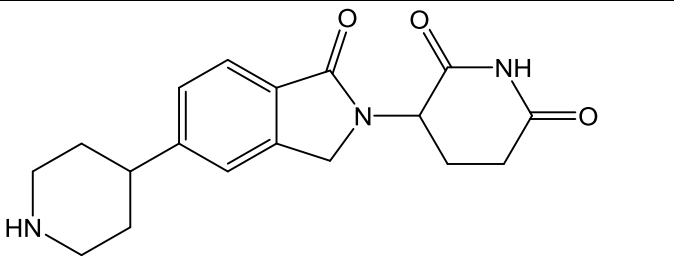
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-131		3-(1-oxo-5-(1-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilmetil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-132		3-(5-(1-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-133		3-(5-(1-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-134		3-(5-(1-((1-ciclobutil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

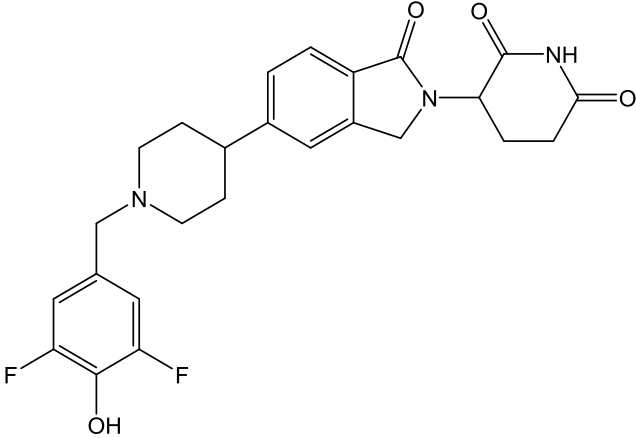
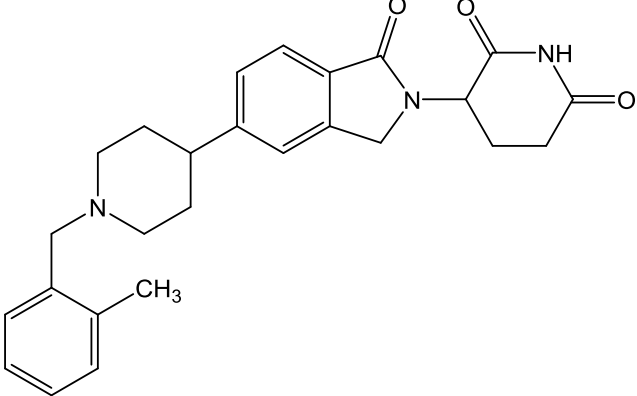
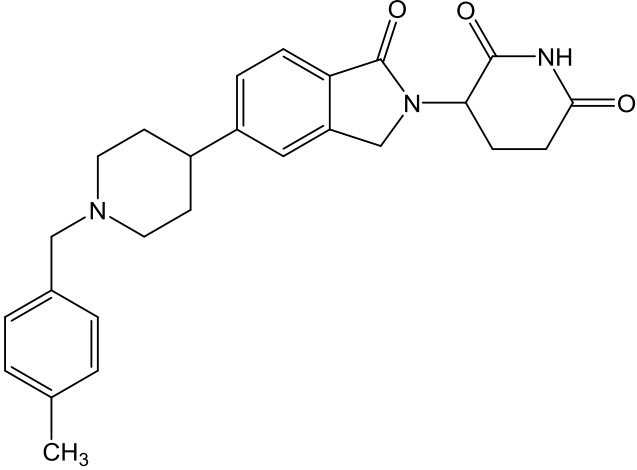
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-135		3-(1-oxo-5-(1-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-136		3-(5-(1-((1H-indol-2-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-137		3-(5-(1-((1H-indazol-6-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-138		3-(5-(1-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-139		3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)benzamida

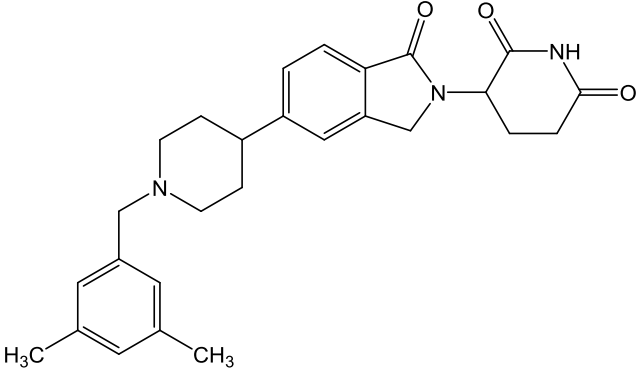
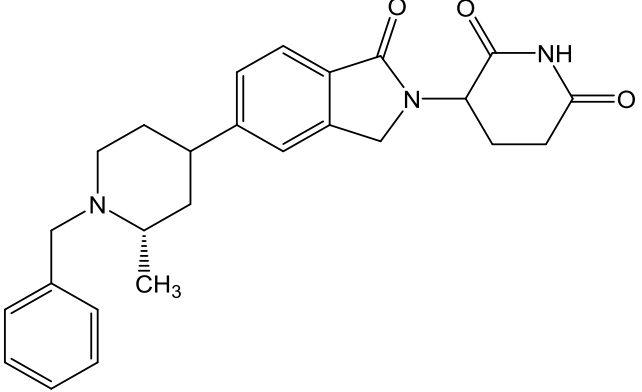
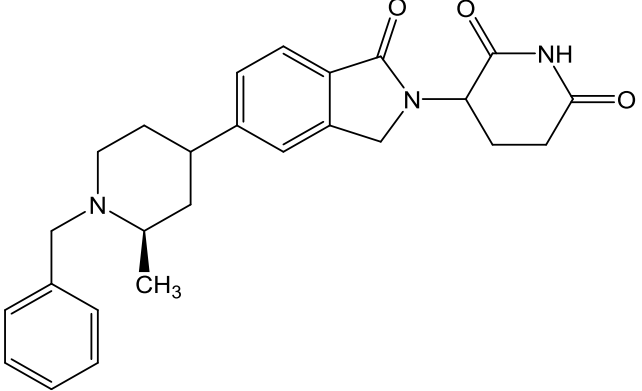
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-140		3-(5-(1-((1H-pirrol-2,3-b)piridin-6-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-141		3-(5-(1-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-142		3-(1-oxo-5-(1-((2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-143		3-(5-(1-((2-(terc-butil)tiazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-144		3-(1-oxo-5-(1-((2-(tiofen-2-il)tiazol-5-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

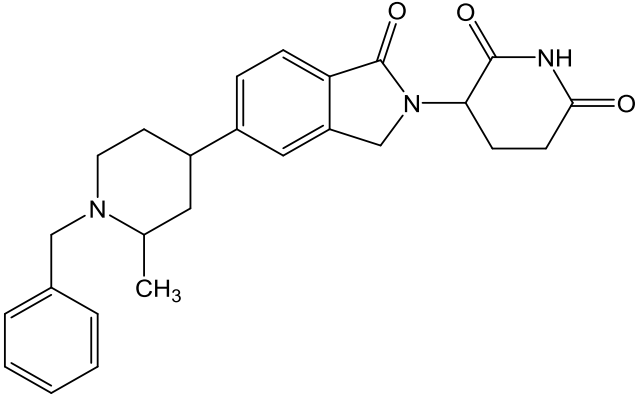
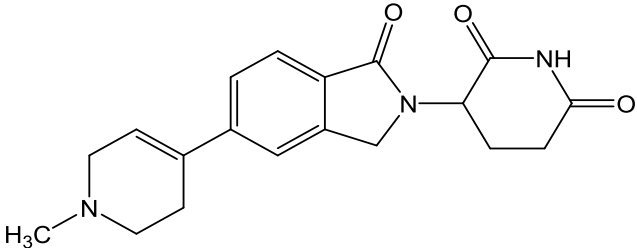
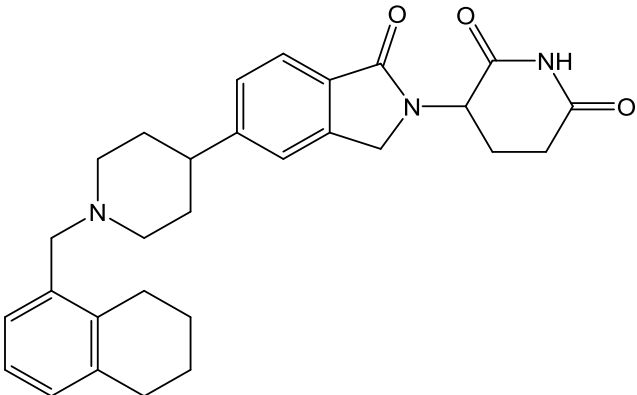
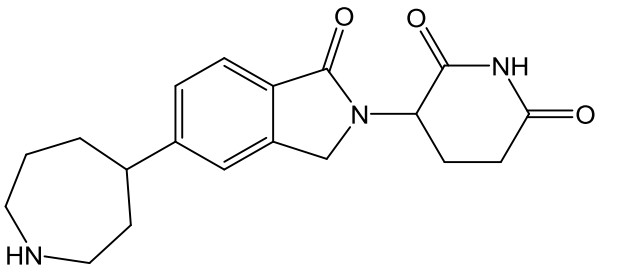
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-145		3-(5-(1-((2-ciclohexiltiazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-146		3-(5-(1-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-147		3-(5-(1-((2-morfolinopirimidin-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-148		3-(1-oxo-5-(1-((3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

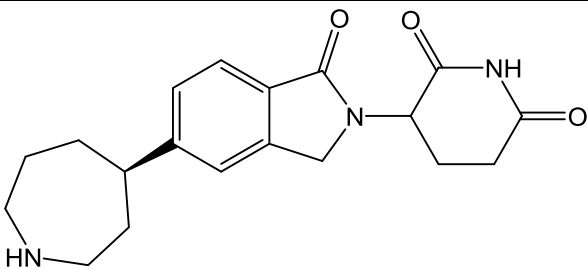
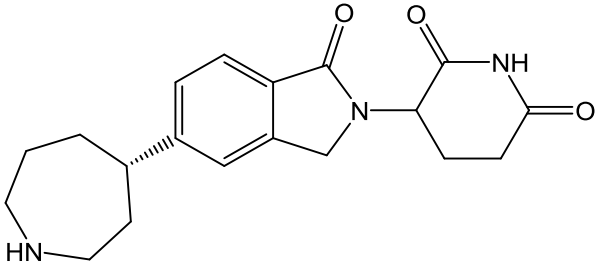
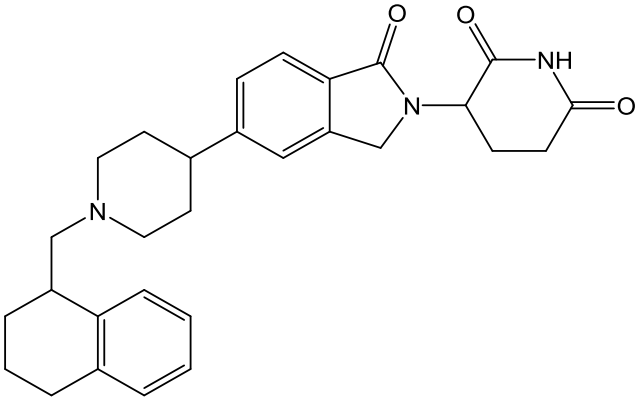
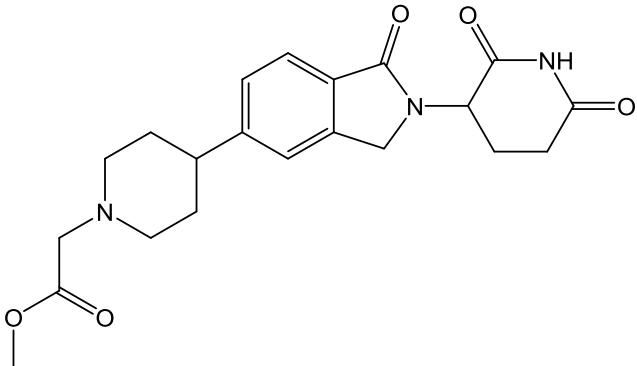
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-149		3-(5-(1-((6-metil-1H-indol-3-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-150		metil 4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)-1H-pirrol-2-carboxilato
I-151		3-(1-oxo-5-(1-((3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-152		3-(1-oxo-5-(1-((2-fenil-1H-imidazol-4-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-153		3-(1-oxo-5-(1-((5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-154		3-(1-oxo-5-(1-((4-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-155		3-(1-oxo-5-(piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-156		3-(5-(1-(3,5-difluoro-4-hidroxi-bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-157		3-(5-(1-(2-metilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-158		3-(5-(1-(4-metilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

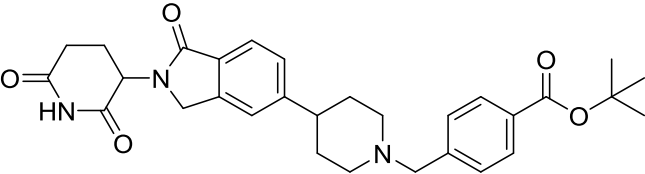
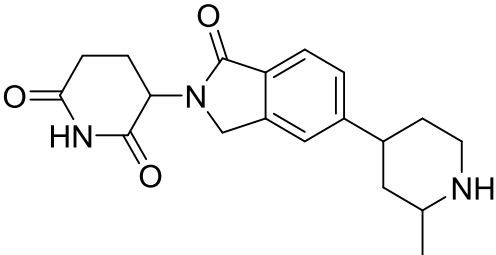
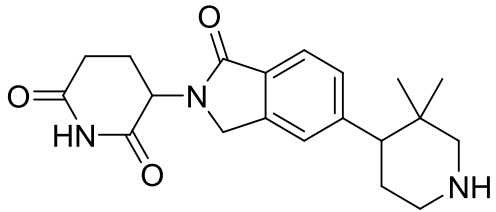
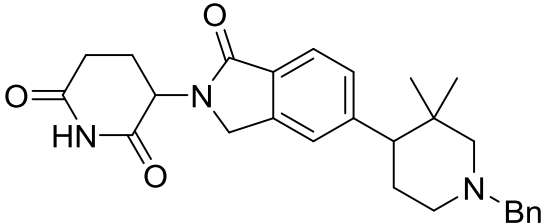
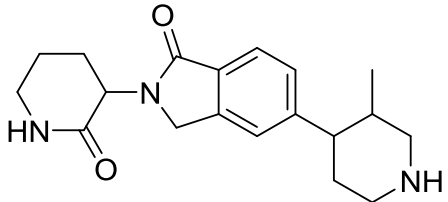
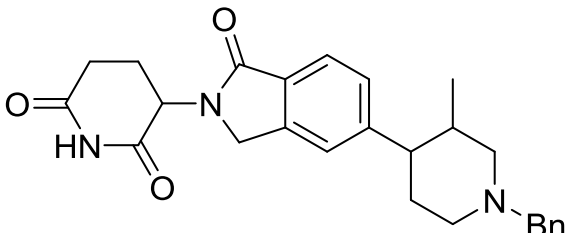
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-159		3-(5-(1-(3,5-dimetilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-160		3-(5-((2S)-1-bencil-2-metilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-161		3-(5-((2R)-1-bencil-2-metilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

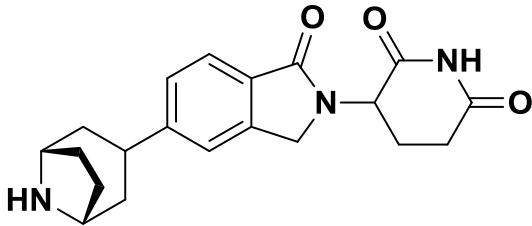
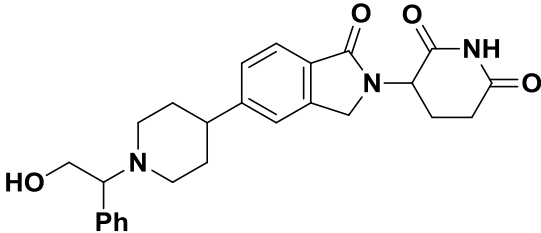
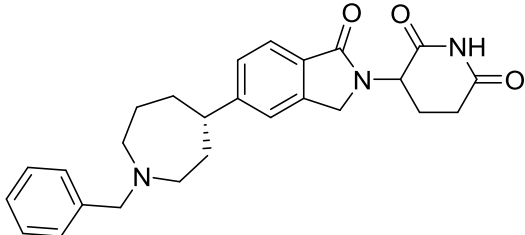
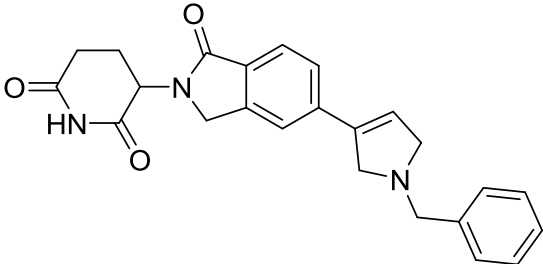
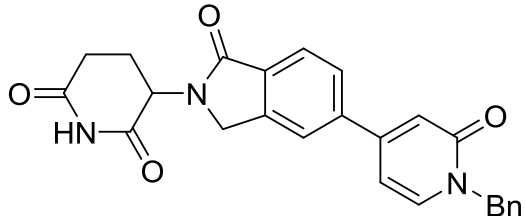
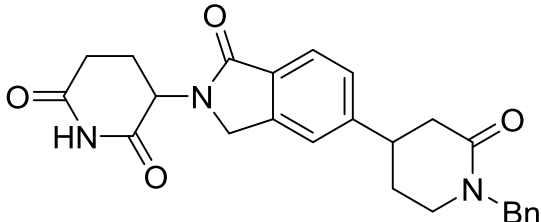
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-162		3-(5-(1-benzil-2-metilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-163		3-(5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-164		3-(1-oxo-5-(1-((5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-165		3-(5-(azepan-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-166		3-(5-((R)-azepan-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-167		3-(5-((S)-azepan-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-168		3-(1-oxo-5-(1-((1,2,3,4-tetrahdronaftalen-1-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-169		metil 2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il) acetato

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-170		3-(1-oxo-5-(1-fenilpiperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-171		3-(1-oxo-5-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-172		3-(5-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-173		3-(5-(1-(3-metilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-174		3-(5-(1-(2,6-dimetilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-175		3-(1-oxo-5-(1-((5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

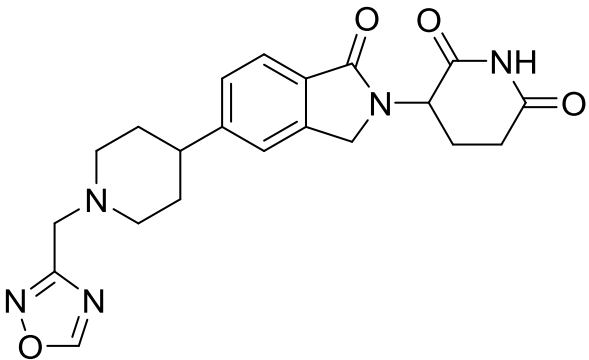
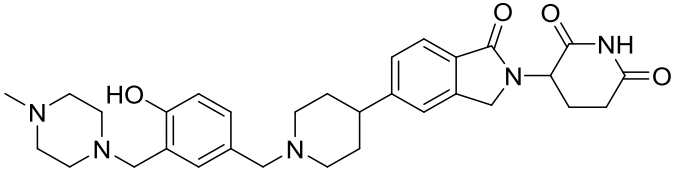
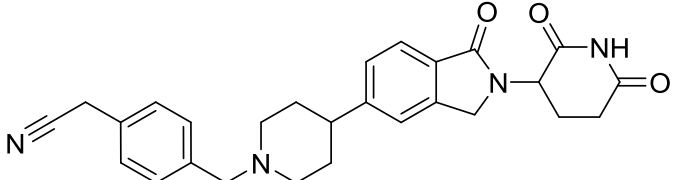
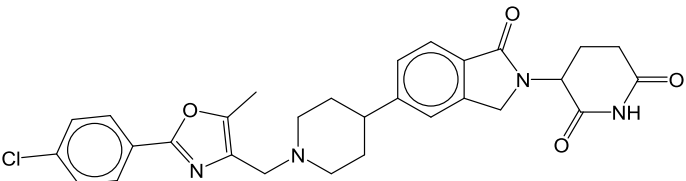
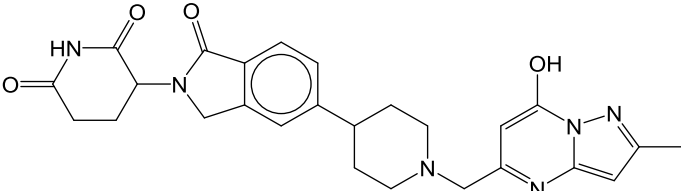
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-176		etil 2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il) acetato
I-177		terc-butil 2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il) acetato
I-178		Ácido 2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il) acético
I-179		3-(1-oxo-5-(1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-180		2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)-N-fenilacetamida
I-181		3-(5-(1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

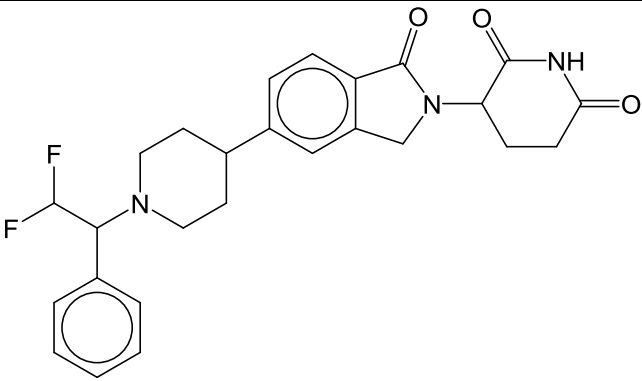
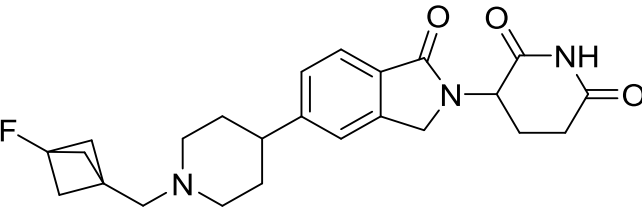
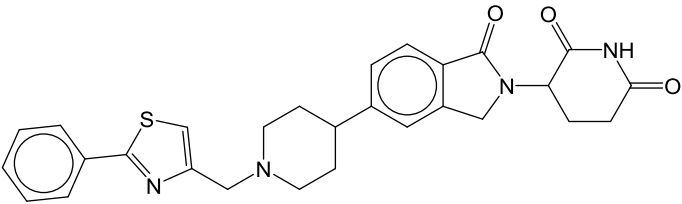
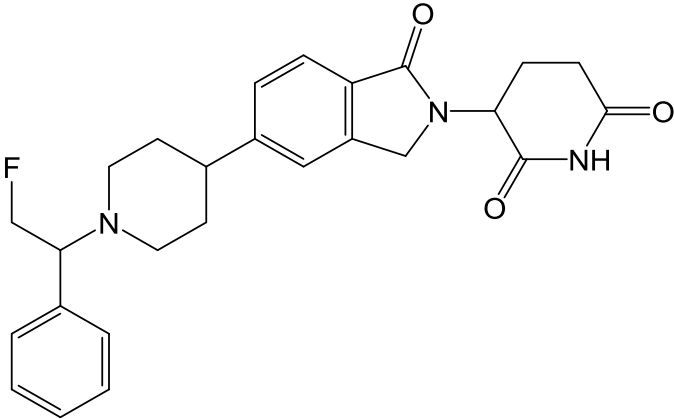
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-182		<i>terc</i> -butil 4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil) benzoato
I-183		3-(5-(2-metilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-184		3-(5-(3,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-185		3-(5-(1-bencil-3,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-186		5-(3-metilpiperidin-4-il)-2-(2-oxopiperidin-3-il)isindolin-1-ona
I-187		3-(5-(1-bencil-3-metilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

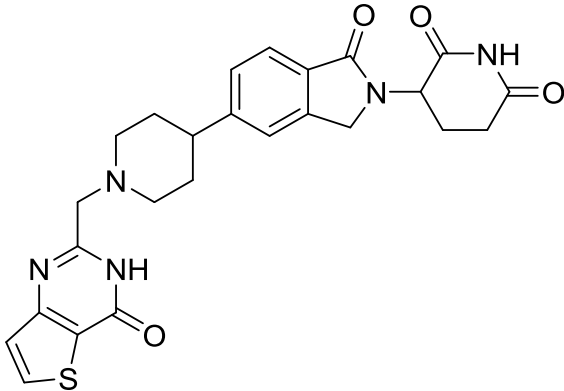
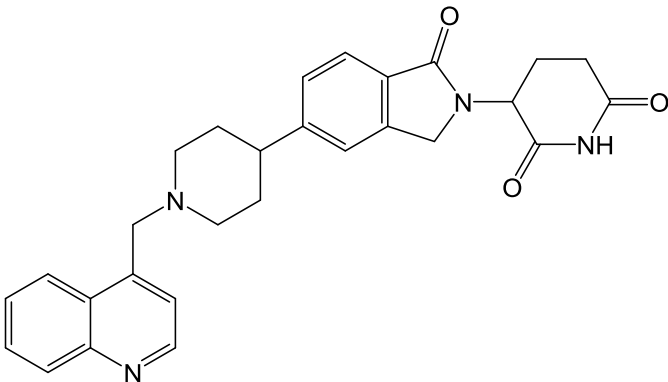
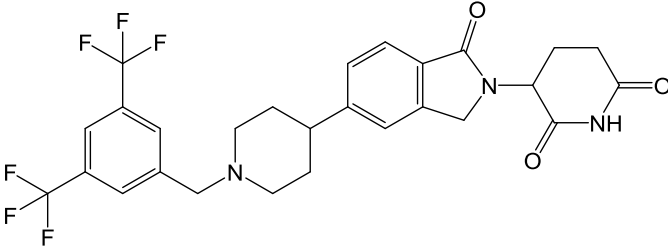
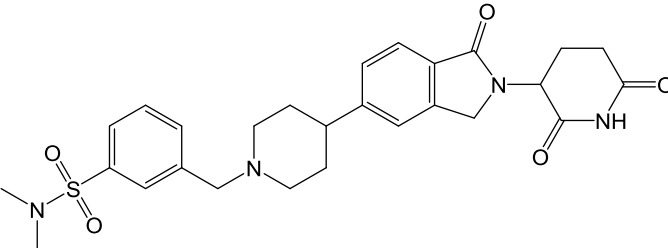
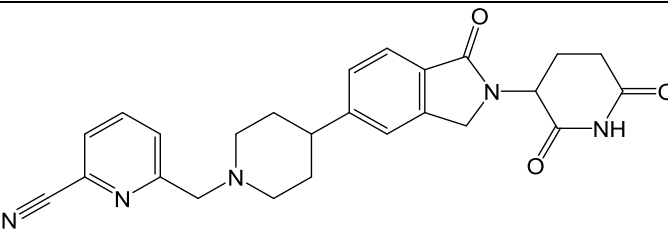
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-188		3-(5-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-3- il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-189		3-(5-(1-(2-hidroxi-1- feniletil)piperidin-4-il)-1- oxoisindolin-2-il) piperidina- 2,6-diona
I-190		3-(5-((S)-1-bencilazepan-4-il)-1- oxoisindolin-2-il) piperidina- 2,6-diona
I-191		3-(5-(1-bencil-2,5-dihidro-1H- pirrol-3-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-192		3-(5-(1-bencil-2-oxo-1,2- dihidropiridin-4-il)-1- oxoisindolin-2-il) piperidina- 2,6-diona
I-193		3-(5-(1-bencil-2-oxopiperidin-4- il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

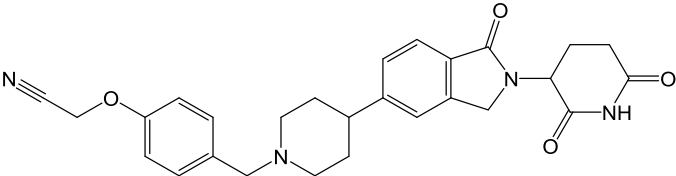
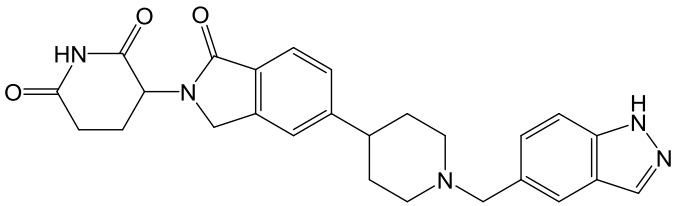
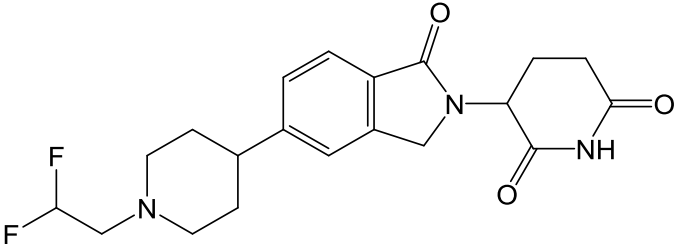
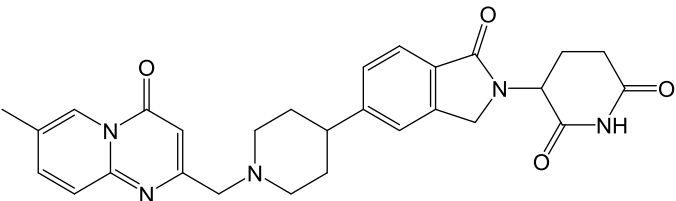
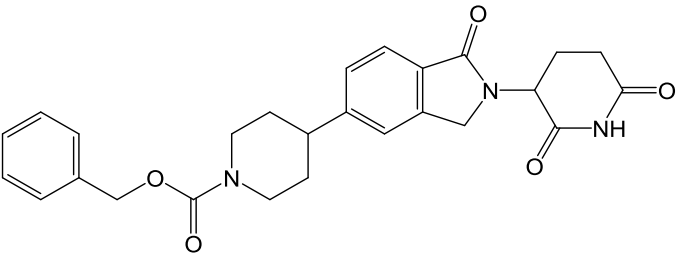
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-194		3-(1-oxo-5-(2-oxopiperidin-4- il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6- diona
I-195		3-(1-oxo-5-(2-oxo-1,2- dihidropiridin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-196		3-(1-oxo-5-(1,2,3,4- tetrahydroquinolin-4-il)isoindolin- 2-il) piperidina-2,6-diona
I-197		3-(5-(1-bencil-1,2,3,4- tetrahydroquinolin-4-il)-1- oxoisoindolin-2-il) piperidina- 2,6-diona
I-198		3-(5-(1-((1-bencil-1H-tetrazol-5- il)metil)piperidin-4-il)-1- oxoisoindolin-2-il) piperidina- 2,6-diona
I-199		3-(1-oxo-5-(1-((5-fenil-1,3,4- oxadiazol-2-il)metil)piperidin-4- il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6- diona

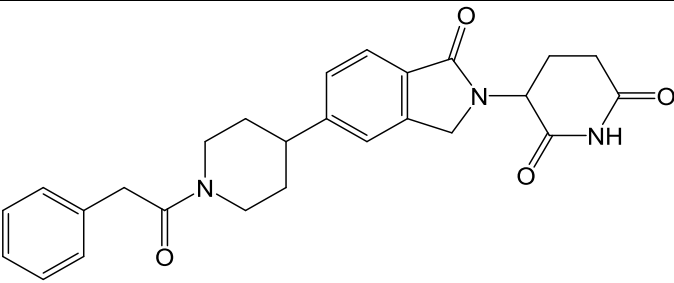
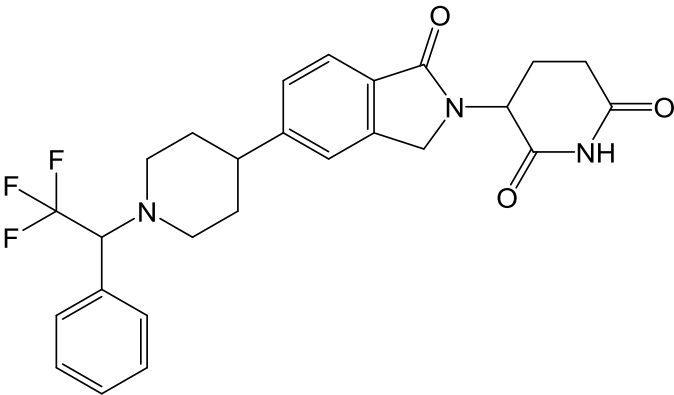
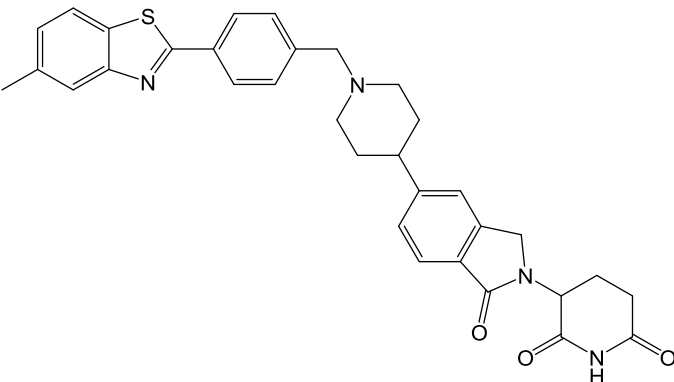
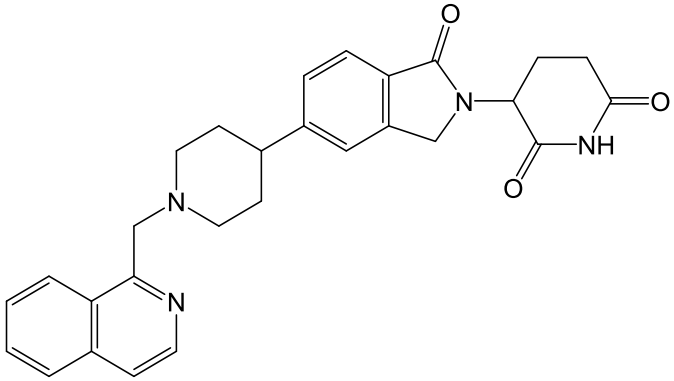
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-200		3-(5-(1-(benzo[d]thiazol-2-ylmethyl)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-201		3-(1-oxo-5-(1-((3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-202		3-(5-(1-((R)-2-hidroxi-1-feniletil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-203		3-(5-(1-((1-metil-1H-indazol-3-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-204		3-(5-(1-((1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona
I-205		3-(5-(1-(4-hidroxi-3-((4-metilpiperazin-1-yl)methyl)bencil)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona
I-206		2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperidin-1-yl)methyl)fenil) acetoniitrilo
I-207		3-(5-(1-((2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-yl)methyl)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona
I-208		3-(5-(1-((7-hidroxi-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-yl)methyl)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-209		3-(5-(1-(2,2-difluoro-1-feniletil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-210		3-(5-(1-((3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-211		3-(1-oxo-5-(1-((2-feniltiazol-4-il)metil)piperidin-4-il)isindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-212		3-(5-(1-(2-fluoro-1-feniletil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

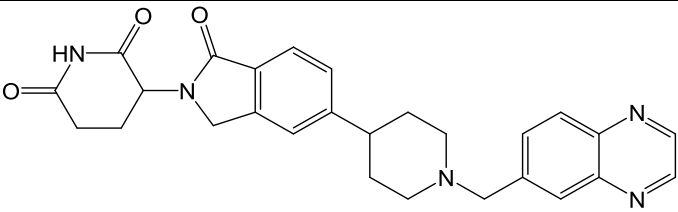
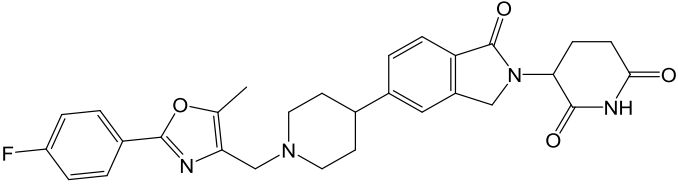
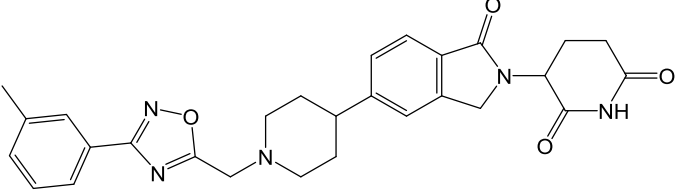
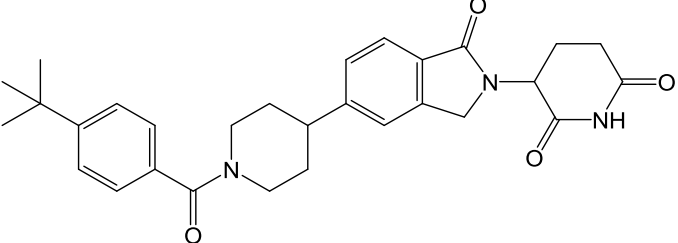
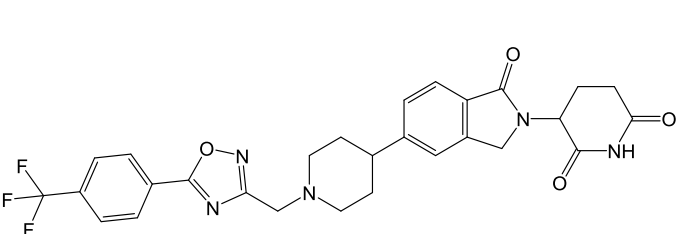
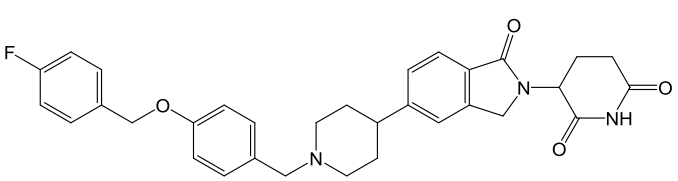
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-213		3-(1-oxo-5-((4-oxo-3,4-dihidroteno[3,2-d]pirimidin-2-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-214		3-(1-oxo-5-((1-(quinolin-4-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-215		3-(5-(1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-216		3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida
I-217		6-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)picolinonitrilo

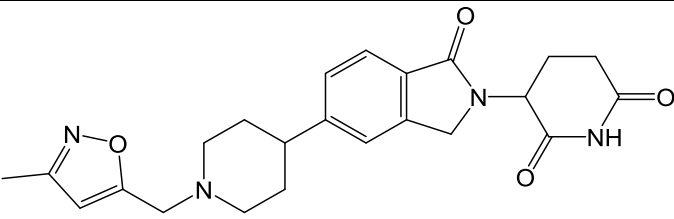
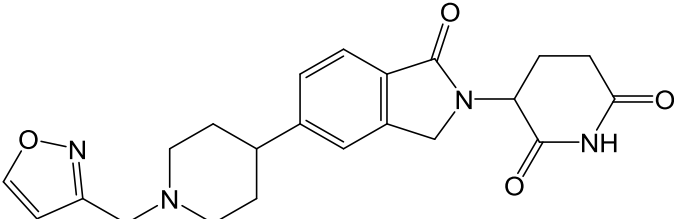
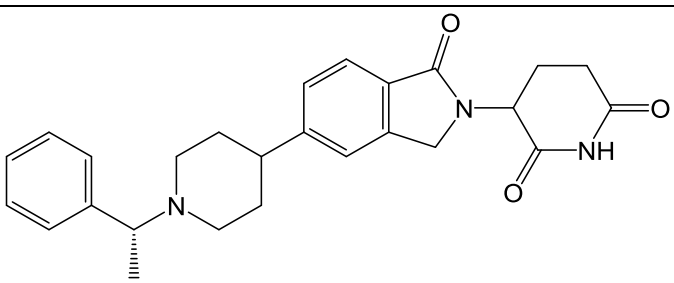
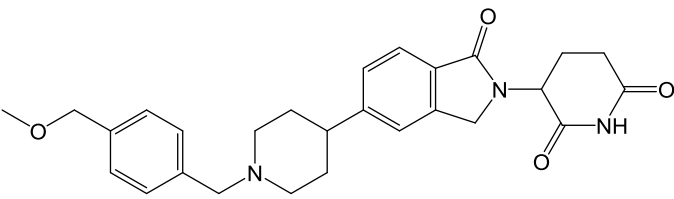
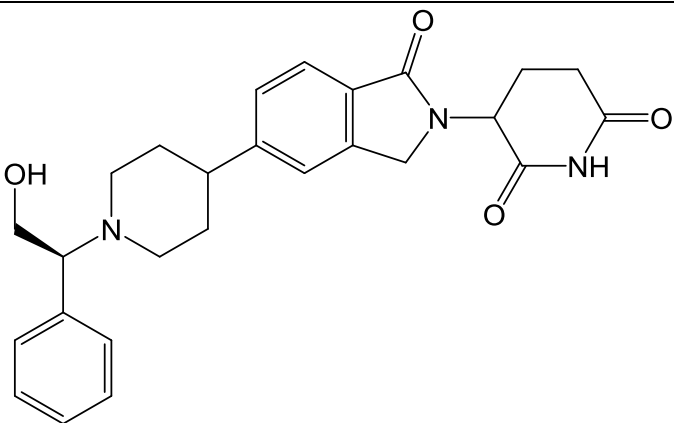
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-218		2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperidin-1-yl)metil)fenoxi) acetonitrilo
I-219		3-(5-(1-((1H-indazol-5-yl)metil)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-220		3-(5-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-221		3-(5-(1-((7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-yl)metil)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-222		bencil 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl) piperidina-1-carboxilato

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-223		3-(1-oxo-5-(1-(2- fenilacetil)piperidin-4- il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6- diona
I-224		3-(1-oxo-5-(1-(2,2,2-trifluoro-1- feniletil)piperidin-4-il)isoindolin- 2-il) piperidina-2,6-diona
I-225		3-(5-(1-(4-(5-metilbenzo[d]tiazol- 2-il)bencil)piperidin-4-il)-1- oxoisoindolin-2-il) piperidina- 2,6-diona
I-226		3-(5-(1-(isoquinolin-1- ilmetil)piperidin-4-il)-1- oxoisoindolin-2-il) piperidina- 2,6-diona

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-227		3-(5-(1-(4-(4-metoxipiperidin-1-yl)bencil)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-228		3-(5-(1-(4-(isopropiltio)bencil)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-229		terc-butil (5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperidin-1-yl)metil)-4-(trifluorometil)thiazol-2-yl) carbamato
I-230		3-(1-oxo-5-(1-((S)-1-phenyletil)piperidin-4-yl)isoindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-231		Ácido 2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1-oxoisindolin-5-yl)piperidin-1-yl)metil)fenil) acético
I-232		3-(5-(1-((7-fluoroquinolin-2-yl)metil)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-233		3-(5-(1-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)oxazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-234		3-(5-(1-((2-amino-4-(trifluorometil)thiazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-235		3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida
I-236		3-(5-(1-(3-(morfolinosulfonil)encil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-237		4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida
I-238		3-(1-oxo-5-(1-(thiazol-4-il)metil)piperidin-4-il)isindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

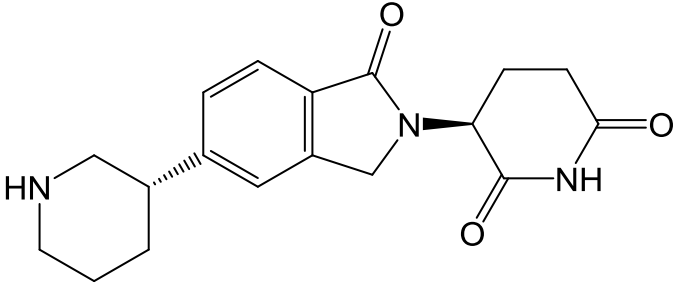
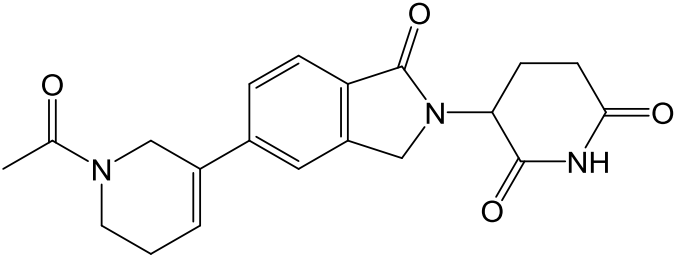
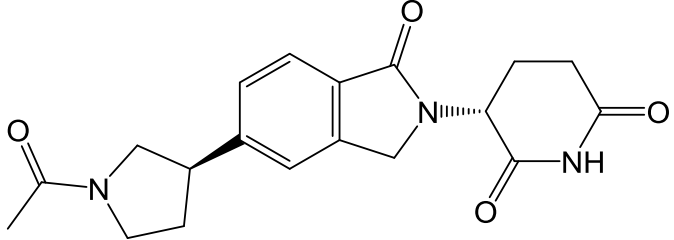
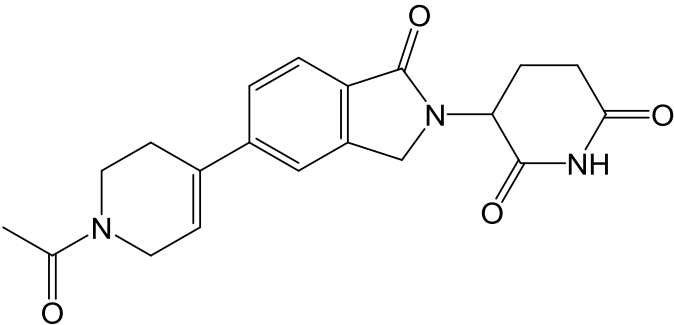
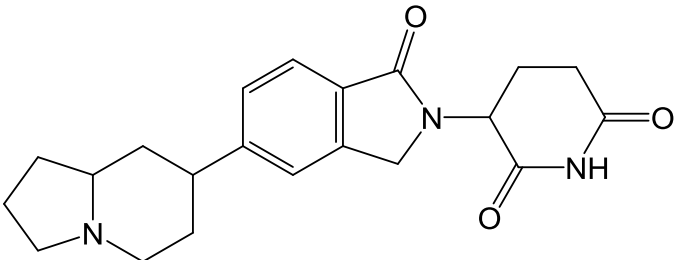
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-239		3-(1-oxo-5-(1-(quinoxalin-6-ylmethyl)piperidin-4-yl)isoindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-240		3-(5-(1-((2-(4-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-241		3-(1-oxo-5-(1-((3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-242		3-(5-(1-(4-(terc-butyl)benzoyl)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-243		3-(1-oxo-5-(1-((5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-244		3-(5-(1-(4-((4-fluorobencil)oxi)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-245		3-(5-(1-((3-metilisoxazol-5-yl)methyl)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-246		3-(5-(1-(isoxazol-3-ylmethyl)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-247		3-(1-oxo-5-(1-((R)-1-phenylethyl)piperidin-4-yl)isoindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-248		3-(5-(1-(4-(methoxymethyl)benzyl)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-249		3-(5-(1-((S)-2-hidroxi-1-pheniletil)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona

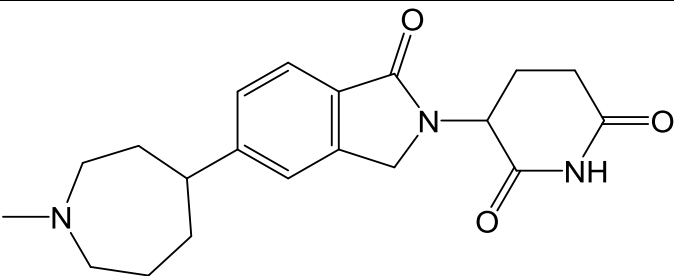
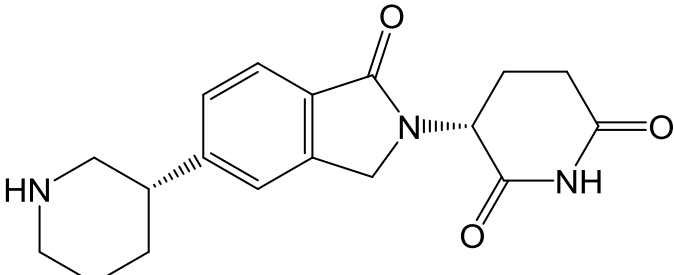
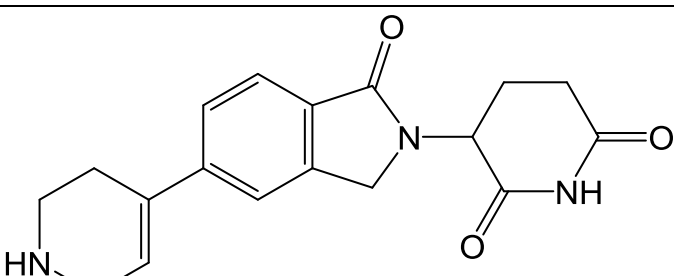
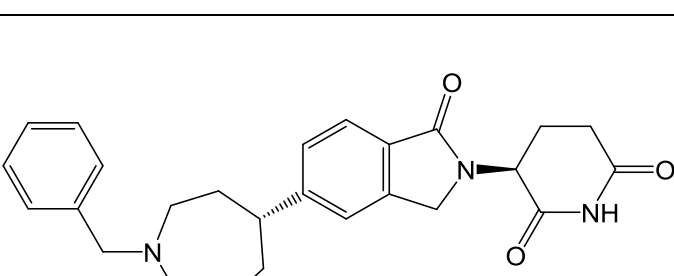
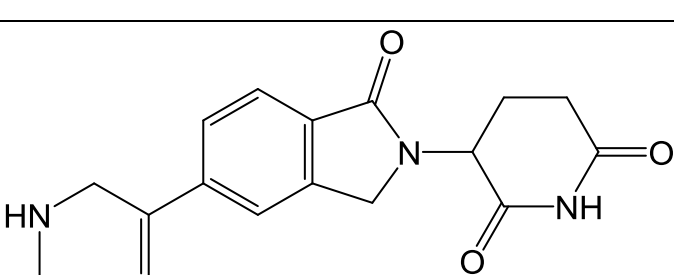
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-250		3-(1-oxo-5-(1-((fenilsulfonyl)piperidin-4- il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6- diona
I-251		3-(5-(1-((5-metil-3-fenilisoxazol- 4-il)metil)piperidin-4-il)-1- oxoisoindolin-2-il) piperidina- 2,6-diona
I-252		3-(5-(1-(4- ((difluorometil)sulfonyl)bencil)pip eridin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-253		3-(1-oxo-5-(1-(2,2,2- trifluoroetil)piperidin-4- il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6- diona
I-254		metil 2-((4-(2-(2,6- dioxopiperidin-3-il)-1- oxoisoindolin-5-il)piperidin-1- il)metil)oxazol-4-carboxilato

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-255		3-(1-oxo-5-(1-(4-(piridin-2-ilmetoxi)bencil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-256		3-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-257		3-(5-(1-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-258		3-(5-(1-((3-ciclohexilisoxazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-259		3-(1-oxo-5-(1-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-260		3-(5-(1-bencilpirrolidin-3-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

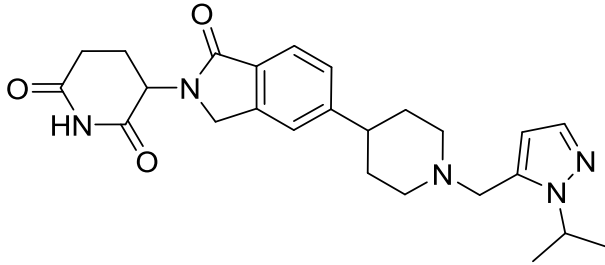
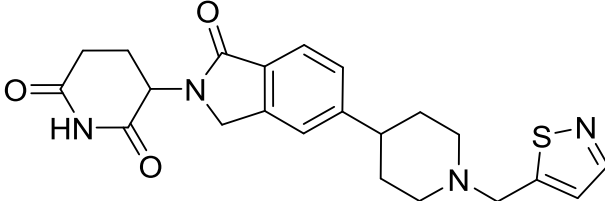
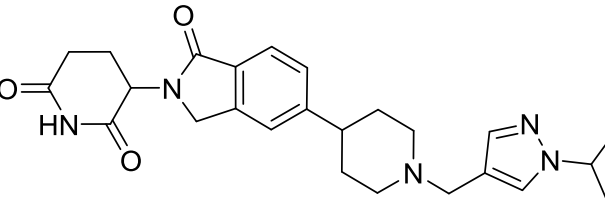
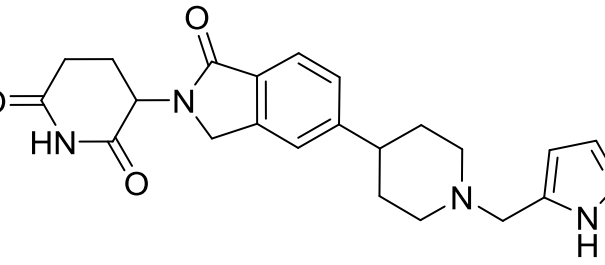
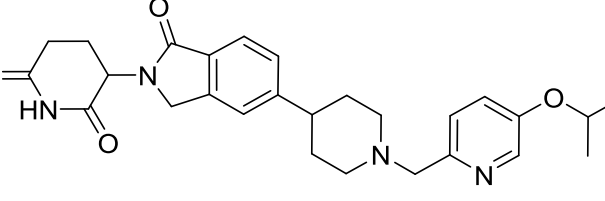
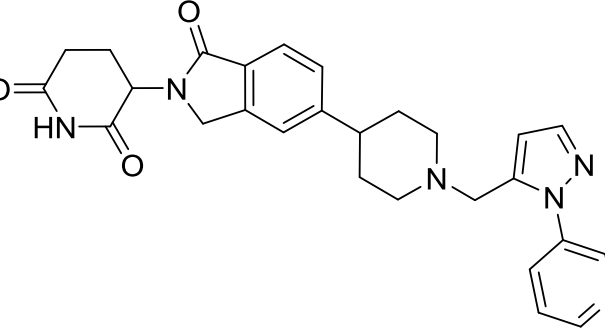
Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-261		(R)-3-(5-((R)-1-benzilazepan-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-262		(S)-3-(5-((S)-1-benzilazepan-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-263		3-(5-(1-benzilazepan-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-264		3-(5-(1-metil-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-265		3-(5-(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-266		<i>trans</i> -3-(1-oxo-5-(1-((4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)pi peridin-4-yl)isindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-267		(S)-3-(1-oxo-5-((S)-piperidin-3-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-268		3-(5-(1-acetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-269		(R)-3-(5-((R)-1-acetilpirrolidin-3-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-270		3-(5-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-271		3-(5-(octahidroindolizin-7-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-272		(R)-3-(5-((S)-1-benzilazepan-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona
I-273		3-(5-((R)-1-benzilazepan-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona
I-274		3-(5-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
I-275		3-(5-(1-acetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1-oxoisindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
I-276		<i>cis</i> -3-(1-oxo-5-(1-((4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)pi peridin-4-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona
I-277		3-(1-oxo-5-(2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-4-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-278		3-(5-(1-metilazepan-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-279		(R)-3-(1-oxo-5-((S)-piperidin-3-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-280		3-(1-oxo-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-281		(S)-3-(5-((R)-1-bencilazepan-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-282		3-(1-oxo-5-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-283		3-(1-oxo-5-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-284		(S)-3-(5-((R)-1-acetilpirrolidin-3-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-285		3-(5-(1-((6-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-286		3-(1-oxo-5-(1-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-287		3-(5-(1-(4-etoxibencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-288		3-(1-oxo-5-(1-((1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-289		3-(5-(1-((1-isopropil-1H-pirazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-290		3-(5-(1-(isotiazol-5-ilmetil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-291		3-(5-(1-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-292		3-(5-(1-((1H-pirazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-293		3-(5-(1-((5-isopropoxipiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-294		3-(1-oxo-5-(1-((1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-295		3-(1-oxo-5-(1-((1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-296		5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo
I-297		3-(5-(1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-298		3-(5-(1-((1-etil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona
I-299		3-(5-(1-((6-metoxipiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona

Compuesto Nro.	Estructura	Nombre del compuesto
I-300		3-(5-(1-((3-((3S,5S)-adamantan-1-yl)-1H-pirazol-5-yl)methyl)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-301		3-(5-(1-((6-isopropoxypiridin-2-yl)methyl)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-302		3-(5-(1-((1-bencil-5-(piridin-2-yl)-1H-pirazol-3-yl)methyl)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona
I-303		<i>trans</i> -3-(5-(1-((4-metoxiciclohexil)methyl)piperidin-4-yl)-1-oxoisindolin-2-yl) piperidina-2,6-diona

En otra forma de realización de la invención, los compuestos de la presente invención son enantiómeros. En algunas formas de realización los compuestos enantiómeros-(S). En otras formas de realización, los compuestos son enantiómeros-R. En aún otras formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden ser enantiómeros (+) o (-).

Debe entenderse que todas las formas isoméricas quedan incluidas en la presente invención, incluso sus mezclas. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans-. También quedan incluidas todas las formas tautoméricas.

Los compuestos de la invención, y sus sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o imino éter). Todas estas formas tautoméricas están contempladas como parte de la presente invención.

Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención contempla todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de la invención incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, tanto las formas cis como las trans, así como las mezclas, se incluyen dentro del alcance de la invención. Cada compuesto divulgado en la presente incluye todos los enantiómeros que se ajustan a la estructura general del compuesto. Los compuestos pueden estar en una forma racémica o enantioméricamente pura, o cualquier otra forma en términos de estereoquímica. Los resultados del ensayo pueden reflejar los datos obtenidos para la forma racémica, la forma enantioméricamente pura, o cualquier otra forma en términos de estereoquímica.

Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de la invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

Asimismo, es posible que los compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y todas estas formas quedan incluidas dentro del alcance de la invención y las estructuras y nombres químicos. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos quedan incluidas en la invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los compuestos de la presente (incluidos los de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos así como las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), como los que pueden existir debido a los carbonos asimétricos en varios sustituyentes, incluidas las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), las formas rotaméricas, los atropisómeros y las formas diastereoméricas, caen dentro del alcance de la presente invención, como los isómeros posicionales (tales como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). (Por ejemplo, si un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, tanto las formas cis como las trans, así como las mezclas, caen dentro del alcance de la invención. Además, por ejemplo,

todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos quedan incluidas en la invención.) Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o se mezclan, por ejemplo, como racematos o con todos los otros, u otros estereoisómeros seleccionados.

5 Los centros quirales de los compuestos de la invención pueden tener la configuración S o R tal como se define en las Recomendaciones IUPAC 1974. En ciertas formas de realización, cada átomo asimétrico tiene por lo menos 50% de exceso enantiomérico, por lo menos 60% de exceso enantiomérico, por lo menos 70% de exceso enantiomérico, por lo menos 80% de exceso enantiomérico, por lo menos 90% de exceso enantiomérico, por lo menos 95% de exceso enantiomérico, o por lo menos 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R)- o
 10 (S)-. Los sustituyentes en los átomos con dobles enlaces insaturados pueden, de ser posible, estar presentes en la forma cis- (Z) o trans- (E).

El uso de los términos “sal”, “solvato”, “éster”, “profármaco” y similares está destinado a aplicarse igualmente a la sal, solvato, éster y profármaco de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

15 Los compuestos de la invención pueden formar sales que también caen dentro del alcance de la presente invención. La referencia a un compuesto de la Fórmula se entiende en general que incluye la referencia a sus sales, salvo indicación en contrario.

Los compuestos e intermedios se pueden aislar y usar como el compuesto per se. Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar las formas no marcadas, así como las formas marcadas
 20 isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas indicadas en el presente, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , respectivamente. La invención incluye varios compuestos marcados isotópicamente
 25 conforme se definen en el presente, por ejemplo, aquellos en los cuales isótopos radiactivos, tales como ^3H , ^{13}C , y ^{14}C , están presentes. Tales compuestos marcados con isótopos son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de reacción cinética (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o imagenología, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT), incluidos los ensayos de distribución en tejido con fármaco o sustrato, o en el tratamiento radioactivo de pacientes.
 30 En particular, un compuesto con ^{18}F , ^{11}C o marcado puede ser particularmente útil en los estudios PET o SPECT.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor vida media in vivo, requisitos de dosificación reducidos, inhibición reducida de CYP450 (competitiva o dependiente del tiempo) o una mejora en el índice terapéutico. Por ejemplo, la sustitución con deuterio puede modular los efectos

secundarios no deseados del compuesto no deuterado, como la inhibición competitiva de CYP450, la inactivación de CYP450 dependiente del tiempo, etc. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de los compuestos de la presente invención. La concentración de un isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término “factor de enriquecimiento isotópico” de acuerdo con la presente significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de la presente se denomina deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de por lo menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), por lo menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), por lo menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), por lo menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), por lo menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), por lo menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), por lo menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), por lo menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), por lo menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o por lo menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante la ejecución de los procedimientos descriptos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones que se describen a continuación utilizando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado isotópicamente.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D₂O, *d*₆-acetona, *d*₆-DMSO.

La presente invención se refiere a compuestos que son moduladores de los niveles de proteína IKZF2. En una forma de realización, los compuestos de la presente invención disminuyen los niveles de proteína IKZF2. En una forma de realización, los compuestos de la presente invención reducen los niveles de proteína IKZF2. En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención son degradadores de IKZF2.

La presente invención se refiere a compuestos que son moduladores de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. En una forma de realización, los compuestos de la presente invención disminuyen los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. En una forma de realización, los compuestos de la presente invención reducen los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención son degradadores de IKZF2.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son selectivos sobre otras proteínas. De acuerdo a la presente, "modulador selectivo", "degradador selectivo", o "compuesto selectivo" hace referencia a, por ejemplo, un compuesto de la invención, que modula, disminuye, reduce los niveles de una proteína específica o degrada una proteína específica en mayor medida que cualquier otra proteína. Un "modulador selectivo", "degradador selectivo", o "compuesto selectivo" se puede identificar, por ejemplo, comparando la capacidad de un compuesto de modular, disminuir o reducir los niveles o degradar una proteína específica en cuanto a su

capacidad de modular, disminuir, o reducir los niveles o degradar otras proteínas. En algunas formas de realización, la selectividad se puede identificar midiendo el EC_{50} o IC_{50} de los compuestos.

En algunas formas de realización, los compuestos de la presente solicitud son moduladores selectivos de IKZF2. De acuerdo con la presente “modulador de IKZF2 selectivo”, “degradador de IKZF2 selectivo”, o “compuesto IKZF2 selectivo” se refiere a un compuesto de la solicitud, por ejemplo, que modula, disminuye o reduce efectivamente los niveles de proteína IKZF2 o degrada la proteína IKZF2 en mayor medida que cualquier otra proteína, particularmente cualquier proteína (factor de transcripción) de la familia de proteínas Ikaros (por ejemplo, IKZF1, IKZF3, IKZF4, e IKZF5).

Un “modulador de IKZF2 selectivo”, “degradador de IKZF2 selectivo”, o “compuesto IKZF2 selectivo” se puede identificar, por ejemplo, comparando la capacidad de un compuesto para modular los niveles de proteína IKZF2 a su capacidad para modular los niveles de otros miembros de la familia de proteínas Ikaros u otras proteínas. Por ejemplo, una sustancia puede ser analizada en cuanto a su capacidad de modular los niveles de proteína IKZF2, así como también IKZF1, IKZF3, IKZF4, IKZF5, y otras proteínas. En algunas formas de realización, la selectividad se puede identificar midiendo el EC_{50} de los compuestos. En algunas formas de realización, un degradador de IKZF2 selectivo se identifica al comparar la capacidad de un compuesto de degradar IKZF2 a su capacidad de degradar otros miembros de la familia de proteínas Ikaros u otras proteínas.

En ciertas formas de realización, los compuestos de la solicitud son degradadores de IKZF2 que exhiben por lo menos 2-veces, 3-veces, 5-veces, 10-veces, 25-veces, 50-veces, o 100-veces selectividad para la degradación de IKZF2 sobre otras proteínas (por ejemplo, IKZF1, IKZF3, IKZF4, e IKZF5). En varias formas de realización, los compuestos de la solicitud exhiben hasta 1000-veces selectividad para la degradación de IKZF2 sobre otras proteínas.

En ciertas formas de realización, los compuestos de la solicitud exhiben por lo menos 2-veces, 3-veces, 5-veces, 10-veces, 25-veces, 50-veces, o 100-veces selectividad para la degradación de IKZF2 sobre los otros miembros de la familia de proteínas Ikaros (por ejemplo, IKZF1, IKZF3, IKZF4, e IKZF5). En varias formas de realización, los compuestos de la solicitud exhiben hasta 1000-veces selectividad para la degradación de IKZF2 sobre los otros miembros de la familia de proteínas Ikaros (por ejemplo, IKZF1, IKZF3, IKZF4, e IKZF5).

En ciertas formas de realización, los compuestos de la solicitud exhiben por lo menos 2-veces, 3-veces, 5-veces, 10-veces, 25-veces, 50-veces, o 100-veces selectividad para la degradación de IKZF2 sobre IKZF1. En varias formas de realización, los compuestos de la solicitud exhiben hasta 1000-veces selectividad para la degradación de IKZF2 sobre IKZF1.

En ciertas formas de realización, los compuestos de la solicitud exhiben por lo menos 2-veces, 3-veces, 5-veces, 10-veces, 25-veces, 50-veces, o 100-veces selectividad para la degradación de IKZF2 sobre IKZF3. En

varias formas de realización, los compuestos de la solicitud exhiben hasta 1000-veces selectividad para la degradación de IKZF2 sobre IKZF3.

En ciertas formas de realización, los compuestos de la solicitud exhiben por lo menos 2-veces, 3-veces, 5-veces, 10-veces, 25-veces, 50-veces, o 100-veces selectividad para la degradación de IKZF2 sobre IKZF4. En
5 varias formas de realización, los compuestos de la solicitud exhiben hasta 1000-veces selectividad para la degradación de IKZF2 sobre IKZF4.

En ciertas formas de realización, los compuestos de la solicitud exhiben por lo menos 2-veces, 3-veces, 5-veces, 10-veces, 25-veces, 50-veces, o 100-veces selectividad para la degradación de IKZF2 sobre IKZF5. En
10 varias formas de realización, los compuestos de la solicitud exhiben hasta 1000-veces selectividad para la degradación de IKZF2 sobre IKZF5.

En ciertas formas de realización, los compuestos de la solicitud exhiben por lo menos 2-veces, 3-veces, 5-veces, 10-veces, 25-veces, 50-veces, o 100-veces selectividad para la degradación de IKZF2 e IKZF4 sobre los
otros miembros de la familia de proteínas Ikaros (por ejemplo, IKZF1, IKZF3, e IKZF5). En varias formas de
realización, los compuestos de la solicitud exhiben hasta 1000-veces selectividad para la degradación de IKZF2 e
15 IKZF4 sobre los otros miembros de la familia de proteínas Ikaros (por ejemplo, IKZF1, IKZF3, e IKZF5).

En ciertas formas de realización, los compuestos de la solicitud exhiben por lo menos 2-veces, 3-veces, 5-veces, 10-veces, 25-veces, 50-veces, o 100-veces selectividad para la degradación de IKZF2 e IKZF4 sobre IKZF1. En varias formas de realización, los compuestos de la solicitud exhiben hasta 1000-veces selectividad para la
degradación de IKZF2 e IKZF4 sobre IKZF1.

En ciertas formas de realización, los compuestos de la solicitud exhiben por lo menos 2-veces, 3-veces, 5-veces, 10-veces, 25-veces, 50-veces, o 100-veces selectividad para la degradación de IKZF2 e IKZF4 sobre IKZF3. En varias formas de realización, los compuestos de la solicitud exhiben hasta 1000-veces selectividad para la
degradación de IKZF2 e IKZF4 sobre IKZF3.

En ciertas formas de realización, los compuestos de la solicitud exhiben por lo menos 2-veces, 3-veces, 5-veces, 10-veces, 25-veces, 50-veces, o 100-veces selectividad para la degradación de IKZF2 e IKZF4 sobre IKZF5. En varias formas de realización, los compuestos de la solicitud exhiben hasta 1000-veces selectividad para la
degradación de IKZF2 e IKZF4 sobre IKZF5.

En algunas formas de realización, la degradación de IKZF2 es medida por EC_{50} .

La potencia puede determinarse por el valor EC_{50} . Un compuesto con un valor EC_{50} más bajo, según lo
30 determinado en condiciones de degradación sustancialmente similares, es un degradador más potente en relación con un compuesto con un valor EC_{50} más alto. En algunas formas de realización, las condiciones sustancialmente similares comprenden la determinación de la degradación de los niveles de proteína en células que expresan la proteína específica, o un fragmento de la misma.

La invención se refiere a los compuestos descritos en este documento, así como a las sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros, o tautómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, y a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de acuerdo con la presente, o sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros, o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 **E. Métodos de síntesis de los Compuestos de la Fórmula (I')**

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante una variedad de métodos, incluyendo química estándar. Las vías sintéticas adecuadas están representadas en los Esquemas a continuación.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica tal como se indica en parte mediante los siguientes esquemas sintéticos. En los esquemas
10 descriptos a continuación, se entiende que los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos se emplean cuando es necesario de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores son manipulados de acuerdo con los métodos estándar de síntesis orgánica (T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Los
15 procesos de selección, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, deberán ser consistentes con la preparación de compuestos de la Fórmula (I').

Los expertos en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de la presente invención. En consecuencia, la presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles (a menos que se especifique en la síntesis) e incluye no solo compuestos racémicos sino también los enantiómeros y/o diastereómeros individuales.
20 Cuando se desee un compuesto como un enantiómero o diastereómero único, puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica o mediante resolución del producto final o cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un producto intermedio, o un material de partida, puede verse afectada por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compuestos" por E.L. Eliel, S.H. Wilen, and L.N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

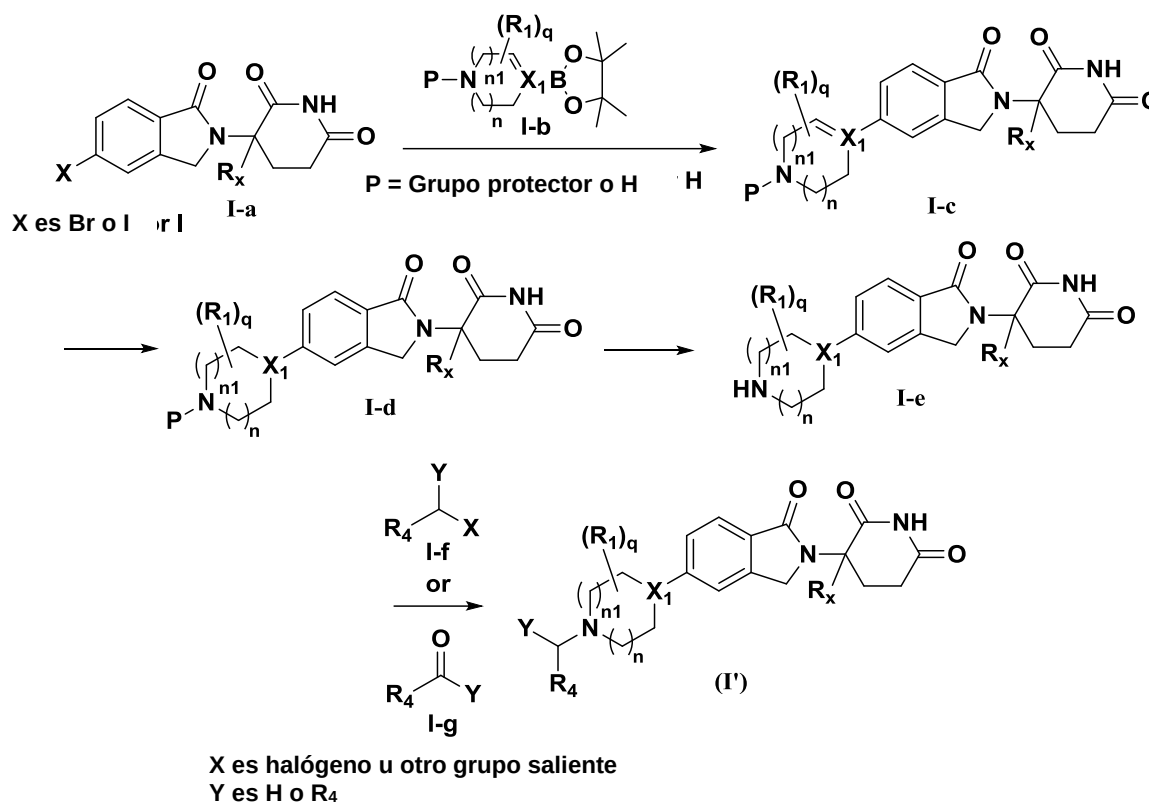
25 Los compuestos descritos en la presente pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles comercialmente o sintetizados mediante procesos orgánicos, inorgánicos y/o enzimáticos conocidos.

Preparación de los Compuestos

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas muy conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. A modo de ejemplo, los compuestos de la presente invención se
30 pueden sintetizar usando los métodos que se describen a continuación, junto con los métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones en los mismos según lo consideren los expertos. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los métodos descritos a continuación.

Los compuestos la presente invención se pueden sintetizar siguiendo los pasos delineados en los Esquemas Generales I, II, III, IV, y V que comprenden diferentes secuencias de preparación de compuestos intermedios **I-a** a **I-p**. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o son preparados mediante procedimientos conocidos en la literatura citada o de acuerdo con lo ilustrado.

5 Esquema General I

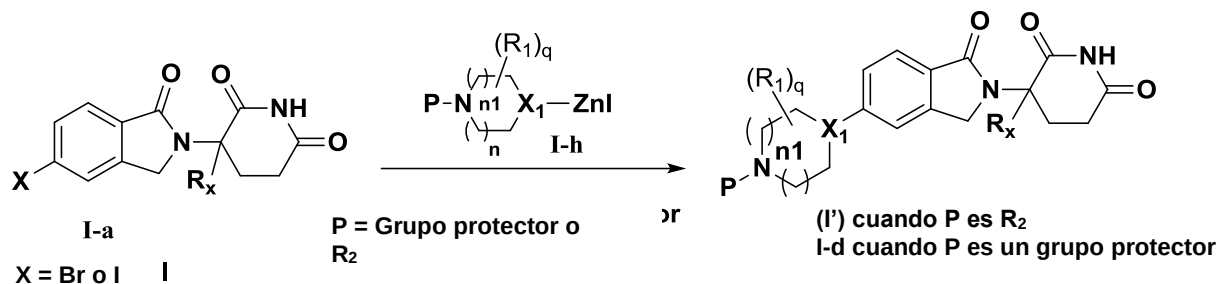


en donde X_1 es CR_3 , y R_1 , R_2 , R_3 , R_x , n , n_1 , y q están definidos en la Fórmula (I').

La forma general de preparar los compuestos de la Fórmula (I') en donde X_1 es CH y R_2 es un alquilo sustituido (opcionalmente sustituido con uno o más R_4) usando los intermediarios **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-d**, **I-e**, **I-f**, y **I-g** está delineada en el Esquema General I. El acoplamiento de **I-a** con el éster borónico **I-b** usando un catalizador (por ejemplo, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$), y una base (por ejemplo, carbonato de cesio (Cs_2CO_3)), en un disolvente (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida (DMF)) a temperatura elevada da como resultado **I-c**. La hidrogenación de **I-d** en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, Pd/C o PtO_2) en un disolvente (por ejemplo, DMF) y bajo una atmósfera de gas hidrógeno provee **I-d**. Cuando P es un grupo protector de amina (por ejemplo, *tert*-butiloxicarbonilo (Boc)) el intermedio **I-d** se desprotege usando un ácido fuerte como ácido trifluoroacético (TFA) o ácido clorhídrico (HCl) en un disolvente (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), 1,2-dicloroetano, dioxano o diclorometano (DCM)) opcionalmente a temperatura elevada para proveer **I-e**. La aminación reductiva de **I-e** con aldehído o cetona **I-g** provee un compuesto de la Fórmula (I') donde X_1 es CH y R_2 es un alquilo sustituido. Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I') donde X_1 es CH y R_2 es un alquilo sustituido pueden obtenerse

por alquilación de **I-e** con un alquil haluro (**I-f**) en presencia de una base (por ejemplo, NEt_3 , Cs_2CO_3 , etc.), en un disolvente (por ejemplo, DCM, DMF, etc.), y opcionalmente a temperatura elevada.

Esquema General II

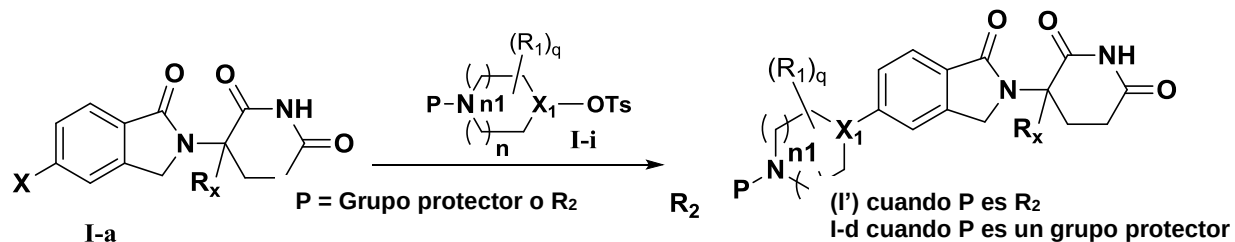


5 en donde X_1 es CR_3 , y R_1 , R_2 , R_3 , R_x , n , n_1 , y q están definidos en la Fórmula (I').

La forma general de preparar los Compuestos de la Fórmula (I') (en donde X_1 es CH y P es R_2) y el intermedio **I-d** (en donde X_1 es CH y P es un grupo protector) usando el intermedio **I-h**, está descrita en el Esquema General II. El acoplamiento de **I-a** con zincato **I-h** usando un catalizador (*por ejemplo*, XphosPd G2) en un disolvente (*por ejemplo*, THF) a temperatura elevada da como resultado los compuestos de la Fórmula (I') o el intermedio **I-d**. Cuando P es un grupo protector amina (por ejemplo, *terc*-butiloxicarbonilo (Boc)) el intermedio **I-d** se desprotege usando un ácido fuerte como ácido trifluoroacético (TFA) o ácido clorhídrico (HCl) en un disolvente (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), 1,2-dicloroetano o diclorometano (DCM)) opcionalmente a temperatura elevada para proveer **I-e** que puede ser adicionalmente funcionalizado de acuerdo con lo descrito en el Esquema General I. Cuando P es el sustituyente deseado, entonces el producto equivale a un compuesto de la

15 Fórmula (I').

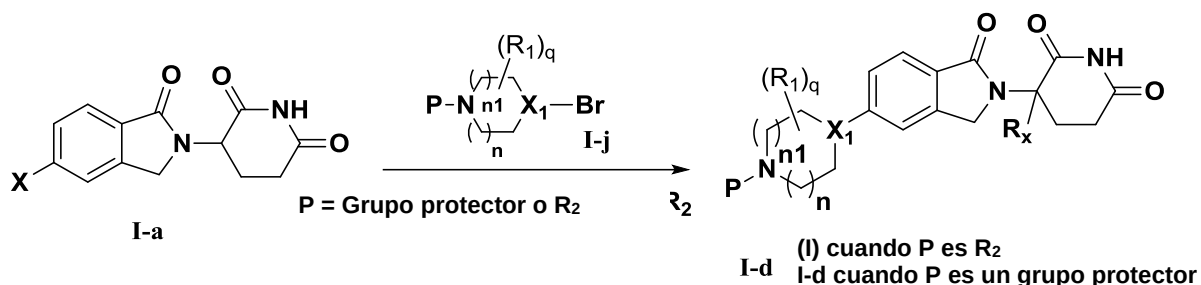
Esquema General III



en donde X_1 es CR_3 , y R_1 , R_2 , R_3 , R_x , n , n_1 , y q están definidos en la Fórmula (I').

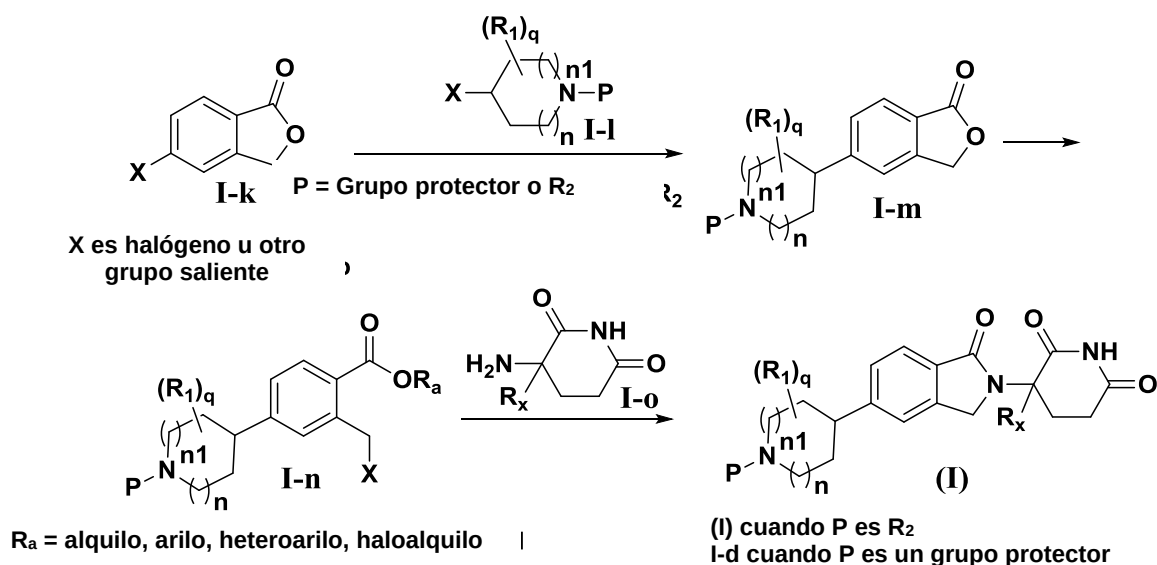
La forma general de preparar los Compuestos de la Fórmula (I') (en donde X_1 es CH y P es R_2) y el intermedio **I-d** (en donde X_1 es CH y P es un grupo protector) usando el intermedio **I-i**, está descrita en el Esquema General III. El acoplamiento de **I-a** con tosilato **I-i** usando un catalizador (*por ejemplo* $\text{NiBr}_2 \cdot \text{DME}$ con 4,4-di-*terc*-butil-2,2'-dipiridilo (di-*t*-Bu-bipy), y polvo de manganeso (Mn)), con yoduro de potasio (KI), y una base (por ejemplo, 4-etil-piridina) en un disolvente (por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida (DMA)) a temperatura elevada da como resultado los compuestos de la Fórmula (I') o el intermedio **I-d**.

20

Esquema General IV

en donde X₁ es CR₃, y R₁, R₂, R₃, R_x, n, n₁, y q están definidos en la Fórmula (I').

La forma general de preparar los Compuestos de la Fórmula (I') (en donde X₁ es CH y P es R₂) y el intermedio **I-d** (en donde X₁ es CH y P es un grupo protector) usando los intermedios **I-j**, está descrita en el Esquema General IV. El acoplamiento de **I-a** con bromuro **I-j** usando un catalizador (*por ejemplo* NiI₂ con 4,4-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo (di-*t*-Bu-bipy), cloruro de magnesio y polvo de manganeso (Mn)), con una base (*por ejemplo*, 4-etil-piridina), en un disolvente (*por ejemplo*, *N,N*-dimetilacetamida (DMA)) a temperatura elevada da como resultado los compuestos de la Fórmula (I') o el intermedio **I-d**.

Esquema General V:

en donde R₁, R₂, R_x, q, n, y n₁ están definidos en la Fórmula (I').

La forma general de preparar los Compuestos de la Fórmula (I') en donde X₁ es CH y ----- es un enlace simple y el intermedio **I-p** usando los intermedios **I-k**, **I-l**, **I-m**, **I-n**, y **I-o** está descrita en el Esquema General V. El acoplamiento de **I-k** con **I-l** usando un catalizador (*por ejemplo*, NiBr₂•DME con 4,4-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo (di-*t*-Bu-bipy) o 2-amidinopiridina), polvo de manganeso (Mn), y yoduro de potasio (KI), en un disolvente (*por ejemplo* *N,N*-dimetilacetamida (DMA)) opcionalmente a temperatura elevada da como resultado el intermedio **I-m**. El Intermedio **I-m** luego puede ser convertido en el haloéster correspondiente **I-n** usando cloruro de tionilo (SOCl₂) en un disolvente (*por ejemplo*, EtOH) y opcionalmente a temperatura elevada. La

ciclización con 3-aminopiperidina-2,6-diona **I-o** o su sal de HCl o CF₃CO₂H usando una base (por ejemplo, *i*-Pr₂NEt) en un disolvente (por ejemplo, DMF) y opcionalmente a temperatura elevada provee los compuestos de la Fórmula (I') o el intermedio **I-p**.

Una mezcla de enantiómeros, diastereómeros e isómeros *cis/trans* resultantes del proceso descrito anteriormente se puede separar en sus componentes individuales mediante una técnica de sal quirál, cromatografía usando fase normal, fase inversa o columna quirál, dependiendo de la naturaleza de la separación.

Cualquier racemato resultante de compuestos de la presente invención o de compuestos intermedios se puede resolver en antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de sus sales diastereoméricas, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticas, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluolil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los compuestos racémicos de la presente invención o los compuestos intermedios racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quirál, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quirál.

Cualquier mezcla resultante de estereoisómeros se puede separar sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros, diastereoisómeros, racematos geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Debe entenderse que, en la descripción y fórmula antes indicada, los diversos grupos R₁, R₂, R₃, R_x, n, n₁, y q y las demás variables son como han sido definidas, salvo indicación en contrario. Además, a los fines sintéticos, los compuestos de los Esquemas Generales **I**, **II**, **III**, **IV**, y **V** son meramente representativos con radicales elegidos para ilustrar la metodología sintética general de los compuestos de la Fórmula (I') según se han definido.

F. Métodos de uso de compuestos de la Fórmula (I')

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir, eliminar una enfermedad o trastorno en un paciente asociado con la modulación de los niveles de proteína IKZF2. El método comprende administrar a un paciente que necesite un tratamiento contra enfermedades o trastornos asociados con la modulación de los niveles de proteína IKZF2 una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno que es afectada por la modulación de los niveles de proteína IKZF2. El método comprende administrar a un paciente que necesite un tratamiento contra enfermedades o trastornos afectados por la modulación de los niveles de proteína IKZF2 una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula

(I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno que es afectado por la reducción de los niveles de proteína IKZF2. El método comprende administrar a un paciente que necesite un tratamiento contra enfermedades o trastornos afectados por la reducción de los niveles de proteína IKZF2 una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco,
10 estereoisómero, o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno que es afectado por una disminución en los niveles de proteína IKZF2. El método comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento para enfermedades o trastornos afectados por la reducción o disminución de los niveles de proteína IKZF2 una cantidad efectiva de un Compuesto de la Fórmula
15 (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una
20 composición que comprende un Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o trastorno que es afectado por la modulación de los niveles de proteína IKZF2.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una
25 sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o trastorno que es afectado por la reducción o disminución en los niveles de proteína IKZF2.

30 Otro aspecto de la invención se refiere a un Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un

medicamento para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno que es afectado por la modulación de los niveles de proteína IKZF2.

Otro aspecto de la invención se refiere a un Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una
5 composición que comprende un Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno que es afectado por la reducción o disminución en los niveles de proteína IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de modulación de los niveles de proteína
10 IKZF2. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son modulados por la degradación de la
15 proteína IKZF2. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son modulados por la degradación de la proteína IKZF2 mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno en un paciente asociado con la reducción o disminución de los niveles de proteína IKZF2, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un Compuesto de la
20 Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención además se refiere al uso de un degradador de IKZF2 para la preparación de un
25 medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2, en donde el medicamento comprende un Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una
30 enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2, en donde el medicamento comprende un Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno dependiente o mediado por IKZF2, en donde el medicamento comprende un Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un

5 Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato,

10 profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de los niveles de proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de IKZF2 son modulados mediante la degradación de la proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son modulados por la degradación de la proteína IKZF2 mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con la modulación de los niveles de proteína IKZF2. En algunas formas de realización,

20 los niveles de IKZF2 son modulados mediante la degradación de la proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son modulados por la degradación de la proteína IKZF2 mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un Compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

25 o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad asociada con la modulación de los niveles de proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son modulados por la degradación de la proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son modulados por la degradación de la proteína IKZF2 mediada por

30 una ligasa E3.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un

medicamento para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la reducción de los niveles de proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de IKZF2 son reducidos mediante la degradación de la proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de IKZF2 son reducidos mediante la degradación de la proteína IKZF2 mediada por una ligasa E3.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con la reducción de los niveles de proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los
10 niveles de IKZF2 son reducidos mediante la degradación de la proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de IKZF2 son reducidos mediante la degradación de la proteína IKZF2 mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato,
15 profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad asociada con la reducción de los niveles de proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son reducidos a través de la degradación de la proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de IKZF2 son reducidos mediante la degradación de la proteína IKZF2 mediada por una ligasa E3.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno asociado con una disminución en los niveles de proteína
25 IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de IKZF2 son disminuidos a través de la degradación de la proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son disminuidos a través de la degradación de la proteína IKZF2 mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una
30 composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con una disminución en los niveles de proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de IKZF2 son disminuidos a través de la degradación de la proteína IKZF2. En algunas formas de

realización, los niveles de proteína IKZF2 son disminuidos a través de la degradación de la proteína IKZF2 mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad asociada con una disminución en los niveles de proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son reducidos a través de la degradación de la proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son disminuidos a través de la degradación de la proteína IKZF2 mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de inhibición de la actividad de IKZF2 a través de la degradación de IKZF2. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 e IKZF4 es mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir la actividad de IKZF2 a través de la degradación de IKZF2. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 es mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la inhibición de la actividad de IKZF2 a través de la degradación de IKZF2. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 es mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de IKZF2 a través de la degradación de IKZF2. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 es mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de inhibición de la actividad de IKZF2 e IKZF4 a través de la degradación de IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 e IKZF4 es mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir la actividad de IKZF2 e IKZF4 a través de la degradación de IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 e IKZF4 es mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la inhibición de la actividad de IKZF2 e IKZF4 a través de la degradación de IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 e IKZF4 es mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de IKZF2 e IKZF4 a través de la degradación de IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 e IKZF4 es mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de IKZF2 e IKZF4 a través de la degradación de IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 e IKZF4 es mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de los niveles de proteínas IKZF2 e IKZF4. El método comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento para enfermedades o trastornos asociados con la modulación de los niveles de proteínas IKZF2 e IKZF4 una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de modulación de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero

farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son modulados a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son modulados a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4 mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de, reducción de, o una disminución en los niveles de proteína IKZF4. El método comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento para enfermedades o trastornos asociados con la modulación de, reducción de, o disminución de los niveles de proteína IKZF4 una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF4 son modulados, reducidos, o disminuidos a través de la degradación de las proteínas IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF4 son modulados, reducidos, o disminuidos a través de la degradación de la proteína IKZF4 mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de modulación, reducción o disminución los niveles de proteína IKZF4. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF4 son modulados, reducidos, o disminuidos a través de la degradación de las proteínas IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF4 son modulados, reducidos, o disminuidos a través de la degradación de la proteína IKZF4 mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de, reducción de, o una disminución en los niveles de proteína IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF4 son modulados, reducidos, o disminuidos a través de la degradación de las proteínas IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF4 son modulados, reducidos, o disminuidos a través de la degradación de la proteína IKZF4 mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento, 5 prevención, inhibición, o eliminación de una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de, reducción de, o una disminución en los niveles de proteína IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF4 son modulados, reducidos, o disminuidos a través de la degradación de las proteínas IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF4 son modulados, reducidos, o disminuidos a través de la degradación de la proteína IKZF4 mediada por una ligasa E3.

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de, 15 reducción de, o una disminución en los niveles de proteína IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF4 son modulados, reducidos, o disminuidos a través de la degradación de las proteínas IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF4 son modulados, reducidos, o disminuidos a través de la degradación de la proteína IKZF4 mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una 20 enfermedad o trastorno asociado con la reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. El método comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento para enfermedades o trastornos asociados con la reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, 25 profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la 30 Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4 mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno asociado con una disminución en los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. El método comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento para enfermedades o trastornos asociados con una disminución de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de disminución de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son disminuidos a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son disminuidos a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4 mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno en un paciente asociado con la modulación de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo integrado por cáncer y metástasis.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno en un paciente asociado con la reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo integrado por cáncer y metástasis.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno en un paciente asociado con una disminución en los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la

Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En una forma de realización, la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo integrado por cáncer y metástasis.

La presente invención además se refiere al uso de un modulador de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 e IKZF4, en donde el medicamento comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 e IKZF4, en donde el medicamento comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con la modulación de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son modulados a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son modulados a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4 mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con la modulación de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son modulados a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son modulados a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4 mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato,

profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con la reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4 mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con la reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, IKZF2 e IKZF4 son reducidos a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4 mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con una disminución en los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son disminuidos a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son disminuidos a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4 mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con una disminución en los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, IKZF2 e IKZF4 son disminuidos a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son disminuidos a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4 mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad asociada con la modulación de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de

realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son modulados a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son modulados a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4 mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción o la disminución de los niveles de proteína IKZF2, en donde la reducción o disminución de los niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción o la disminución de los niveles de proteína IKZF2 en donde la reducción o disminución de niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 mediante la reducción o la disminución de los niveles de proteína IKZF2 en donde la reducción o disminución de niveles de proteína IKZF2 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 e IKZF4 mediante la reducción o disminución de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 en donde la reducción o disminución de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 e IKZF4.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato,

profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 e IKZF4 mediante la reducción o disminución de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 en donde la reducción o disminución de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 e IKZF4.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 e IKZF4 mediante la reducción o
10 disminución de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 en donde la reducción o disminución de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 trata la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 e IKZF4.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar el cáncer. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una
15 composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato,
20 profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de un cáncer.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un
25 medicamento para tratar un cáncer.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del
30 cáncer.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de un cáncer dependiente de IKZF2. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la

Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de un cáncer dependiente de IKZF2.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer dependiente de IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un cáncer dependiente de IKZF2.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de un cáncer dependiente de IKZF2 e IKZF4. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de un cáncer dependiente de IKZF2 e IKZF4.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer dependiente de IKZF2 e IKZF4.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un cáncer dependiente de IKZF2 e IKZF4.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de un cáncer afectado por la modulación de, la reducción de, o una disminución en los niveles de proteína IKZF2. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de un cáncer afectado por la modulación de, la reducción de, o una disminución en los niveles de proteína IKZF2.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer afectado por la modulación de, la reducción de, o una disminución en los niveles de proteína IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un cáncer afectado por la modulación de, la reducción de, o una disminución en los niveles de proteína IKZF2.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de un cáncer afectado por la modulación de, la reducción de, o una disminución en los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de un cáncer
5 afectado por la modulación de, la reducción de, o una disminución en los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un
10 medicamento para tratar un cáncer afectado por la modulación de, la reducción de, o una disminución en los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato,
15 profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un cáncer afectado por la modulación de, la reducción de, o una disminución en los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de degradación de IKZF2. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula
20 (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 es mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula
25 (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para degradar IKZF2. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 es mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal,
30 hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la degradación de IKZF2. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 es mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para degradar IKZF2. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 es mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de modulación de los niveles de proteína IKZF2 a través de la degradación de IKZF2. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 es mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para modular los niveles de proteína IKZF2 a través de la degradación de IKZF2. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 es mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la modulación de los niveles de proteína IKZF2 a través de la degradación de IKZF2. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 es mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para modular los niveles de proteína IKZF2 a través de la degradación de IKZF2. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 es mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 en un paciente que lo necesita mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2 a través de la degradación de IKZF2. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 es mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato,

profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 en un paciente que lo necesita mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2 a través de la degradación de IKZF2. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 es mediada por una ligasa E3.

5 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 en un paciente que lo necesita, mediante la modulación de los
10 niveles de proteína IKZF2 a través de la degradación de IKZF2. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 es mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato,
15 profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 en un paciente que lo necesita mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2 a través de la degradación de IKZF2. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 es mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de degradación de IKZF2. El método
20 comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 es mediada por una ligasa E3.

25 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para degradar IKZF2. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 es mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una
30 sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la degradación de IKZF2. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 es mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para degradar IKZF2. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 es mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de reducción de la proliferación de una célula, el método comprende poner en contacto la célula con un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, que reduce los niveles de proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son reducidos a través de la degradación de la proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son reducidos a través de la degradación de la proteína IKZF2 mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para reducir la proliferación de una célula mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son reducidos a través de la degradación de la proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son reducidos a través de la degradación de la proteína IKZF2 mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la reducción de la proliferación de una célula mediante los niveles de proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son reducidos a través de la degradación de la proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son reducidos a través de la degradación de la proteína IKZF2 mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un

medicamento para reducir la proliferación de una célula mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son reducidos a través de la degradación de la proteína IKZF2. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 son reducidos a través de la degradación de la proteína IKZF2 mediada por una ligasa E3.

5 En otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno que es afectado por la modulación de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. El método comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento para enfermedades o trastornos afectados mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero
10 farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

 Otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno que es afectado por la reducción o una disminución en los niveles de proteína IKZF2 e
15 IKZF4. El método comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento para enfermedades o trastornos afectados por la reducción o disminución de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero
20 farmacéuticamente aceptable del mismo.

 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un
25 medicamento para el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o trastorno que es afectado por la modulación de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4.

 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un
30 medicamento para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno que es afectado por la modulación de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4.

 En otro aspecto, la invención se refiere al uso un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una

composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o trastorno que es afectado por la reducción o una disminución en los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4.

5 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir, o eliminar una enfermedad o trastorno que es afectado por la reducción
10 o una disminución en los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de degradación de IKZF2 e IKZF4. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato,
15 solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 e IKZF4 es mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato,
20 profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para degradar IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 e IKZF4 es mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato,
25 profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la degradación de IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 e IKZF4 es mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una
30 composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para degradar IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 e IKZF4 es mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de modulación de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 a través de la degradación de IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 e IKZF4 es mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para la modulación de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 a través de la degradación de IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 e IKZF4 es mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la modulación de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 a través de la degradación de IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 e IKZF4 es mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para la modulación de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 a través de la degradación de IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 e IKZF4 es mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 e IKZF4 en un paciente que lo necesita mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 a través de la degradación de IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 e IKZF4 es mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 e IKZF4 en un paciente que lo necesita mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 a través de la degradación de IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 e IKZF4 es mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 e IKZF4 en un paciente que lo necesita mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 a través de la degradación de IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 e IKZF4 es mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 e IKZF4 en un paciente que lo necesita mediante la modulación de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 a través de la degradación de IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 e IKZF4 es mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de degradación de IKZF2 e IKZF4. El método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 e IKZF4 es mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para degradar IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 e IKZF4 es mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la degradación de IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 e IKZF4 es mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato,

profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para degradar IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, la degradación de la proteína IKZF2 e IKZF4 es mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de reducción de la proliferación de una célula, el método comprende poner en contacto la célula con un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y reducir los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4 mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para reducir la proliferación de una célula mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4 mediada por una ligasa E3.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la reducción de la proliferación de una célula mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4 mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para reducir la proliferación de una célula mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos a través de la

degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4. En otras formas de realización, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos a través de la degradación de las proteínas IKZF2 e IKZF4 mediada por una ligasa E3.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2. El método comprende el paso de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 e IKZF4. El método comprende el paso de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 e IKZF4.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo,

o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 e IKZF4.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 e IKZF4.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de reducción de niveles de proteína IKZF2. El método comprende administrar al paciente que lo necesita un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4. El método comprende administrar al paciente que lo necesita un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la reducción de los niveles de proteína IKZF2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición, en la fabricación de un medicamento para reducir niveles de proteína IKZF2.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato,

profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para reducir los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de reducción de niveles de proteína IKZF2, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata o mejora la enfermedad o trastorno. El método comprende administrar al paciente que lo necesita un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método de reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 trata o mejora la enfermedad o trastorno. El método comprende administrar al paciente que lo necesita un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la reducción de los niveles de proteína IKZF2, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata o mejora la enfermedad o trastorno.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 trata o mejora la enfermedad o trastorno.

25 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición, en la fabricación de un medicamento para reducir niveles de proteína IKZF2, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata o mejora la enfermedad o trastorno.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un

medicamento para reducir los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 trata o mejora la enfermedad o trastorno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata o mejora la enfermedad o trastorno. El método comprende administrar al paciente que lo necesita un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 trata o mejora la enfermedad o trastorno. El método comprende administrar al paciente que lo necesita un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata o mejora la enfermedad o trastorno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 trata o mejora la enfermedad o trastorno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 trata o mejora la enfermedad o trastorno.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición que comprende un compuesto de la Fórmula (I') o la Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno mediante la reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4, en donde la reducción de los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 trata o mejora la enfermedad o trastorno.

Los compuestos de la presente invención pueden ser usados para el tratamiento de cánceres que incluyen, entre otros, liposarcoma, neuroblastoma, glioblastoma, cáncer de vejiga, cáncer adrenocortical, mieloma múltiple, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), cáncer cervical asociado al virus del papiloma humano, cáncer orofaríngeo, de pene, anal, de tiroides, o vaginal o carcinoma nasofaríngeo asociado al virus de Epstein-Barr, cáncer gástrico, cáncer de recto, cáncer de tiroides, linfoma de Hodgkin o linfoma difuso de células B grandes. El cáncer se selecciona entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, sarcomas de tejidos blandos, rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cánceres de rabdoide, cáncer respecto del cual la respuesta inmunológica es deficiente, un cáncer inmunogénico, y sarcoma de Ewing.

En algunas formas de realización de los métodos precedentes, la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 es una enfermedad o trastorno que incluye, entre otros, liposarcoma, neuroblastoma, glioblastoma, cáncer de vejiga, cáncer adrenocortical, mieloma múltiple, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer cervical asociado al virus del papiloma humano, cáncer orofaríngeo, de pene, anal, de tiroides, o vaginal o carcinoma nasofaríngeo asociado al virus de Epstein-Barr, cáncer gástrico, cáncer de recto, cáncer de tiroides, linfoma de Hodgkin o linfoma difuso de células B grandes. El cáncer se selecciona entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, sarcomas de tejidos blandos, rhabdomyosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cánceres de rabdoide, cáncer respecto del cual la respuesta inmunológica es deficiente, un cáncer inmunogénico, y sarcoma de Ewing. En una forma de realización, la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 es una enfermedad o trastorno seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, y tumor del

estroma gastrointestinal (GIST). En otra forma de realización, la enfermedad o trastorno dependiente de IKZF2 es una enfermedad o trastorno seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

5 En algunas formas de realización de los métodos precedentes, la enfermedad o trastorno afectado por la modulación, reducción o disminución de IKZF2 y/o los niveles de proteína IKZF4 es una enfermedad o trastorno que incluye, entre otros, liposarcoma, neuroblastoma, glioblastoma, cáncer de vejiga, cáncer adrenocortical, mieloma múltiple, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer cervical asociado al virus del papiloma humano, cáncer orofaríngeo, de pene, anal, de tiroides, o vaginal o carcinoma nasofaríngeo asociado
 10 al virus de Epstein-Barr, cáncer gástrico, cáncer de recto, cáncer de tiroides, linfoma de Hodgkin o linfoma difuso de células B grandes. El cáncer se selecciona entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer
 15 de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, sarcomas de tejidos blandos, rabdomiosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cánceres de rabdoide, cáncer respecto del cual la respuesta inmunológica es deficiente, un cáncer inmunogénico, y sarcoma de Ewing. En una forma de realización, la enfermedad o trastorno afectado por la modulación, reducción o disminución de IKZF2 y/o los niveles de proteína IKZF4 se selecciona entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer
 20 nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra forma de realización, la enfermedad o trastorno afectado por la modulación, reducción o disminución de IKZF2 y/o los niveles de proteína IKZF4 es una enfermedad o trastorno seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

25 En algunas formas de realización de los métodos precedentes, el cáncer dependiente de IKZF2 y el cáncer dependiente de IKZF2 e IKZF4 es un cáncer seleccionado entre liposarcoma, neuroblastoma, glioblastoma, cáncer de vejiga, cáncer adrenocortical, mieloma múltiple, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer cervical asociado al virus del papiloma humano, cáncer orofaríngeo, de pene, anal, de tiroides, o vaginal o carcinoma nasofaríngeo asociado al virus de Epstein-Barr, cáncer gástrico, cáncer de recto, cáncer de tiroides,
 30 linfoma de Hodgkin o linfoma difuso de células B grandes. El cáncer se selecciona entre cáncer de próstata, carcinoma de mama, linfomas, leucemia, mieloma, carcinoma de vejiga, cáncer de colon, melanoma cutáneo, carcinoma hepatocelular, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal, glioblastoma multiforme, glioma, cáncer de tiroides, tumor paratiroideo, cáncer nasofaríngeo, cáncer de lengua, cáncer de páncreas, cáncer de esófago, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, sarcomas de tejidos blandos,

rabdomiosarcoma (RMS), sarcoma sinovial, osteosarcoma, cánceres de rabdoide, cáncer respecto del cual la respuesta inmunológica es deficiente, un cáncer inmunogénico, y sarcoma de Ewing. En una forma de realización, el cáncer dependiente de IKZF2 y el cáncer dependiente de IKZF2 e IKZF4 es un cáncer seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC), timoma, carcinoide, y tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En otra forma de realización, el cáncer dependiente de IKZF2 y el cáncer dependiente de IKZF2 e IKZF4 es un cáncer seleccionado entre cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma, cáncer de mama triple negativo (TNBC), cáncer nasofaríngeo (NPC), cáncer colorrectal con microsatélites estables (mssCRC).

10 En algunas formas de realización de los métodos precedentes, niveles de proteína IKZF2 son modulados mediante la degradación de IKZF2. En algunas formas de realización de los métodos precedentes, niveles de proteína IKZF2 son reducidos mediante la degradación de IKZF2. En algunas formas de realización de los métodos precedentes, niveles de proteína IKZF2 son disminuidos mediante la degradación de IKZF2.

15 En algunas formas de realización de los métodos precedentes, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son modulados mediante la degradación de IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización de los métodos precedentes, los niveles de proteína IKZF2 e IKZF4 son reducidos mediante la degradación de IKZF2 e IKZF4. En algunas formas de realización de los métodos precedentes, niveles de proteína IKZF2 son disminuidos mediante la degradación de IKZF2 e IKZF4.

20 Un uso terapéutico de los compuestos o composiciones de la presente invención, que modulan los niveles de proteína IKZF2 y/o los niveles de proteína IKZF4 mediante la degradación de IKZF2 y/o IKZF4, es proveer un tratamiento a pacientes o sujetos que padecen cáncer y metástasis.

Los compuestos divulgados de la invención pueden administrarse en cantidades efectivas para tratar o prevenir un trastorno y/o prevenir su desarrollo en sujetos.

25 Los compuestos de la solicitud pueden administrarse en cantidades terapéuticamente eficaces en una terapia combinada con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas) o modalidades, por ejemplo, terapias no farmacológicas. Por ejemplo, pueden producirse efectos sinérgicos con otras sustancias antiproliferativas, anticancerígenas, inmunomoduladoras o antiinflamatorias. Cuando los compuestos de la solicitud se administran junto con otras terapias, las dosis de los compuestos coadministrados, por supuesto, dependerán del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la condición que se esté
30 tratando, etc.

La terapia de combinación incluye la administración de los compuestos de la presente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos (como, entre otros, un segundo y diferente agente antineoplásico o un segundo agente que apunta a Helios o a otro objetivo de cáncer) y terapias no farmacológicas (como como, pero no limitado a, cirugía o tratamiento con radiación). Por ejemplo, los compuestos de la solicitud

se pueden usar en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, preferiblemente compuestos que pueden mejorar el efecto de los compuestos de la solicitud. Los compuestos de la solicitud pueden administrarse simultáneamente (como una preparación única o preparación separada) o secuencialmente a la otra terapia farmacológica o modalidad de tratamiento. En general, una terapia de combinación prevé la administración de dos o más fármacos durante un ciclo de tratamiento único.

G. Administración, Composiciones Farmacéuticas y Dosificación de los Compuestos de la Fórmula (I')

La administración de los compuestos descriptos se puede lograr a través de cualquier modo de administración para agentes terapéuticos. Estos modos incluyen la administración sistémica o local, como los modos de administración oral, nasal, parenteral, transdérmica, subcutánea, vaginal, bucal, rectal o tópica.

Dependiendo del modo de administración deseado, las composiciones divulgadas pueden encontrarse en una forma de dosificación sólida, semisólida o líquida, como, por ejemplo, inyecciones, tabletas, supositorios, píldoras, cápsulas de liberación prolongada, elixires, tinturas, emulsiones, jarabes, polvos, líquidos, suspensiones, o similares, en algunos casos en dosis unitarias y compatibles con las prácticas farmacéuticas convencionales. Del mismo modo, también se pueden administrar por vía intravenosa (tanto en bolo como en infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, y todas estas formas son muy conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica.

Los ejemplos de composiciones farmacéuticas son tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, como a) un diluyente, por ejemplo, agua purificada, aceites de triglicéridos, tales como aceite vegetal hidrogenado o parcialmente hidrogenado, o mezclas de los mismos, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceites de pescado, como EPA o DHA, o sus ésteres o triglicéridos o mezclas de los mismos, ácidos grasos omega-3 o derivados de los mismos, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, sodio, sacarina, glucosa y/o glicina; b) un lubricante, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y/o polietilenglicol; para tabletas también; c) un aglutinante, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carbonato de magnesio, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como acacia, tragacanto o alginato de sodio, ceras, y/o polivinilpirrolidona, si se desea; d) un desintegrante, por ejemplo, almidones, agar, metil celulosa, bentonita, goma de xantano, ácido algíico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; e) absorbente, colorante, aromatizante y edulcorante; f) un emulsionante o agente dispersante, tal como Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproilo 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutol, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamina E TGPS u otro emulsionante aceptable; y/o g) un agente que mejora la absorción del compuesto tal como ciclodextrina, hidroxipropil-ciclodextrina, PEG400, PEG200.

Las composiciones líquidas, particularmente inyectables, pueden, por ejemplo, prepararse por disolución, dispersión, etc. Por ejemplo, el compuesto de la invención es disuelto o mezclado con un disolvente

farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar así una solución o suspensión isotónica inyectable. Se pueden usar proteínas como la albúmina, partículas de quilomacrón o proteínas séricas para solubilizar los compuestos de la invención.

Los compuestos divulgados también se pueden formular como un supositorio que se puede preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas; usando polialquilenglicoles como propilenglicol, como portador.

Los compuestos divulgados también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, que contienen colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

En algunas formas de realización, una película de componentes lipídicos se hidrata con una solución acuosa de fármaco para formar una capa lipídica que encapsula el fármaco, según lo descrito en la Patente Estadounidense Número 5,262,564, que se incorpora por completo a la presente como referencia.

Los compuestos de la presente también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan los compuestos divulgados. Los compuestos divulgados también pueden combinarse con polímeros solubles como portadores de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilspanamida-fenol, o polietileno-dipicilina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepípsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliactales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles. En una forma de realización, los compuestos de la invención no se unen covalentemente a un polímero, por ejemplo, un polímero de ácido policarboxílico, o un poliácido.

La administración por vía parenteral inyectable se utiliza generalmente para inyecciones subcutáneas, intramusculares o intravenosas e infusiones. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas o formas sólidas adecuadas para disolverse en líquido antes de la inyección.

Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (I') y un portador farmacéuticamente aceptable. El portador farmacéuticamente aceptable puede incluir además un excipiente, diluyente o agente tensioactivo.

Las composiciones pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y las composiciones farmacéuticas de la presente pueden contener entre aproximadamente 0.1% y aproximadamente 99%, entre aproximadamente 5% y aproximadamente 90%, o entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% del compuesto de la invención en peso o volumen.

En una forma de realización, la invención provee un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, por lo menos una de las cuales contiene un compuesto de la presente invención. En una forma de realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, como un envase, una botella dividida o un envase de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es un blíster, como el que se emplea típicamente para el envasado de tabletas, cápsulas y similares.

El kit de la invención se puede usar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, orales y parenterales, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas una contra otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención típicamente incluye instrucciones para la administración.

El régimen de dosificación que utiliza el compuesto de la invención se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y la afección médica del paciente; la severidad de la condición a tratar; la vía de administración; la función renal o hepática del paciente; y el compuesto de la invención empleado. Un médico o veterinario con experiencia en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva del medicamento necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el avance de la enfermedad.

Las dosis efectivas de los compuestos de la invención, cuando se utilizan para los efectos indicados, oscilan entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 5000 mg del compuesto de la invención según resulte necesario para tratar la condición. Las composiciones para uso *in vivo* o *in vitro* pueden contener aproximadamente 0.5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500, o 5000 mg del compuesto de la invención, o la cantidad puede oscilar entre los valores de la lista de dosis. En una forma de realización, las composiciones están en forma de una tableta que se pueda partir.

EJEMPLOS

La invención será ilustrada adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y esquemas de síntesis, que no deben considerarse como una limitación al alcance o espíritu de los procedimientos específicos descriptos. Debe entenderse que los ejemplos tienen por objeto ilustrar ciertas formas de realización y que no limitan el alcance del invento. Debe entenderse además que se podrá recurrir a varias otras formas de realización, modificaciones y equivalentes de las mismas que puedan surgir a los expertos en la técnica sin apartarse del espíritu de la presente invención y/o el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse a través de métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica. En todos los métodos se entiende que los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos pueden emplearse cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores son manipulados de acuerdo con los métodos estándar de síntesis orgánica. (T. W. Green and P. G. M. Wuts (1999) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons). Estos grupos se

eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando métodos que son obvios para los expertos en la técnica.

Métodos analíticos, materiales e instrumentación

Salvo indicación en contrario, los reactivos y disolventes se utilizaron tal como fueran recibidos de los proveedores comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (RMN) se obtuvieron en cualquiera de los espectrómetros Bruker Avance o Varian Oxford 400 MHz salvo indicación expresa en contrario. Los espectros se expresan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento, J, se informan en Hertz. Se usó tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Los cambios químicos se reportan en ppm con relación a sulfóxido de dimetilo (δ 2.50), metanol (δ 3.31), cloroformo (δ 7.26) u otro disolvente indicado en los datos espectrales de NMR. Una pequeña cantidad de la muestra seca (2-5 mg) se disuelve en un disolvente deuterado apropiado (1 ml). Los nombres químicos fueron generados usando ChemBioDraw Ultra v14 de CambridgeSoft.

Los espectros de masa (ESI-MS) fueron registrados usando un Waters System (Acquity UPLC y un Espectrómetro de masas Micromass ZQ) o Agilent-1260 Infinity (6120 Quadrupole); todas las masas informadas son la m/z de los iones progenitores protonados, salvo que se registre lo contrario. La muestra se disolvió en un disolvente disponible en el mercado, como MeCN, DMSO o MeOH, y se inyectó directamente en la columna mediante un manipulador de muestras automatizado. El análisis se realizó en un sistema Waters Acquity UPLC (Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 2.1 x 30mm; Velocidad de flujo: 1 mL/min; 55°C (temperatura de columna); Disolvente A: 0.05% ácido fórmico en agua, Disolvente B: 0.04% ácido fórmico en MeOH; gradiente 95% Disolvente A de 0 a 0.10 min; 95% Disolvente A a 20% Disolvente A de 0.10 a 0.50 min; 20% Disolvente A a 5% Disolvente A de 0.50 a 0.60 min; retención a 5% Disolvente A de 0.6 min a 0.8 min; 5% Disolvente A a 95% Disolvente A de 0.80 a 0.90 min; y retención a 95% Disolvente A de 0.90 a 1.15 min.

Las abreviaturas utilizadas en los siguientes ejemplos y en otras secciones de la presente son:

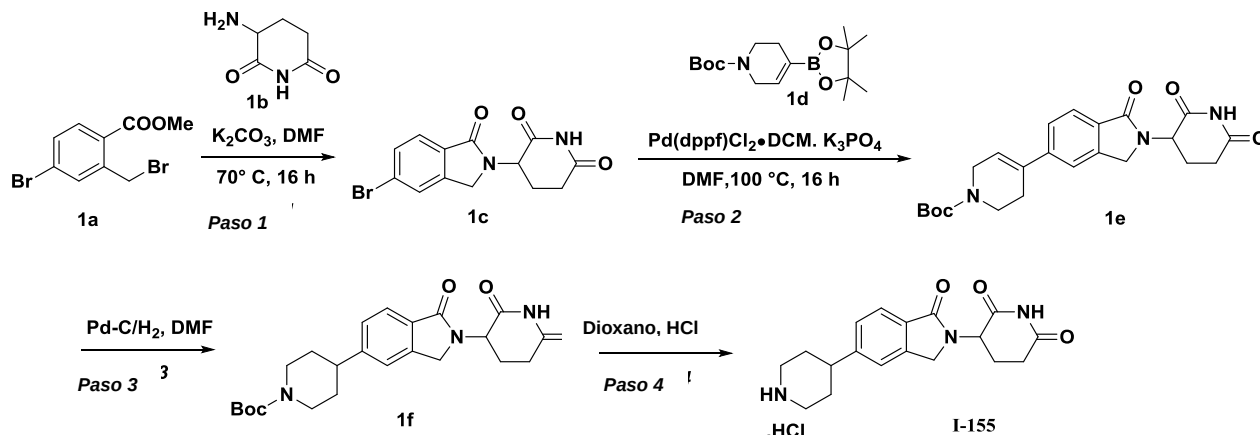
	AIBN	azobisisobutironitrilo
	Bn	bencilo
25	br	amplio
	Bu ₄ NI	yoduro de tetrabutilamonio
	d	doblete
	dd	doblete de dobletes
	ddd	doblete de doblete de dobletes
30	ddq	doblete de doblete de cuartetos
	ddt	doblete de doblete de tripletes
	dq	doblete de cuartetos
	dt	doblete de tripletes
	dtd	doblete de triplete de dobletes

	CCl ₄	tetracloruro de carbono
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
	Cu(OAc) ₂	acetato de cobre (II)
	DCM	diclorometano
5	di- <i>t</i> Bu-bipi	4,4'-di- <i>terc</i> -butil-2,2'-dipiridilo
	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
	DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DME	1,2-Dimetoxietano
10	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMP	periodinano Dess–Martin o 1,1,1-Tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EC ₅₀	Concentración efectiva máxima media
15	Et ₂ O	éter dietílico
	EtOAc	acetato de etilo
	4-Et-Py	4-etilpiridina
	HATU	1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido
		hexafluorofosfato
20	HCl	cloruro de hidrógeno
	hept	hepteto
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	h o hr	hora
	HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
25	g	gramo
	IC ₅₀	concentración inhibitoria media máxima
	K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
	KI	yoduro de potasio
	K ₃ PO ₄	fosfato tripotásico
30	KOAc	acetato de potasio
	LiAlH ₄	hidruro de litio y aluminio
	LCMS	cromatografía líquida- Espectrometría de masas
	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	m	multiplete

	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	mg	miligramo
	MgCl ₂	cloruro de magnesio
5	MHz	megahertz
	min	minutos
	mL	mililitro
	mmol	milimol
	M	molar
10	MS	espectrometría de masas
	NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro de sodio
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
15	NEt ₃	triethylamina
	NH ₄ OAc	acetato de amonio
	NH ₄ OH	hidróxido de amonio
	NiBr ₂ (DME)	complejo bromuro de níquel (II) etilen glicol dimetil éter
	NiBr ₂ (glyme)	complejo bromuro de níquel (II) etilen glicol dimetil éter
20	NiI ₂	yoduro de níquel (II)
	NMR	Resonancia magnética nuclear
	PCC	Clorocromato de piridinio
	PdCl ₂ (dppf) ₂	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio(II) dicloruro
25	PdCl ₂ (dppf)•DCM	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II), complejo con diclorometano\Pd(Ph ₃ P) ₄ tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0)
	PtO ₂	óxido de platino (IV)
	q	cuarteto
	qd	cuarteto de dobletes
	quint	quinteto
30	quintd	quinteto de dobletes
	rt	temperatura ambiente
	Rt	tiempo de retención
	s	singlete
	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos

	t	tripleto
	TEA	triethylamina
	td	tripleto de dobletes
	tdd	tripleto de doblete de dobletes
5	THF	tetrahidrofurano
	Ti(Oi-Pr) ₄	isopropóxido de titanio
	TfOH	ácido triflico
	Ts	tosilo
	TsCl	4-toluensulfonil cloruro
10	tt	tripleto de tripletes
	ttd	tripleto de tripleto de dobletes
	TLC	cromatografía en capa delgada
	UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento
	Xphos Pd G2	cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
15	μW	microondas

Ejemplo 1: 3-(1-oxo-5-(piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-155)



El Intermedio **1a** se preparó según lo reportado en la Solicitud de Patente Estadounidense US 2009/0142297.

A una solución agitada de metil 4-bromo-2-(bromometil) benzoato (**1a**, 15 g, 48.7 mmol) en DMF (150 mL) se agregó 3-aminopiperidina-2,6-diona-HCl (**1b**, 6.9 g, 53.6 mmol) y K_2CO_3 (20.2 g, 146.1 mmol). La mezcla resultante fue calentada a 70 °C durante 16 h a continuación de lo cual la mezcla de reacción fue enfriada a rt y luego concentrada a sequedad. Al residuo resultante, se agregó agua y la mezcla se agitó a rt durante 30 min. El sólido resultante fue filtrado y lavado con éter y etil acetato. El sólido fue secado por filtración bajo vacío para obtener **1c** (10.6 g, 32.9 mmol, 67 % de rendimiento). MS $[M+H]^+ = 323.0$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ

10.99 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.45-2.29 (m, 1H), 2.01 (dtd, $J = 12.7, 5.3, 2.3$ Hz, 1H).

Paso 2. *terc*-Butil-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

5 **(1e)**

Una solución de **1c** (1.8 g, 5.6 mmol) en DMF (10 mL) en un tubo sellado fue purgada con argón durante 5 min antes de la adición de picanol éster de ácido 3,6-dihidro-2H-piridina-1-*terc*-butoxicarbonil-4-borónico (**1d**, 2.2g, 7.2 mmol), K_3PO_4 (1.42g, 6.7 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (227mg, 0.28 mmol). La mezcla de reacción fue purgada nuevamente con argón durante 5 min y luego calentada a 90 °C durante 16 h. Luego de ello la mezcla de
10 reacción fue enfriada a rt y luego concentrada bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo que luego fue extraído con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, y luego concentrada bajo presión reducida. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 70-80% de EtOAc en hexanos, para obtener **1e** como un sólido marrón claro (1.0 g, 2.4 mmol, 42 % de rendimiento). MS $[M+H]^+ = 426.3$.

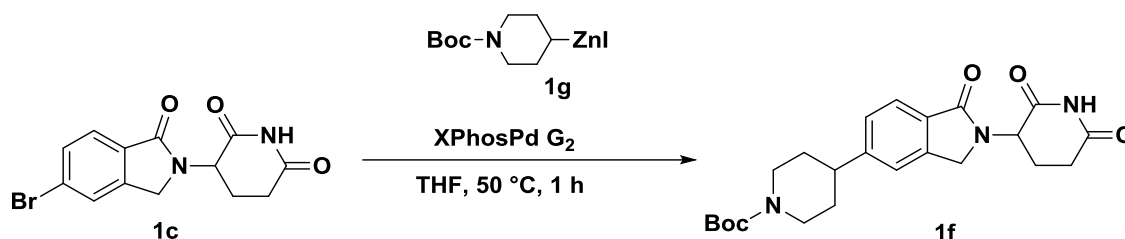
15 **Paso 3. *terc*-Butil 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il) piperidina-1-carboxilato (1f):**

A una solución agitada de **1e** (1.0 g, 2.35 mmol) en DMF (20 mL) se agregó 10% Pd/C (150 mg) y la mezcla fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) a rt durante 6 h. La mezcla de reacción luego fue filtrada por un lecho de auxiliar de filtrado Celite®. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida obteniéndose **1f** como un sólido blanquecino (0.85 g, 1.97 mmol, 84 % de rendimiento). MS $[M-tBu]^+ = 372.3$. ^1H NMR (400
20 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.22 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 16.2$ Hz, 2H), 2.97-2.67 (m, 5H), 2.41-2.26 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.71-1.55 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

Paso 4. 3-(1-oxo-5-(piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona clorhidrato (I-155):

A una solución agitada de **1f** (0.85 g, 2.0 mmol) en dioxano (10 mL) se agregó HCl en dioxano (5.0 mL).
25 La mezcla de reacción luego fue agitada a rt durante 2 h. La masa de reacción fue concentrada bajo presión reducida para obtener la sal de HCl del compuesto deseado **I-155** como un sólido blanquecino (0.65 g, 1.8 mmol, 90 % de rendimiento, sal de clorhidrato). MS $[M+H]^+ = 328.3$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.99 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.3, 5.2$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.10-2.86 (m, 4H), 2.61 (d, $J =$
30 14.8 Hz, 1H), 2.39 (qd, $J = 13.2, 4.3$ Hz, 1H), 2.14-1.79 (m, 5H).

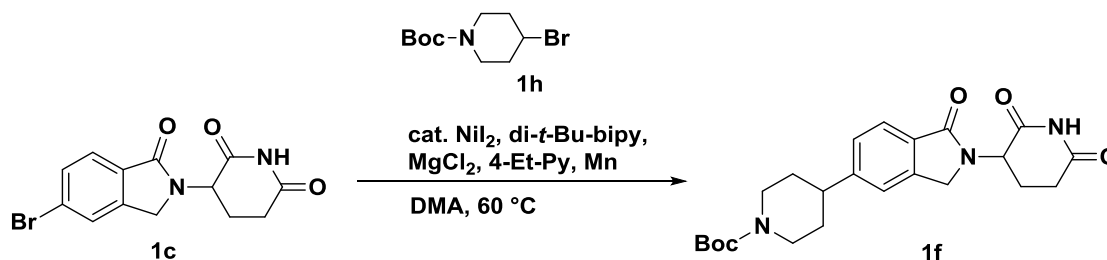
Además, se produjo la conversión de **1c** en **1f** en un solo paso mediante acoplamiento de Negishi usando el siguiente procedimiento:



1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-il)zinc(II) yoduro (**1g**) se preparó según lo reportado en Corley, E. G., et al., *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5120.

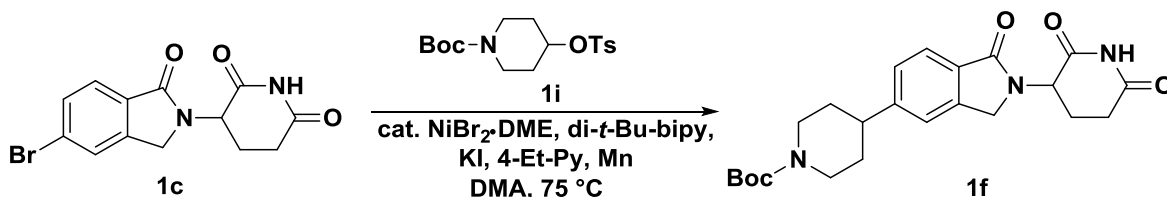
Una mezcla de **1c** (41 mg, 0.125 mmol) y XPhos Pd ciclo G2 (15 mg, 0.019 mmol) en THF (1.5 mL) se purgó con nitrógeno antes de la adición de (1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-il)zinc(II) yoduro (**1g**, 0.142 mg, 0.376 mmol) en THF (0.7 mL). La mezcla resultante fue calentada a 50 °C durante 1 h luego de lo cual la reacción fue enfriada a rt, apagada con solución salina, y extraída con EtOAc. La capa orgánica fue pasada por un separador de fases y concentrada. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0-100% EtOAc en heptano) para obtener **1f** como un sólido blanco (30 mg, 0.070 mmol, 56 % de rendimiento).

Alternativamente, la conversión de **1c** a **1f** también se produjo en una sola etapa mediante el siguiente procedimiento de acoplamiento cruzado reductivo



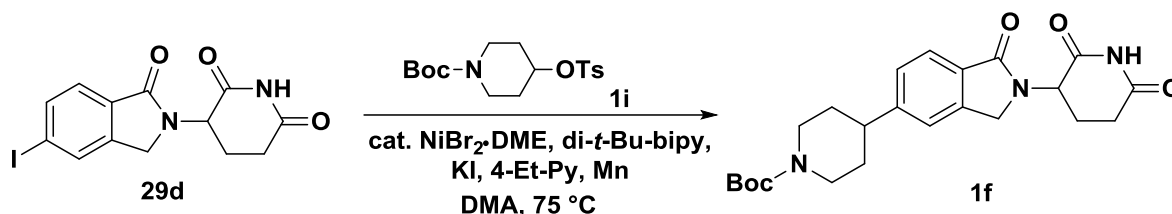
A una mezcla de **1c** (934 mg, 2.89 mmol), *tert*-butil 4-bromopiperidina-1-carboxilato (**1h**, 1530 mg, 5.80 mmol), NiI₂ (90 mg, 0.289 mmol), di-*t*-Bu-bipy (78 mg, 0.289 mol), MgCl₂ (275 mg, 2.89 mmol), y polvo de manganeso (317 mg, 5.78 mmol) en DMA (5 mL) se agregó 4-etilpiridina (0.33 mL, 2.89 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada vigorosamente durante 18 h a 60 °C. La mezcla de reacción fue filtrada a través de una almohadilla corta de auxiliar de filtrado Celite® y eluida con EtOAc. La solución obtenida fue luego concentrada por mezcla azeotrópica con heptano. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM para obtener **1f** (285 mg, 0.653 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco.

La conversión de **1c** en **1f** también se produjo en un solo paso mediante un procedimiento de acoplamiento cruzado reductivo:



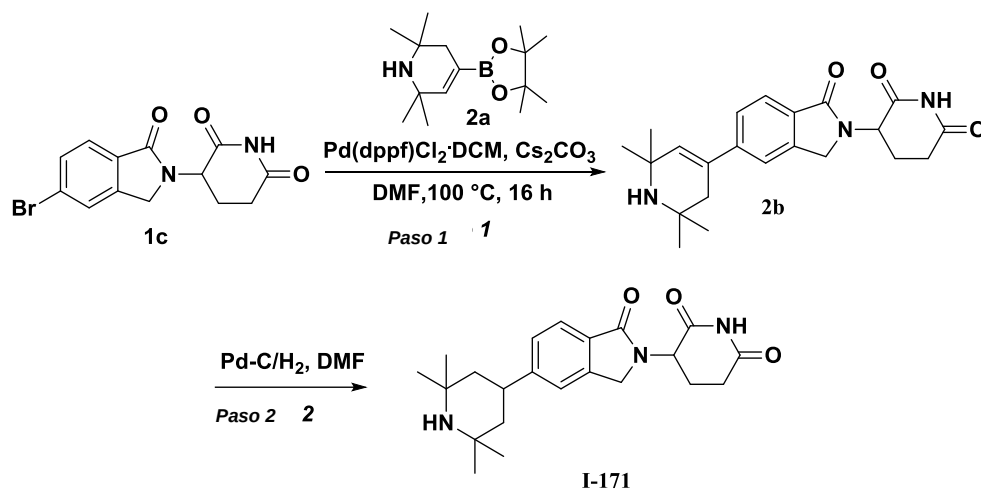
Al producto crudo **1c** (84% puro, 34 mg, 0.088 mmol), *tert*-butil 4-(tosiloxi) piperidina-1-carboxilato (**1i**, 38 mg, 0.11 mmol), NiBr₂·DME (2.7 mg, 8.8 μmol), di-*t*-Bu-bipy (2.4 mg, 8.8 μmol), KI (15 mg, 0.09 mmol) y polvo de manganeso (10 mg, 0.18 mmol) en DMA (0.50 mL) se agregó 4-etilpiridina (10 μL, 0.088 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada vigorosamente a 75 °C durante 5 h. La mezcla de reacción fue filtrada a través de una almohadilla corta de auxiliar de filtrado Celite® y eluida con MeCN. La solución obtenida fue concentrada por mezcla azeotrópica con heptano. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM para obtener **1f** (21.7 mg, 0.051 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco.

De manera similar, el intermedio **1f** podría obtenerse a partir del intermedio **29d**, (la ruta de síntesis de **29d** está descripta en el Ejemplo 29):



A **29d** (48 mg, 0.13 mmol), *tert*-butil 4-(tosiloxi) piperidina-1-carboxilato (**1i**, 55 mg, 0.16 mmol), NiBr₂·DME (4.0 mg, 0.013 mmol), di-*t*-Bu-bipy (3.5 mg, 0.013 mmol), KI (22 mg, 0.13 mmol) y polvo de manganeso (14 mg, 0.26 mmol) en DMA (0.67 mL) se agregó 4-etilpiridina (0.015 mL, 0.14 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada vigorosamente a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción fue filtrada a través de una almohadilla corta de auxiliar de filtrado Celite® y eluida con MeCN. La solución obtenida fue concentrada por mezcla azeotrópica con heptano. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM para obtener **1f** (33.3 mg, 0.078 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo 2: 3-(1-oxo-5-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-171)



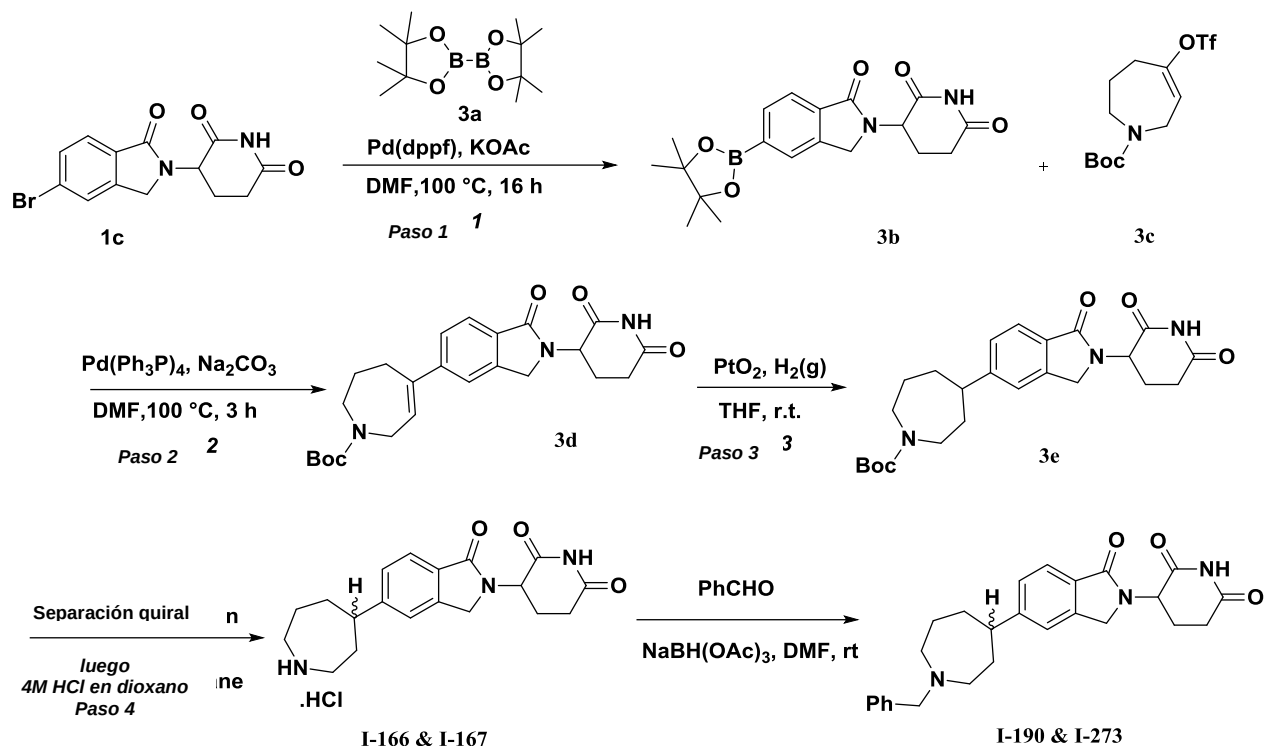
Paso 1: 3-(1-oxo-5-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (**2b**)

Una solución agitada de **1c** (150 mg, 0.46 mmol) en DMF (5 mL) en un tubo sellado fue purgada con argón durante 5 min antes de la adición de 2,2,6,6-tetrametil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) piperidina (**2a**, 185 mg, 0.69 mmol), Cs₂CO₃ (300 mg, 0.92 mmol), y Pd(dppf)Cl₂•DCM (19 mg, 0.02 mmol) y la mezcla resultante fue purgada nuevamente con argón durante 5 min. La mezcla de reacción luego fue calentada a 90°C durante 5 h a continuación de lo cual la mezcla de reacción fue enfriada a rt, se agregó agua, y fue extraída con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y luego concentrada bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 15% MeOH/DCM) para obtener **2b** como un sólido marrón (35 mg, 0.092 mmol, 20 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 382.3.

10 **Paso 2. 3-(1-oxo-5-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-171)**

A una solución agitada de 3-(1-oxo-5-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (**2b**, 25 mg, 0.07 mmol) en DMF (2 mL) se agregó Pd/C (5 mg). La mezcla resultante fue agitada bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) a rt durante 5 h. La mezcla de reacción luego fue filtrada por una almohadilla de auxiliar de filtrado Celite® y el filtrado fue concentrado a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (MeCN/H₂O con ácido fórmico al 0.05%). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron recogidas y concentradas a sequedad obteniéndose **I-171** como un sólido blanquecino (11 mg, 0.03 mmol, 44 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 384.4. ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.0 (s, 1H), 8.33-8.32 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.43-2.39 (m, 2H), 2.00-1.99 (m, 2 H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.52-1.50 (m, 2H), 1.26 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).

Ejemplo 3: Diastereómeros de 3-(5-(1-bencilazepan-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-190) y (I-273)



Paso 1: 3-(1-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (3b**)**

5 A una solución agitada de **1c** (3.0 g, 9.28 mmol) en DMF (20 mL) en un tubo sellado se agregó bis(pinacolato)diboro (**3a**, 2.6 g, 10.2 mmol), KOAc (2.37g, 27.9 mmol), y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0.22 g, 0.28 mmol). La mezcla de reacción fue purgada con argón durante 5 min, sellada, y luego calentada a 100 °C durante 16 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se agitó a rt durante 15 min. El sólido fue precipitado, filtrado, y secado bajo vacío para obtener **3b** como un sólido marrón (2.3 g, 6.2 mmol, 66 % de rendimiento). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 371.0$.

10 **Paso 2: *tert*-butil 5-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato (**3d**)**

tert-Butil 5-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato **3c** se preparó según lo reportado en la Publicación de Solicitud de Patente por el PCT Nro. 2007/111904.

15 A una solución agitada de **3b** (1.0 g, 2.70 mmol) en DMF (10.0 mL) en un tubo sellado se agregó *tert*-butil 5-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina-1-carboxilato (**3c**, 1.19 g, 3.24 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.16 g, 0.13 mmol), y Na_2CO_3 (0.85 g, 8.10 mmol). La mezcla fue purgada con argón durante 5 min y luego sellada y calentada a 100 °C durante 3 h. Luego de ello, la reacción fue enfriada y se agregó agua antes de la extracción con EtOAc. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, concentrada bajo presión reducida, y purificada por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 60-70% EtOAc/hexanos) para obtener **3d** como un

20 sólido marrón (350 mg, 0.796 mmol, 29 % de rendimiento). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440.0$.

Paso 3: *terc*-butil 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)azepano-1-carboxilato (3e).

A una solución agitada de **3d** (0.35 g, 0.80 mmol) en THF (10 mL) se agregó PtO₂ (100 mg). La mezcla fue agitada bajo un globo de hidrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción luego fue filtrada sobre un lecho de auxiliar de filtrado Celite® y luego concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 40-50% EtOAc/hexano) para obtener **3e** como un sólido blanco que consiste en una mezcla de diaestereómeros (0.31 g, 0.70 mmol, 88 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 442.0.

Paso 4a: separación quiral de *terc*-butil 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)azepano-1-carboxilato (3e)

La separación quiral de **3e** (350 mg) fue realizada usando una columna Kinetex (150 mm X 21 mm), 5.0 μ, con un eluyente que consiste en la fase móvil A = 0.05% TFA en agua; fase móvil B = acetonitrilo y una velocidad de flujo de 20 mL/min a 25 °C con 20-70% fase móvil B: fase móvil A durante 20 min. Bajo estas condiciones se aislaron dos compuestos **3e (pico 1)** Rt = 11.64 min y **3e (pico 2)** Rt = 17.41 min). Las fracciones que comprenden al pico 1 y al pico 2 fueron recogidas y concentradas bajo presión reducida y luego neutralizadas con una solución saturada acuosa de NaHCO₃ antes de la extracción con DCM. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, y concentradas a sequedad obteniéndose el pico 1 (50 mg) y el pico 2 (45 mg) como sólidos blancos. MS [M+H]⁺ = 442.0.

Paso 4b: 3-(5-(azepan-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-166 & I-167)

A una solución agitada de **3e (pico 1)** (50 mg, 0.113 mmol) en dioxano (2.0 mL) a 0 °C se agregó 4M HCl en dioxano (0.5 mL). La reacción luego se agitó y entibió a rt durante 2 h. La mezcla de reacción luego fue concentrada bajo presión reducida para obtener el **diastereómero A** como un sólido blanco (40 mg, 0.106 mmol, 94%, sal de clorhidrato). MS [M+H]⁺ = 342.3. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (1H, s), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 4.48-4.46 (m, 2H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.51-2.47 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 5H), 2.00-1.80 (m, 2H).

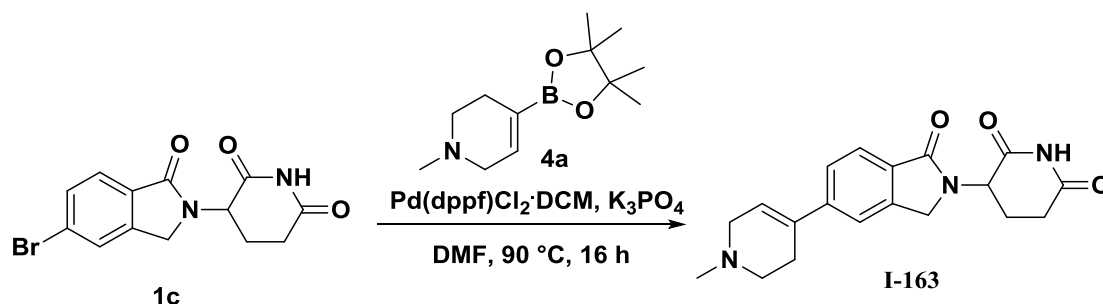
A una solución agitada de **3e (pico 2)** (40 mg, 0.091 mmol) en dioxano (2.0 mL) a 0 °C se agregó 4M HCl en dioxano (0.5 mL). La reacción luego se agitó y entibió a rt durante 2 h. La mezcla de reacción luego fue concentrada bajo presión reducida para obtener el **diastereómero B** como un sólido blanco (30 mg, 0.079 mmol, 87 % de rendimiento, sal de clorhidrato). MS [M+H]⁺ = 342.4. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 4.47-4.45 (d, 2H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 3H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 5H), 2.09-1.87 (m, 1H).

Paso 5. Diastereómeros de 3-(5-(1-bencilazepan-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-190 y I-273)

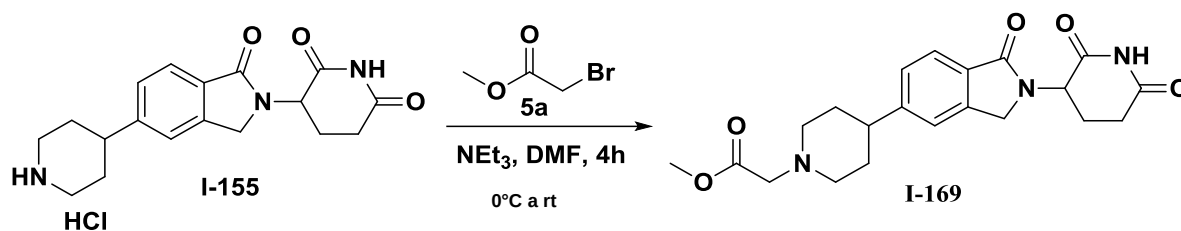
El Compuesto **I-190** se preparó a partir de **I-166** (80 mg, 0.21 mmol) y benzaldehído (27 mg, 0.25 mmol) mediante aminación reductiva de acuerdo con lo descrito para el Ejemplo 8. Una vez consumidos por completo los materiales de partida, la mezcla de reacción cruda fue concentrada bajo presión reducida y se agregó NaHCO₃ sat. aq. La mezcla resultante fue extraída con DCM y la capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada a sequedad. El sólido resultante fue lavado con éter (5 mL) y EtOAc (0.1 mL) obteniéndose **I-190** como un sólido blanquecino (55 mg, 0.13 mmol, 60 % de rendimiento). La estereoquímica absoluta es desconocida y se asignó arbitrariamente. MS [M+H]⁺ = 439.1. ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 7.69 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 3H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 5.12 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.71 (2H, s), 2.98-2.97 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 4H), 2.47-2.45 (m, 1H), 2.16-2.14 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.80 (m, 1H).

El Compuesto **I-273** se preparó a partir de **I-167** (80 mg, 0.21 mmol) y benzaldehído (27 mg, 0.25 mmol) de forma similar a lo descrito precedentemente para **I-190**. **I-273** fue aislado como un sólido blanquecino (55 mg, 0.13 mmol, 60 % de rendimiento). La estereoquímica absoluta es desconocida y se asignó arbitrariamente. MS [M+H]⁺ = 439.1. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11.0 (1H, s), 7.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 5H), 7.24-7.23 (m, 1H), 5.09 (dd, *J* = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 3H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.46-2.36 (m, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.82 (m, 2H).

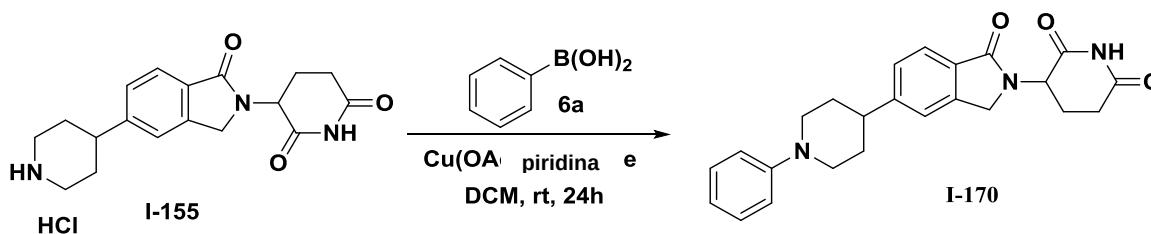
Ejemplo 4: 3-(5-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-163)



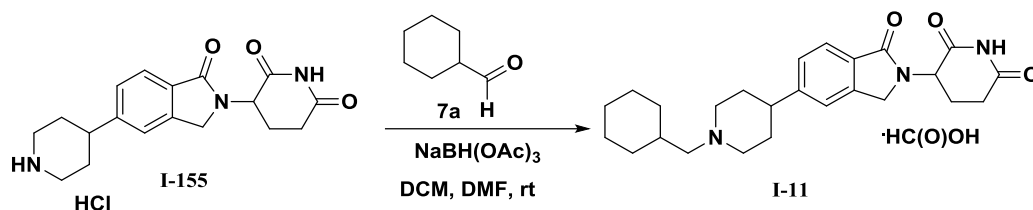
Una solución agitada de **1c** (50 mg, 0.22 mmol) en DMF (3.0 mL) en un tubo sellado fue purgada con argón durante 5 min antes de la adición de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (**4a**, 55 mg, 0.24 mmol), K₃PO₄ (94 mg, 0.44 mmol), y Pd(dppf)Cl₂•DCM (9 mg, 0.011 mmol). La mezcla resultante luego fue purgada con argón durante 5 min y luego se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción fue enfriada a rt y luego concentrada bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por TLC preparativa eluyendo con 10% MeOH/DCM para obtener **I-163** como un sólido blanquecino (9.0 mg, 0.03 mmol, 12 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 340.3. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.28 (brs, 1H), 5.00 (dd, *J* = 13.2 Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.07 (brs, 2H), 2.68-2.60 (m, 4H), 2.35-2.32 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.06-1.99 (m, 1H).

Ejemplo 5: metil 2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il) acetato (I-169)

A una solución agitada de **I-155** (100 mg, 0.27 mmol) en DMF (2 mL) se agregó NEt_3 (0.095 mL, 0.69 mmol) a 0 °C y la solución resultante fue agitada durante 10 min. Luego se agregó metil 2-bromoacetato (**5a**, 50 mg, 0.33 mmol) y la mezcla resultante se agitó a rt durante 4 h. La reacción fue apagada con agua y extraída con EtOAc (2 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 , y concentradas bajo presión reducida para obtener **I-169** como un sólido blanco (39 mg, 0.097 mmol, 36 % de rendimiento). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 400.3$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.99 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.6, 5.2$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.27 (s, 2H) 2.95-2.87 (m, 3H), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 4H).

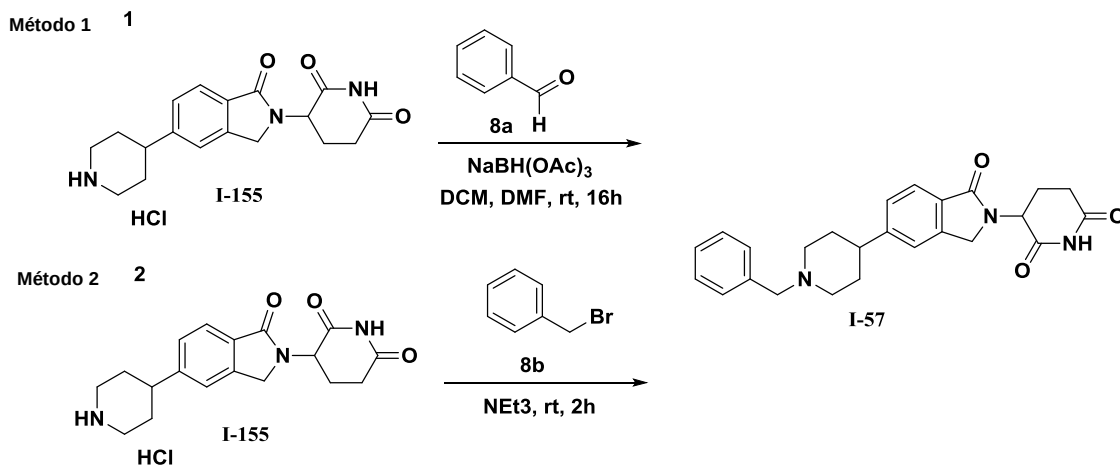
Ejemplo 6: 3-(1-oxo-5-(1-fenilpiperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-170)

A 3-(1-oxo-5-(piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona **I-155** (50 mg, 0.14 mmol) en DCM (0.5 mL) a rt se agregó piridina (0.63 mL, 0.46 mmol). Luego de agitar durante 10 min, se agregaron ácido fenil borónico (**6a**, 22 mg, 0.18 mmol) y acetato de cobre (13 mg, 0.076 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a rt durante 24 h. Se agregó agua y la mezcla resultante fue extraída con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, y concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC de fase inversa ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron concentradas a sequedad obteniéndose el compuesto del título **I-170** como un sólido blanquecino (3 mg, 5 % de rendimiento). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404.5$. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.88-6.86 (m, 1H), 5.25-5.20 (m, 1H), 4.48 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.84-3.82 (m, 2H), 2.93-2.91 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 4H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 4H).

Ejemplo 7: 3-(5-(1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-11)

A una solución agitada de **I-155** (20 mg, 0.055 mmol) y ciclohexanocarbaldehído **7a** (0.02 mL, 0.17 mmol) en DCM (0.6 mL) y DMF (0.6 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (35 mg, 0.17 mmol) en una porción y la mezcla de reacción fue agitada vigorosamente durante la noche a rt. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el producto crudo diluido con ácido fórmico acuoso (0.1 M en H₂O) y MeCN. La solución resultante fue directamente purificada por HPLC de fase inversa (MeCN/H₂O con ácido fórmico al 0.1%). Las fracciones puras conteniendo el producto deseado fueron combinadas y concentradas para obtener la sal formato de **I-11** (15.3 mg, 0.033 mmol, 59 % de rendimiento, sal formato) como un sólido blanco. MS [M+H]⁺ = 424.6.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.98 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.00-2.82 (m, 3H), 2.69-2.54 (m, 2H), 2.39 (qd, *J* = 13.4, 4.6 Hz, 1H), 2.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.04-1.91 (m, 3H), 1.83-1.57 (m, 9H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.30-1.06 (m, 3H), 0.84 (q, *J* = 13.2 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 172.91, 171.11, 168.04, 150.71, 142.47, 129.74, 126.92, 122.92, 121.71, 65.18, 54.21, 51.53, 47.10, 42.35, 34.62, 33.12, 31.37, 31.23, 26.42, 25.60, 22.52.

Ejemplo 8: 3-(5-(1-bencilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-57)

El Ejemplo 8 fue preparado mediante dos métodos distintos:

Método 1- mediante un procedimiento de aminación reductiva:

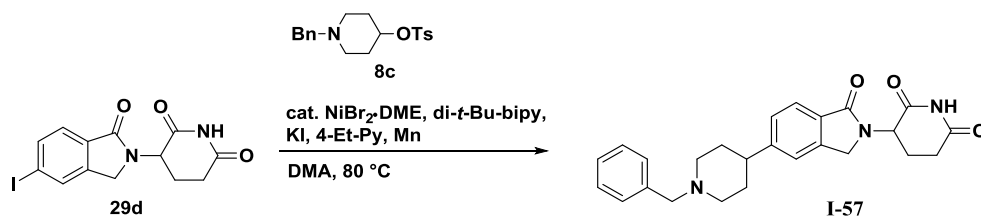
A una solución agitada de **I-155** (450 mg, 1.2 mmol) en una mezcla de DMF (5 mL), DCM (5 mL), y benzaldehído (157 mg, 1.5 mmol) se agregó NaBH(OAc)₃ (0.78 g, 3.7 mmol) en una sola porción. La mezcla de reacción fue agitada a rt durante 16 h. La masa de reacción luego fue concentrada bajo presión reducida,

neutralizada con solución de NaHCO_3 , y extraída en DCM. La capa orgánica luego fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, y concentrada bajo presión reducida obteniéndose un sólido marrón claro. El sólido luego fue purificado por cromatografía en columna, eluyendo con 0-10% $\text{NEt}_3/\text{EtOAc}$, obteniéndose **I-57** como un sólido blanco (210 mg, 0.50 mmol, 42 % de rendimiento). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418.2$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.98 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 7.29-7.23 (m, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.99-2.84 (m, 3H), 2.71-2.56 (m, 2H), 2.46-2.31 (m, 1H), 2.16-1.94 (m, 3H), 1.84-1.64 (m, 4H).

Método 2- mediante una reacción de alquilación:

A una solución agitada de **I-155** (80 mg, 0.22 mmol) en DMF (0.8 mL) se agregó NEt_3 (0.09 mL, 0.62 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante 15 min. Luego se agregó bromuro de bencilo (0.03 mL, 0.27 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a rt durante 2 h. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad y el residuo resultante fue lavado con Et_2O luego decantado. El residuo remanente fue secado bajo alto vacío para obtener **I-57** como un sólido blanquecino (50 mg, 0.12 mmol, 54 % de rendimiento).

La preparación de **I-57** también fue realizada en un solo paso a partir del intermedio **29d** usando el siguiente procedimiento, (la preparación de **29d** está descripta en el Ejemplo 29):



A una mezcla de **29d** (50 mg, 0.135 mmol), *tert*-butil 1-bencilpiperidin-4-il 4-metilbencensulfonato (**8c**, 65 mg, 0.19 mmol), $\text{NiBr}_2\cdot\text{DME}$ (4.2 mg, 0.014 mmol), di-*t*-Bu-bipy (3.6 mg, 0.014 mmol), KI (22.4 mg, 0.135 mmol), y polvo de manganeso (15 mg, 0.27 mmol) en DMA (0.67 mL) se agregó 4-etilpiridina (15 μL , 0.14 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada vigorosamente a 80 °C durante 4.5 h. La mezcla de reacción luego fue filtrada por una almohadilla corta de auxiliar de filtrado Celite® y eluida con DCM. La solución obtenida fue concentrada por mezcla azeotrópica con heptano. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con NEt_3 (0-10%) en EtOAc para obtener **I-57** (24.5 mg, 0.059 mmol, 43.4 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Los siguientes compuestos en la Tabla 1 fueron preparados a partir del intermedio **I-155** y el correspondiente aldehído de acuerdo con un procedimiento de aminación reductiva descripto en el Ejemplo 8 (Método 1):

Tabla 1:

Comp. No.	Nombre del Compuesto	MS [M+1]
I-119	3-(5-(1-((1H-pirrol-3-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	407.2
I-127	3-(5-(1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-5-ilmetil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	459.2
I-137	3-(5-(1-((1H-indazol-6-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	458.2
I-154	3-(1-oxo-5-(1-((4-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	484.2
I-132	3-(5-(1-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	459.2
I-141	3-(5-(1-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	491.2
I-136	3-(5-(1-((1H-indol-2-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	457.2
I-116	3-(5-(1-((1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	408.2
I-139	3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)benzamida	461.2
I-126	3-(5-(1-(imidazo[1,2-a]pirazin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	459.2
I-131	3-(1-oxo-5-(1-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-ilmetil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	459.2
I-259	3-(1-oxo-5-(1-((2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	474.2
I-115	3-(5-(1-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	422.2
I-121	3-(5-(1-((1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	436.2
I-152	3-(1-oxo-5-(1-((2-fenil-1H-imidazol-4-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	484.2
I-129	3-(5-(1-((1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	436.2
I-143	3-(5-(1-((2-(<i>terc</i> -butil)tiazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	481.2
I-125	3-(5-(1-((6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	478.2
I-151	3-(1-oxo-5-(1-((3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	485.2

Comp. No.	Nombre del Compuesto	MS [M+1]
I-147	3-(5-(1-((2-morfolinopirimidin-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	505.3
I-86	N-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)fenil)acetamida	475.2
I-148	3-(1-oxo-5-(1-((3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	484.2
I-149	3-(5-(1-((6-metil-1H-indol-3-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	471.2
I-120	3-(5-(1-((1H-imidazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	408.2
I-146	3-(5-(1-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	448.2
I-135	3-(1-oxo-5-(1-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	462.2
I-140	3-(5-(1-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	458.2
I-122	3-(5-(1-((2-aminopirimidin-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	435.2
I-130	3-(5-(1-(benzo[d]tiazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	475.2
I-124	3-(5-(1-((5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	437.2
I-123	3-(5-(1-((6-aminopiridin-3-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	434.2
I-142	3-(1-oxo-5-(1-((2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	489.3
I-117	3-(5-(1-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	422.2
I-201	3-(1-oxo-5-(1-((3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	485.2
I-145	3-(5-(1-((2-ciclohexiltiazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	507.2
I-300	3-(5-(1-((3-((3S,5S)-adamantan-1-il)-1H-pirazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	542.3
I-134	3-(5-(1-((1-ciclobutil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	463.2
I-128	3-(1-oxo-5-(1-(pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona	458.2

Comp. No.	Nombre del Compuesto	MS [M+1]
I-205	3-(5-(1-(4-hidroxi-3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	546.3
I-59	3-(1-oxo-5-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	419.2
I-60	3-(1-oxo-5-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	419.2
I-58	3-(1-oxo-5-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	419.2

Los siguientes compuestos en la Tabla 2 fueron preparados a partir del intermedio **I-155** y el correspondiente haluro de acuerdo con un procedimiento de alquilación descrito en el Ejemplo 8 (Método 2):

5 **Table 2:**

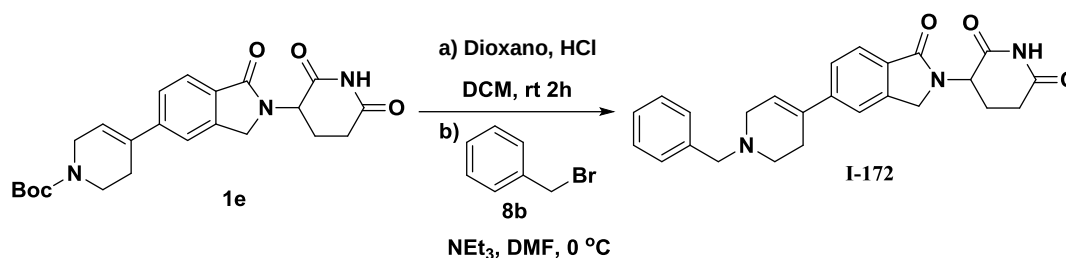
Comp. No.	Nombre del Compuesto	MS [M+1]
I-204	3-(5-(1-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	410.2
I-243	3-(1-oxo-5-(1-((5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	554.2
I-199	3-(1-oxo-5-(1-((5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	486.2
I-211	3-(1-oxo-5-(1-((2-feniltiazol-4-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	501.2
I-10	3-(5-(1-((2-clorotiazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	459.1
I-238	3-(1-oxo-5-(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	425.2
I-221	3-(5-(1-((7-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	500.2
I-213	3-(1-oxo-5-(1-((4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	492.2
I-254	metil 2-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)oxazol-4-carboxilato	467.2
I-246	3-(5-(1-(isoxazol-3-ilmetil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	409.2

Comp. No.	Nombre del Compuesto	MS [M+1]
I-245	3-(5-(1-((3-metilisoxazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	423.2
I-258	3-(5-(1-((3-ciclohexilisoxazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	491.3
I-203	3-(5-(1-((1-metil-1H-indazol-3-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	472.2
I-198	3-(5-(1-((1-bencil-1H-tetrazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	500.2
I-217	6-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il) metil)picolinonitrilo	444.2
I-219	3-(5-(1-((1H-indazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	458.2
I-214	3-(1-oxo-5-(1-(quinolin-4-ilmetil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina- 2,6-diona	469.2
I-235	3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)- 1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida	453.2
I-200	3-(5-(1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	475.2
I-239	3-(1-oxo-5-(1-(quinoxalin-6-ilmetil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina- 2,6-diona	470.2
I-241	3-(1-oxo-5-(1-((3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperidin-4-il) isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	500.2
I-43	3-(5-(1-((1H-indazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	458.2
I-232	3-(5-(1-((7-fluoroquinolin-2-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	487.2
I-207	3-(5-(1-((2-(4-clorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-1- oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	533.2
I-251	3-(5-(1-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	499.2
I-226	3-(5-(1-(isoquinolin-1-ilmetil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina- 2,6-diona	469.2
I-257	3-(5-(1-((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	499.2
I-56	3-(1-oxo-5-(1-((3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	486.2
I-208	3-(5-(1-((7-hidroxi-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metil)piperidin-4-il)- 1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	489.2

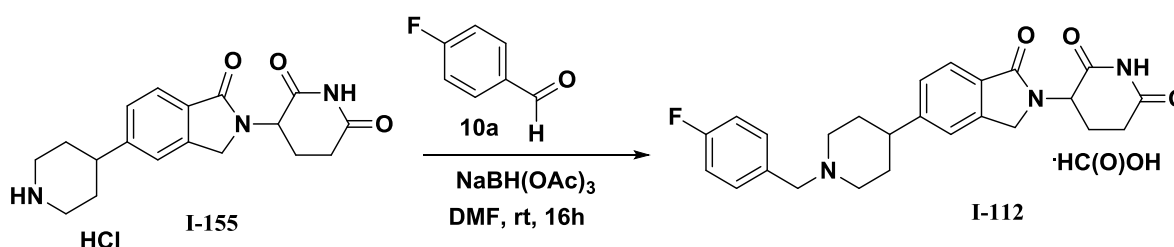
Comp. No.	Nombre del Compuesto	MS [M+1]
I-229	<i>terc</i> -butil (5-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)-4-(trifluorometil)tiazol-2-il) carbamato	608.2
I-240	3-(5-(1-((2-(4-fluorofenil)-5-metiloxazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	517.2
I-233	3-(5-(1-((5-metil-2-(4-(trifluorometil)fenil)oxazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	567.2
I-88	3-(5-(1-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	490.2
I-64	3-(5-(1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	454.2
I-225	3-(5-(1-(4-(5-metilbenzo[d]tiazol-2-il)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	565.2
I-38	2-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo	443.2
I-255	3-(1-oxo-5-(1-(4-(piridin-2-ilmetoxi)bencil)piperidin-4-il)isindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	525.3
I-75	3-(1-oxo-5-(1-(4-propilbencil)piperidin-4-il)isindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	460.3
I-244	3-(5-(1-(4-((4-fluorobencil)oxi)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	542.2
I-74	Ácido 3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)benzoico	462.2
I-248	3-(5-(1-(4-(metoximetil)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	462.2
I-79	3-(5-(1-(3-(difluorometoxi)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	484.2
I-77	3-(5-(1-(4-(difluorometoxi)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	484.2
I-32	3-(5-(1-(4-(hidroximetil)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	448.2
I-216	3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida	525.2
I-76	3-(1-oxo-5-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)isindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	486.2
I-29	3-(5-(1-(2,5-difluorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	454.2
I-91	3-(5-(1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	484.2

Comp. No.	Nombre del Compuesto	MS [M+1]
I-36	3-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo	443.2
I-70	3-(5-(1-(4-(difluorometil)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	468.2
I-236	3-(5-(1-(3-(morfolinosulfonil)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	567.2
I-95	3-(1-oxo-5-(1-(pirimidin-2-ilmetil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	420.2
I-110	3-(5-(1-(4-ciclopentilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	486.3
I-65	2-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)pirimidina-5-carbonitrilo	445.2
I-67	3-(5-(1-(2-metoxibencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	448.2
I-83	3-(5-(1-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	476.2
I-252	3-(5-(1-(4-((difluorometil)sulfonil)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	532.2
I-87	3-(5-(1-((2,2-difluorobenczo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	498.2
I-69	3-(5-(1-(3-fluoro-4-metilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	450.2
I-68	3-(5-(1-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	450.2
I-107	3-(5-(1-(3-(<i>terc</i> -butil)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	474.3
I-108	3-(5-(1-(3-isopropoxibencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	476.3
I-78	3-(1-oxo-5-(1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	487.2
I-89	3-(1-oxo-5-(1-(4-(<i>terc</i> -pentil)bencil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	488.3
I-82	3-(5-(1-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	476.2
I-93	3-(5-(1-(3-(1H-pirazol-1-il)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	484.2
I-206	2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)fenil) acetonitrilo	457.2

Comp. No.	Nombre del Compuesto	MS [M+1]
I-113	3-(5-(1-(2,4-diclorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	486.1
I-106	3-(1-oxo-5-(1-(2-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-il)isindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	486.2
I-81	3-(5-(1-(4-ciclobutilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	472.3
I-218	2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)fenoxi) acetonitrilo	473.2
I-104	3-(5-(1-(2-ciclopropilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	458.2
I-101	3-(5-(1-(2,4-difluorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	454.2
I-42	3-(5-(1-(2,4-dimetilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	446.2
I-227	3-(5-(1-(4-(4-metoxipiperidin-1-il)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	531.3
I-228	3-(5-(1-(4-(isopropiltio)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	492.2
I-24	3-(5-(1-(2,6-difluorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	454.2
I-231	Ácido 2-(4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)fenil) acético	476.2
I-73	3-(5-(1-(3-(difluorometil)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	468.2
I-237	4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)-N,N-dimetilbencensulfonamida	525.2
I-63	3-(5-(1-(4-(fluorometil)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	450.2
I-114	3-(1-oxo-5-(1-(quinolin-8-ilmetil)piperidin-4-il)isindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	469.2
I-80	3-(5-(1-(2-(difluorometoxi)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	484.2
I-234	3-(5-(1-((2-amino-4-(trifluorometil)tiazol-5-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona	508.2

Ejemplo 9: 3-(5-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-172)

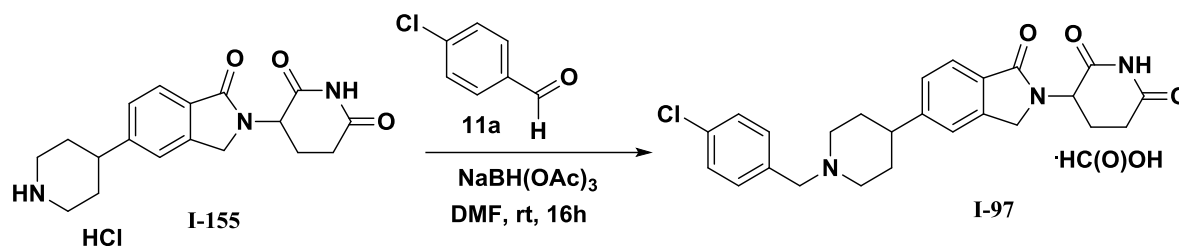
Una solución de 4N HCl en dioxano (2.0 mL) se agregó a **1e** (300 mg, 0.71 mmol) en DCM (2.0 mL) a rt y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 2 h. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad y el residuo resultante fue lavado con éter, decantado y luego secado bajo alto vacío. El material crudo fue disuelto en DMF (3.0 mL) y luego se agregó NEt₃ (0.46 mL, 2.48 mmol). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo durante 10 min antes de agregar por goteo bromuro de bencilo (**8b**, 0.08 mL, 0.663 mmol). La mezcla de reacción resultante luego fue agitada a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción luego fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (MeCN/H₂O). Las fracciones con el producto deseado fueron recogidas y concentradas a sequedad obteniéndose **I-172** como un sólido blanquecino (30 mg, 0.071 mmol, 10 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 416.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.99 (s, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.66-7.57 (m, 3H), 7.51 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 6.32 (s, 1H), 5.12 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.54-4.40 (m, 3H), 4.34 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.65 (brs, 1H), 2.99-2.80 (m, 3H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.11-1.92 (m, 1H).

Ejemplo 10: 3-(5-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona HC(O)OH (I-112)

A una solución de **I-155** (60 mg, 0.17 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (**10a**, 0.05 mL, 0.5 mmol) en DMF (2 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (105 mg, 0.495 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue agitada vigorosamente a rt durante la noche. La mezcla de reacción luego fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue diluido con ácido fórmico acuoso (0.1 M en H₂O) y MeCN. La solución resultante fue directamente purificada por HPLC de fase inversa (MeCN/H₂O con ácido fórmico al 0.1%). Las fracciones puras conteniendo el producto deseado fueron combinadas, concentradas, y el producto liofilizado para obtener la sal formato de **I-112** (41.0 mg, 0.094 mmol, 57 % de rendimiento, sal formato) como un sólido blanco. MS [M+H]⁺ = 436.4. ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8.45 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60-7.43 (m, 4H), 7.26 (t, *J* = 8.7

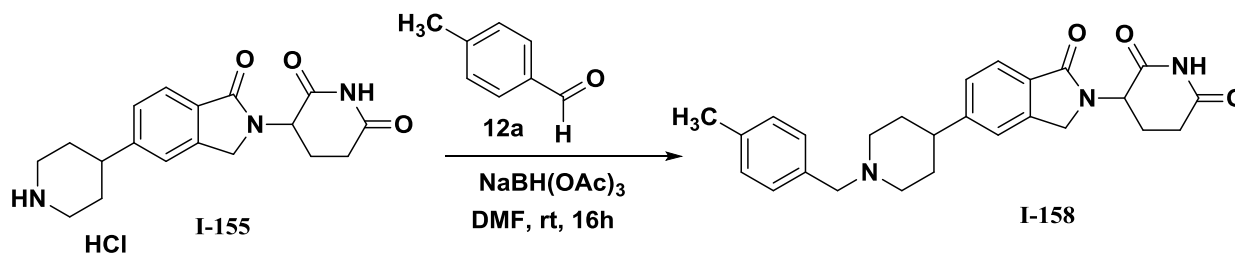
Hz, 2H), 5.17 (dd, $J = 13.3, 5.3$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.66 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.02-2.83 (m, 2H), 2.55 (qd, $J = 12.9, 5.3$ Hz, 1H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.19 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H), 2.05-1.85 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 172.91, 171.10, 168.04, 161.22 (d, $J = 242$ Hz), 150.63, 142.47, 134.70 (d, $J = 3.0$ Hz), 130.62 (d, $J = 8.1$ Hz), 129.76, 126.93, 122.92, 121.73, 114.85 (d, $J = 20.8$ Hz), 61.44, 53.40, 51.53, 47.10, 42.17, 33.05, 31.23, 22.52.

Ejemplo 11: 3-(5-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-97)

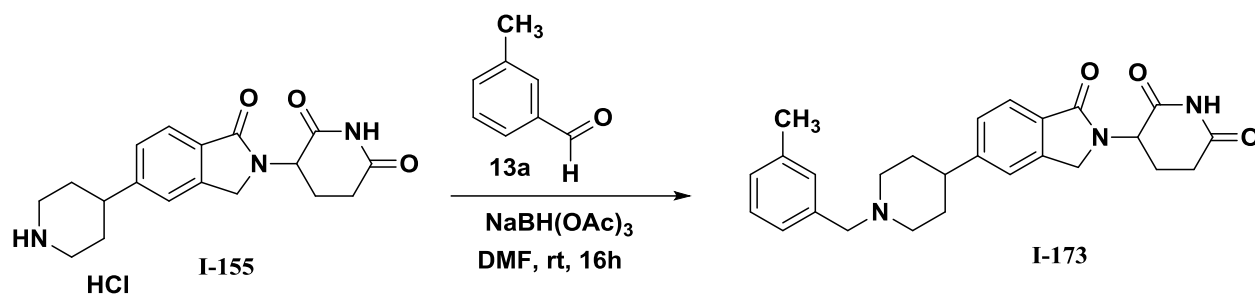


El Compuesto **I-97** se preparó a partir de **I-155** (70 mg, 0.19 mmol) y 4-clorobenzaldehído (**11a**, 81 mg, 0.58 mmol) mediante aminación reductiva de acuerdo con lo descrito para el Ejemplo 8. Al finalizar la reacción, la mezcla de reacción cruda fue concentrada a sequedad. El material resultante fue triturado con Et₂O luego decantado. El residuo remanente luego fue purificado por HPLC de fase inversa (MeCN/H₂O con ácido fórmico al 0.1%). La concentración del disolvente dio como resultado la sal formato de **I-97** como un sólido blanquecino (18 mg, 0.036 mmol, 19 % de rendimiento, sal formato). MS $[M+H]^+ = 452.4$. ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 6 H), 5.23-5.19 (dd, $J = 13.2$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 4.3 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.00-2.82 (m, 4H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.36-2.32 (m, 1H), 2.21-2.19 (m, 1H), 2.09-2.08 (m, 2H), 1.82-1.80 (m, 3H).

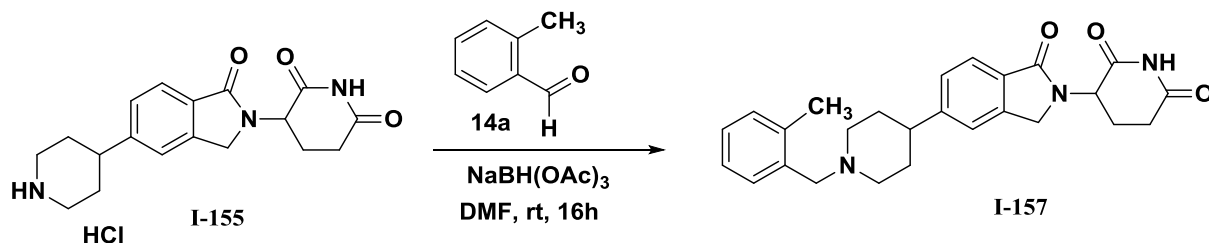
Ejemplo 12: 3-(5-(1-(4-metilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-158)



El Compuesto **I-158** se preparó a partir de **I-155** (50 mg, 0.14 mmol) y 4-metilbenzalaldehído (**12a**, 20 mg, 0.16 mmol) mediante aminación reductiva de acuerdo con lo descrito para el Ejemplo 8. Luego del procesamiento, el material puro fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5% MeOH en DCM obteniéndose **I-158** como un sólido blanquecino (25.3 mg, 0.059 mmol, 42 % de rendimiento). MS $[M+H]^+ = 432.5$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11.0 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38-7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.11 (dd, $J = 13.6, 5.2$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 3H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.03-2.86 (m, 4H), 2.73-2.57 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 4H), 2.11-1.96 (m, 4H).

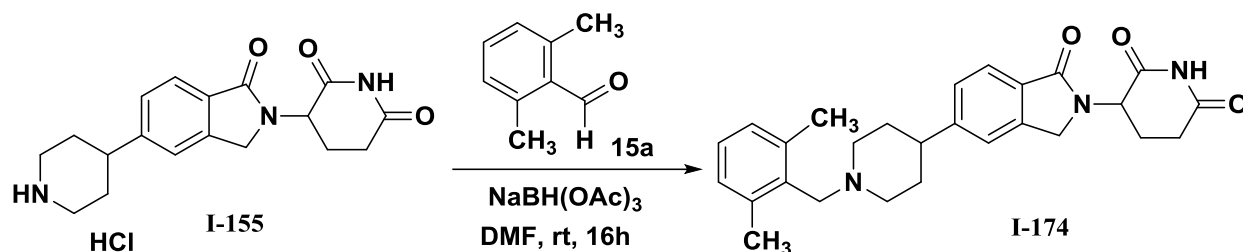
Ejemplo 13: 3-(5-(1-(3-metilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-173)

El Compuesto **I-173** se preparó a partir de **I-155** (50 mg, 0.14 mmol) y 3-metilbenzaldehído (**13a**, 20 mg, 0.16 mmol) mediante aminación reductiva de acuerdo con lo descrito para el Ejemplo 8. Luego del procesamiento, el material puro fue purificado por HPLC de fase inversa (MeCN/H₂O con 0.05 ácido fórmico). Las fracciones fueron recogidas y concentradas a sequedad obteniéndose la sal formato de **I-173** como un sólido blanquecino (18.5 mg, 0.039 mmol, 27 % de rendimiento, sal formato). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 432.6$. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz): δ 10.98 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.03-2.85 (m, 3H), 2.73-2.56 (m, 2H), 2.39 (dd, *J* = 13.0, 4.5 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (t, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.99 (dd, *J* = 9.0, 3.7 Hz, 1H), 1.83-1.67 (m, 4H).

Ejemplo 14: 3-(5-(1-(2-metilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-157)

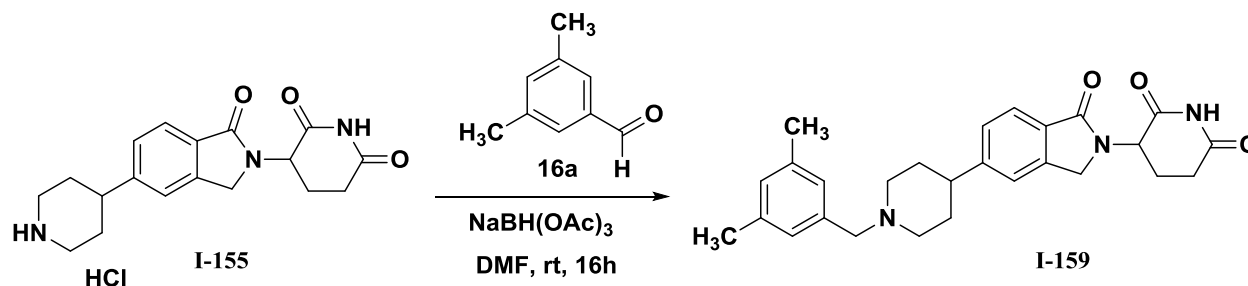
El Compuesto **I-157** se preparó a partir de **I-155** (50 mg, 0.14 mmol) y 2-metilbenzaldehído (**14a**, 20 mg, 0.16 mmol) mediante aminación reductiva de acuerdo con lo descrito para el Ejemplo 8. Luego del procesamiento, el material puro fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5% MeOH en DCM obteniéndose **I-157** como un sólido marrón claro (23.3 mg, 0.054 mmol, 39 % de rendimiento). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 432.5$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.98 (s, 1H), 7.77-7.15 (m, 7H), 5.11 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.54-4.19 (m, 3H), 3.58-3.38 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.27-3.13 (m, 1H), 3.08-2.82 (m, 2H), 2.74-2.55 (m, 2H), 2.48-2.28 (m, 4H), 2.19-1.92 (m, 4H).

Ejemplo 15: 3-(5-(1-(2,6-dimetilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-174)

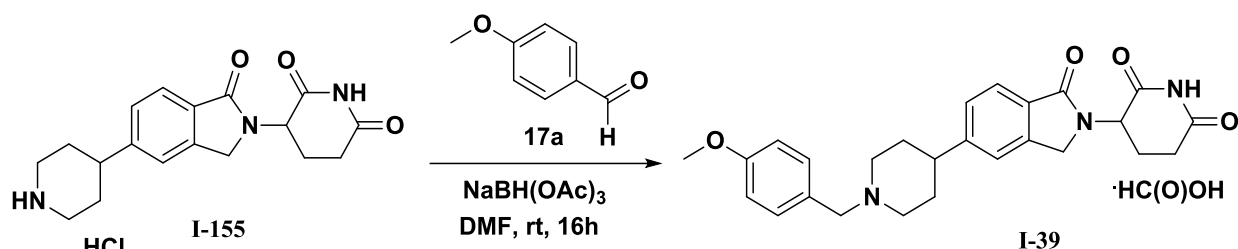


El Compuesto **I-174** se preparó a partir de **I-155** (70 mg, 0.19 mmol) y 2,6-dimetilbenzaldehído (**15a**, 77 mg, 0.57 mmol) mediante aminación reductiva de acuerdo con lo descrito para el Ejemplo 8. Luego del procesamiento, el material crudo fue triturado con Et_2O , EtOAc , y luego heptano. El sólido resultante fue secado bajo alto vacío obteniéndose **I-174** como un sólido gris (17 mg, 0.038 mmol, 20 % de rendimiento). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446.1$. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 10.98 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05-6.96 (m, 3H), 5.09 (dd, $J = 13.2$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.93-2.84 (m, 3H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.40-2.36 (m, 7H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H).

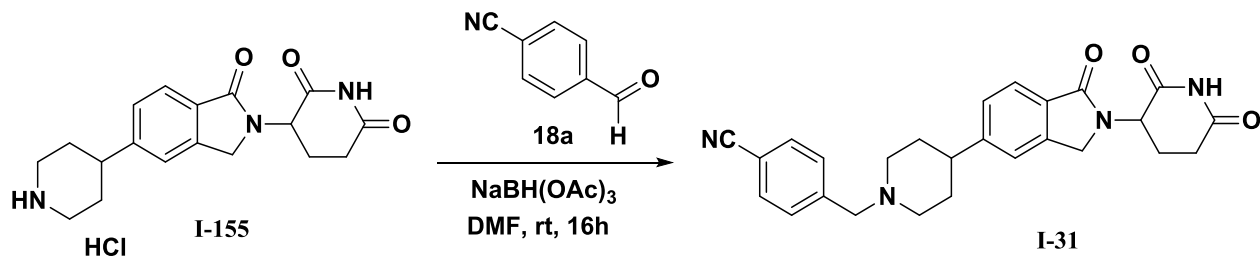
10 Ejemplo 16: 3-(5-(1-(3,5-dimetilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (**I-159**)



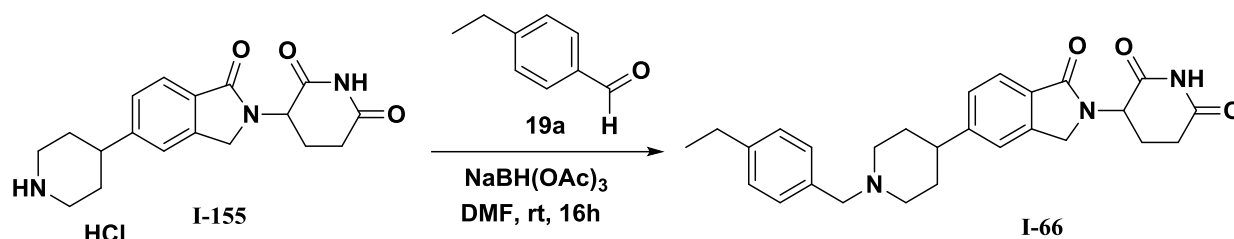
El Compuesto **I-159** se preparó a partir de **I-155** (90 mg, 0.25 mmol) y 3,5-dimetilbenzaldehído (**16a**, 110 mg, 0.82 mmol) mediante aminación reductiva de acuerdo con lo descrito para el Ejemplo 8. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción cruda fue concentrada a sequedad. El material resultante fue triturado con Et_2O y luego decantado. El residuo remanente fue secado bajo alto vacío obteniéndose **I-159** como un sólido marrón (70 mg, 0.16 mmol, 64 % de rendimiento). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446.1$. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 10.99 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.87-6.86 (m, 1H), 5.09 (dd, $J = 13.2$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.93-2.88 (m, 3H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 1H), 2.26-2.23 (s, 6H), 2.05-1.98 (m, 4H), 1.74-1.67 (m, 4H).

Ejemplo 17: 3-(5-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-39)

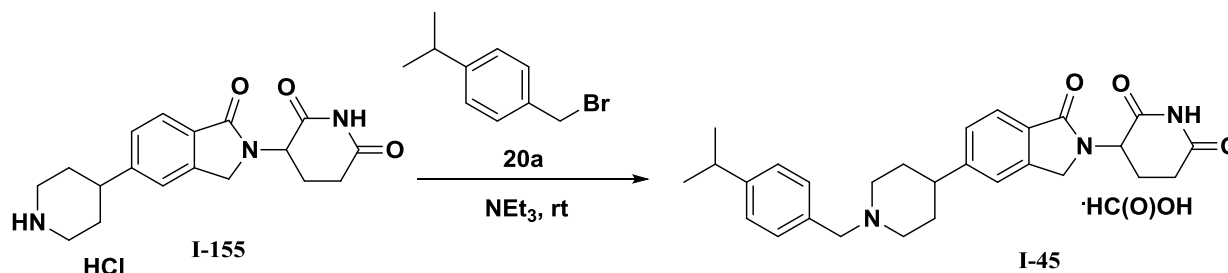
El Compuesto **I-39** se preparó a partir de **I-155** (90 mg, 0.25 mmol) y p-anisaldehído (**17a**, 40 mg, 0.30 mmol) mediante aminación reductiva de acuerdo con lo descrito para el Ejemplo 8. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción cruda fue concentrada a sequedad. El material resultante fue triturado con Et_2O luego decantado. El residuo remanente luego fue purificado por HPLC de fase inversa ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ con ácido fórmico al 0.1%). La eliminación del disolvente dio como resultado la sal formato de **I-39** como un aceite amarillo (40 mg, 0.081 mmol, 32 % de rendimiento, sal formato). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448.4$. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 10.98 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.11 (dd, $J = 13.3$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.95-2.87 (m, 3H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.99-1.97 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 4H).

Ejemplo 18: 3-(5-(1-(4-nitrilobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-31)

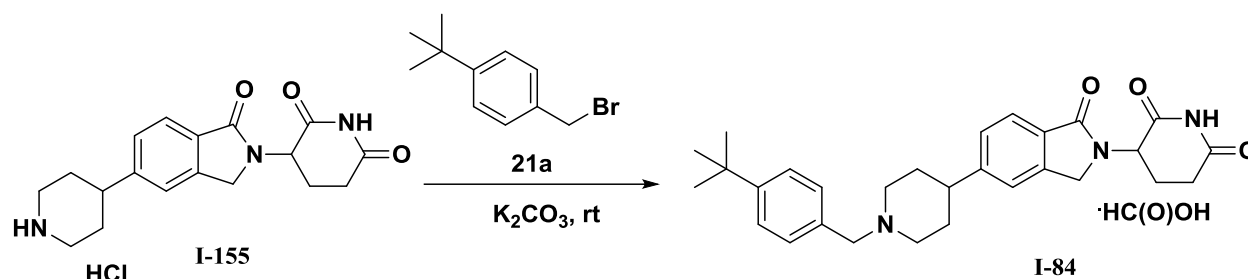
El Compuesto **I-31** se preparó a partir de **I-155** (90 mg, 0.25 mmol) y 4-formilbenzonitrilo (**18a**, 97 mg, 0.74 mmol) mediante aminación reductiva de acuerdo con lo descrito para el Ejemplo 8. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción cruda fue concentrada a sequedad. El material resultante fue triturado con Et_2O y luego decantado. El residuo remanente fue secado bajo alto vacío obteniéndose **I-31** como un sólido gris (42 mg, 0.10 mmol, 38 % de rendimiento). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 443.1$. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 10.99 (1H, s), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.50 (1H, s), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 13.6$, 5.2 Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.94-2.88 (m, 2H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 4H).

Ejemplo 19: 3-(5-(1-(4-etilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-66)

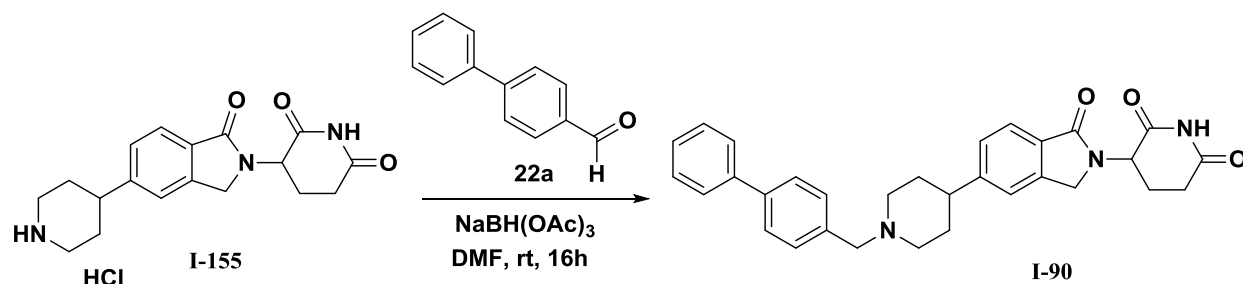
El Compuesto **I-66** se preparó a partir de **I-155** (25 mg, 0.07 mmol) y 4-etil benzaldehído (**19a**, 11 mg, 0.08 mmol) mediante aminación reductiva de acuerdo con lo descripto para el Ejemplo 8. Luego del procesamiento, el material puro fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5% MeOH en DCM obteniéndose **I-66** como un sólido blanquecino (11 mg, 0.025 mol, 35 % de rendimiento). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446.5$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.97 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.10 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.98-2.85 (m, 3H), 2.68-2.55 (m, 4H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.11-1.94 (m, 3H), 1.81-1.64 (m, 4H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

Ejemplo 20: 3-(5-(1-(4-isopropilbencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-45)

El Compuesto **I-45** se preparó a partir de **I-155** (100 mg, 0.27 mmol), 1-(bromometil)-4-isopropilbenceno (**20a**, 58 mg, 0.27 mmol) y NEt_3 (0.077 mL, 0.55 mmol) de manera similar al procedimiento de alquilación descripto en el método 2 del Ejemplo 8. Luego del procesamiento el material puro fue purificado por HPLC de fase inversa ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ con ácido fórmico al 0.05%). Las fracciones con el producto deseado fueron concentradas a sequedad para obtener la sal formato de **I-45** como un sólido blanquecino (18 mg, 0.036 mmol, 13 % de rendimiento, sal formato). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460.5$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.97 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.10 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.98-2.80 (m, 4H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.43-2.30 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 3H), 1.80-1.64 (m, 4H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

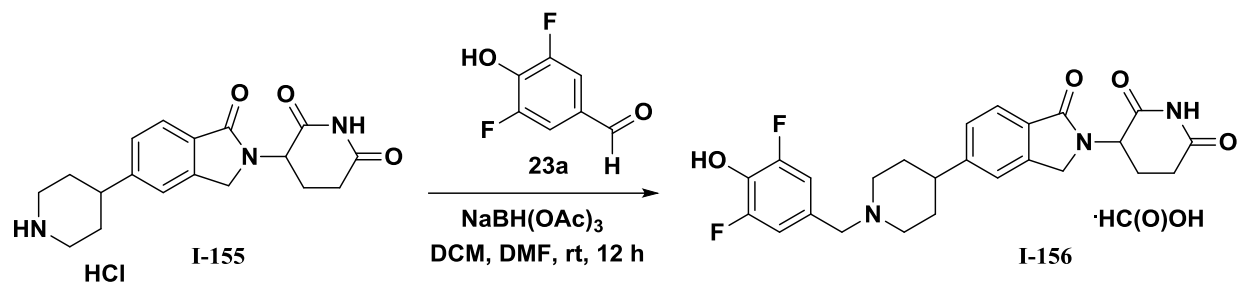
Ejemplo 21: 3-(5-(1-(4-(*terc*-butil)bencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-84)

El Compuesto **I-84** se preparó a partir de **I-155** (70 mg, 0.19 mmol) y 1-(bromometil)-4-(*terc*-butil)benceno (**21a**, 43 mg, 0.19 mmol) y K_2CO_3 (79 mg, 0.58 mmol) de manera similar al procedimiento de alquilación descrito en el método 2 del Ejemplo 8. El material crudo, luego de la trituración con Et_2O , fue purificado por HPLC de fase inversa (MeCN/ H_2O con ácido fórmico al 0.1%. Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron concentradas a sequedad para obtener la sal formato de **I-84** como un sólido blanquecino (25 mg, 0.048 mmol, 25 % de rendimiento, sal formato). MS $[M+H]^+ = 474.4$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.10 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.99-2.84 (m, 3H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.46-2.30 (m, 2H), 2.09 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 4H), 1.28 (s, 9H).

Ejemplo 22: 3-(5-(1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-90)

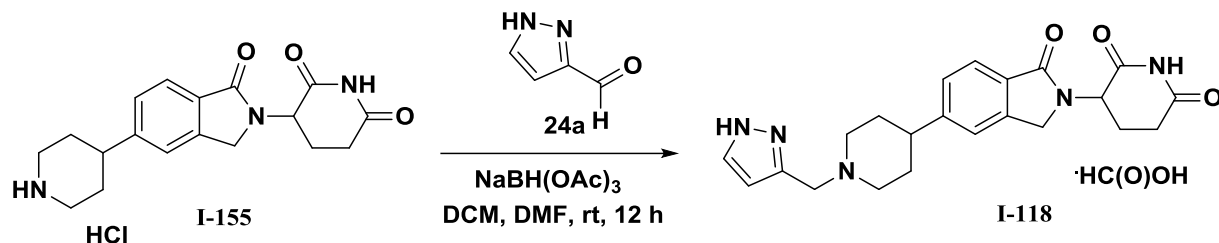
El Compuesto **I-90** se preparó a partir de **I-155** (90 mg, 0.25 mmol) y [1,1'-bifenil]-4-carbaldehído (**22a**, 135 mg, 0.74 mmol) mediante aminación reductiva de acuerdo con lo descrito para el Ejemplo 8. Luego del procesamiento, el material crudo fue triturado con $EtOAc$ y luego filtrado. El sólido fue secado bajo alto vacío obteniéndose **I-90** como un sólido blanquecino (45 mg, 0.09 mmol, 37 % de rendimiento). MS $[M+H]^+ = 494.1$. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11.0 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 4H), 7.51-7.35 (m, 6H), 5.08 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.98-2.85 (m, 3H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 4H).

Ejemplo 23: 3-(5-(1-(3,5-difluoro-4-hidroxibencil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-156)



Al Compuesto **I-155** (15 mg, 0.041 mmol) y 3,5-difluoro-4-hidroxibenzaldehído (**23a**, 20 mg, 0.13 mmol) en DCM (0.6 mL) y DMF (0.6 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (26 mg, 0.12 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue agitada vigorosamente durante 12 h a rt. La mezcla de reacción luego fue concentrada bajo presión reducida y el producto crudo fue diluido con ácido fórmico acuoso (0.1 M en H_2O) y MeCN. La solución resultante fue directamente purificada por HPLC de fase inversa (MeCN/ H_2O con ácido fórmico al 0.1%). Las fracciones puras fueron combinadas y concentradas a sequedad para obtener la sal formato de **I-156** (12.1 mg, 0.023 mmol, 57 % de rendimiento, sal formato) como un sólido blanco. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470.3$. ^1H NMR (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 8.82 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.10-6.86 (m, 2H), 5.06 (dd, $J = 13.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.99 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.82 (ddd, $J = 17.7, 13.3, 5.3$ Hz, 1H), 2.77-2.62 (m, 2H), 2.41 (qd, $J = 13.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.22-2.07 (m, 3H), 1.86-1.73 (m, 4H).

Ejemplo 24: 3-(5-(1-((1H-pirazol-3-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-118)

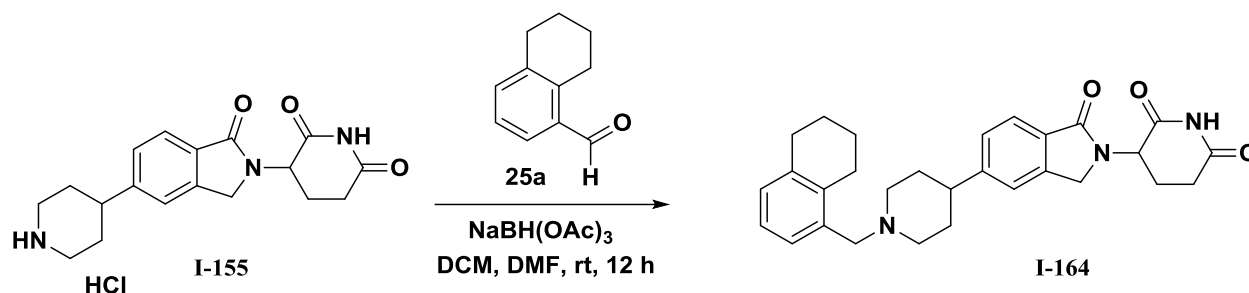


A **I-155** (15 mg, 0.041 mmol) y 1H-pirazol-3-carbaldehído (**24a**, 12 mg, 0.12 mmol) en DCM (0.6 mL) y DMF (0.6 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (26 mg, 0.12 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue agitada vigorosamente durante 12 h a rt. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el producto crudo fue diluido con ácido fórmico acuoso (0.1 M en H_2O) y MeCN. La solución resultante fue directamente purificada por HPLC de fase inversa (MeCN/ H_2O con ácido fórmico al 0.1%). Las fracciones puras conteniendo el producto deseado fueron combinadas y concentradas a sequedad para obtener la sal formato de **I-118** (9.7 mg, 0.021 mmol, 52 % de rendimiento, sal formato) como un sólido blanco. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 408.1$. ^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ 8.44 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.0,$

1.5 Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.2$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.64 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.08-2.81 (m, 3H), 2.51 (qd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 2.24 (dtd, $J = 13.0, 5.2, 2.7$ Hz, 1H), 2.14 (d, $J = 14.3$ Hz, 2H), 2.05-1.89 (m, 2H).

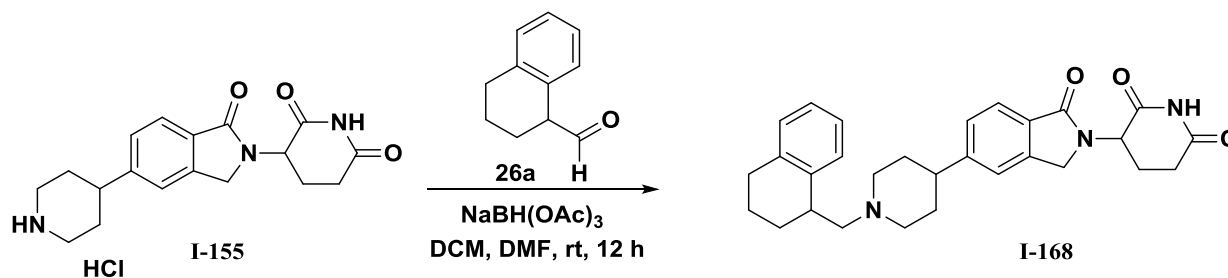
Ejemplo 25: 3-(1-oxo-5-(1-((5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-

5 2,6-diona (I-164)



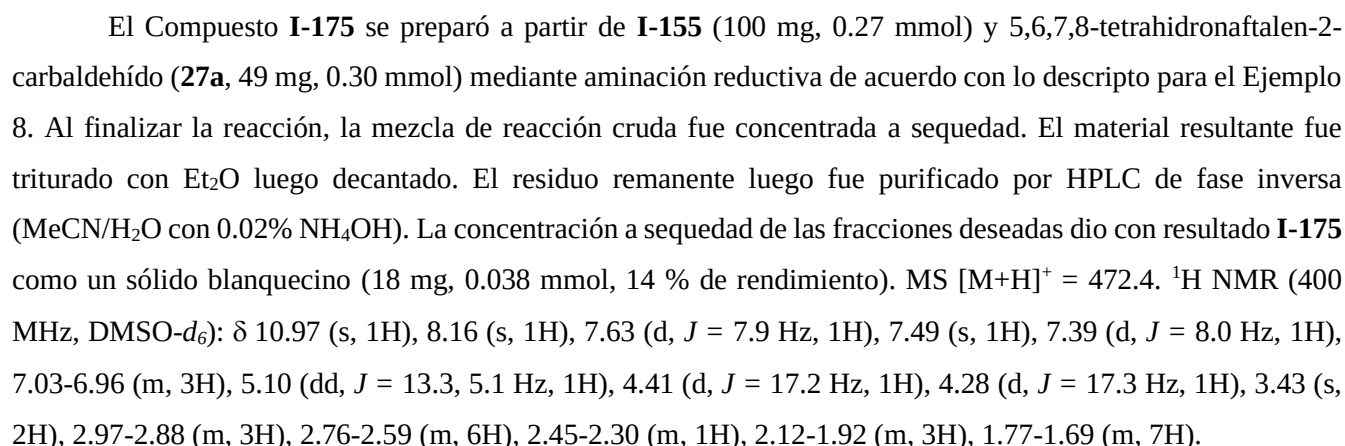
El Compuesto **I-164** se preparó a partir de **I-155** (60 mg, 0.16 mmol) y 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carbaldehído (**25a**, 78 mg, 0.48 mmol) mediante aminación reductiva de acuerdo con lo descrito para el Ejemplo 8. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción cruda fue concentrada a sequedad. El material resultante fue triturado con Et₂O luego decantado. El residuo remanente luego fue purificado por HPLC de fase inversa (MeCN/H₂O con 0.02% NH₄OH) y las fracciones deseadas concentradas a sequedad para obtener **I-164** como un sólido marrón (6 mg, 0.012 mmol, 8 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 472.4. ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.92 (brs, 1H), 7.81-7.80 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 5.26-5.20 (m, 1H), 4.46 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.30-4.33 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.91 (d, 1H), 2.80-2.83 (m, 6H), 2.22 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.82-1.80 (m, 9H).

Ejemplo 26: 3-(1-oxo-5-(1-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-168)

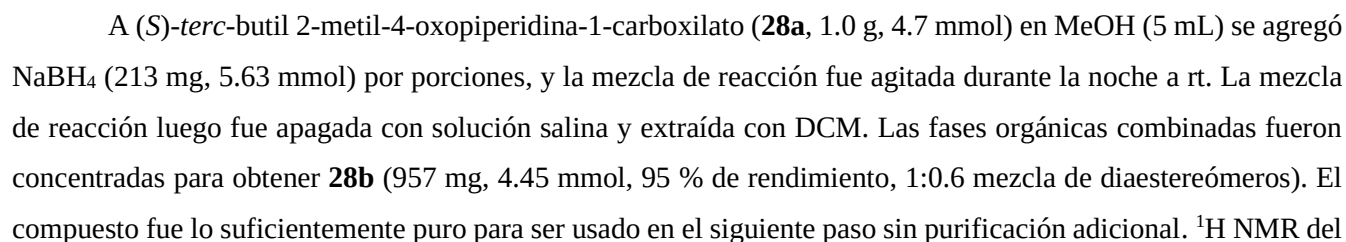


El Compuesto **I-168** se preparó a partir de **I-155** (60 mg, 0.16 mmol) y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-carbaldehído (**26a**, 78 mg, 0.48 mmol) mediante aminación reductiva de acuerdo con lo descrito para el Ejemplo 8. Al finalizar la reacción, la mezcla de reacción cruda fue concentrada a sequedad. El material resultante fue triturado con Et₂O luego decantado. El residuo remanente luego fue purificado por HPLC de fase inversa (MeCN/H₂O) y las fracciones deseadas fueron concentradas a sequedad para obtener **I-168** como un sólido marrón (10 mg, 0.02 mmol, 14 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 472.4. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.82

Ejemplo 27: 3-(1-oxo-5-(1-((5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-



Paso 1. *terc*-butil (2*S*)-4-hidroxi-2-metilpiperidina-1-carboxilato

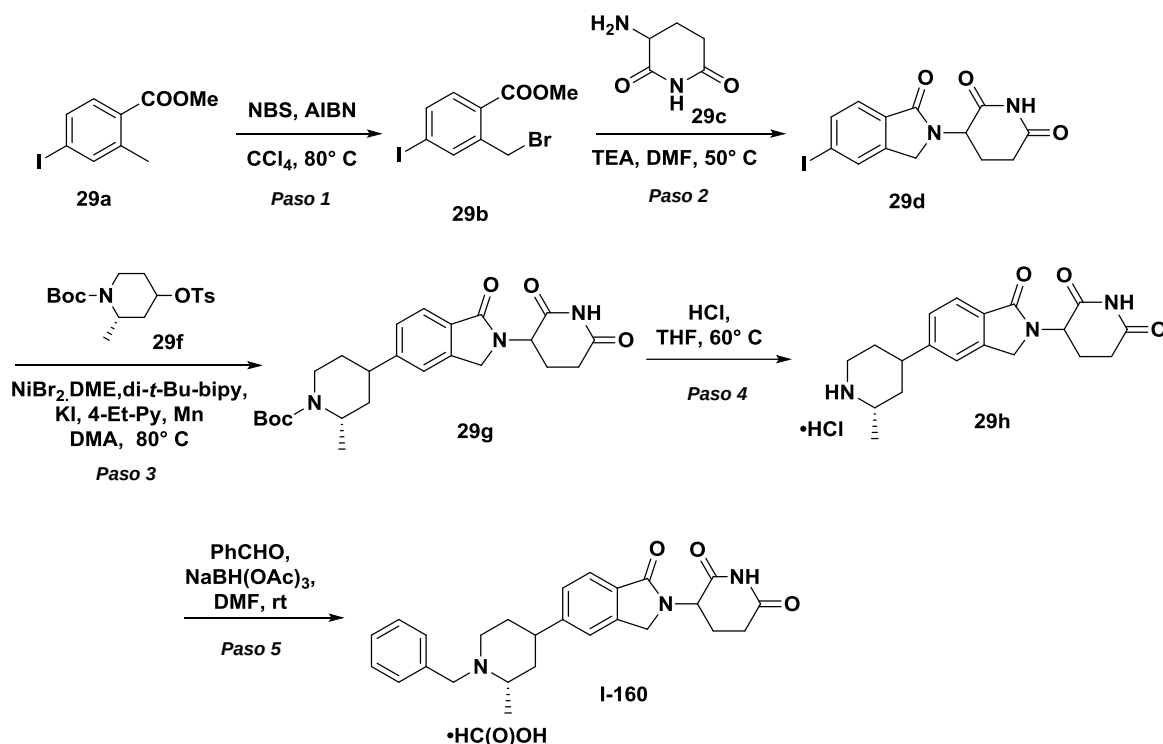


diaestereómero mayor (400 MHz, CDCl₃): δ 4.28 (quintd, *J* = 6.8, 2.3 Hz, 1H), 4.17 (quint, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.82 (ddd, *J* = 13.5, 4.9, 2.8 Hz, 1H), 3.25 (ddd, *J* = 13.5, 11.8, 4.0 Hz, 1H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.40 -1.26 (m, 1H). 1H NMR del diastereómero menor (400 MHz, CDCl₃) δ 4.55-4.44 (m, 1H), 4.04 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.95 (tt, *J* = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 2.87 (td, *J* = 13.5, 2.8 Hz, 1H), 1.93 (ddq, *J* = 12.3, 5.0, 2.6 Hz, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.62 (dt, *J* = 3.8, 2.0 Hz, 1H), 1.51 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Paso 2. (2S)-terc-butil 2-metil-4-(tosiloxi) piperidina-1-carboxilato (29f)

A **28b** (500 mg, 2.28 mmol), TEA (0.65 mL, 4.64 mmol) y DMAP (57 mg, 0.46 mmol) en MeCN (4 mL) se agregó TsCl (531 mg, 2.79 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue agitada durante 48 h a rt. Luego de ello la mezcla de reacción fue apagada con NaHCO₃ acuoso saturado y extraída con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo luego fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0 a 40% EtOAc en heptano para obtener **29f** (597 mg, 1.62 mmol, 70 % de rendimiento, 1:0.7 mezcla de diaestereómeros) como un sólido levemente amarillo. MS [M-56+H]⁺ = 314.2 y [M+Na]⁺ = 392.3. ¹H NMR de una mezcla de diaestereómeros 1:0.7 (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87-7.72 (m, 3.4H), 7.42-7.30 (m, 3.4H), 4.84 (quint, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.75 (hept, 0.7H), 4.51-4.42 (m, 0.7H), 4.36-4.23 (m, 1H), 4.01 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.11 (td, *J* = 13.5, 2.8 Hz, 1H), 2.83 (td, *J* = 13.6, 2.8 Hz, 0.7H), 2.45 (s, 5.1H), 1.91 (ddt, *J* = 12.0, 4.6, 2.5 Hz, 1H), 1.85-1.69 (m, 4.5H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 0.6H), 1.43 (s, 9H), 1.43 (s, 6H), 1.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H).

Ejemplo 29: 3-(5-((2S)-1-bencil-2-metilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-160)



Paso 1. 3-(5-yodo-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (29b)

A metil 4-yodo-2-metilbenzoato (**29a**, 170 g, 615.78 mmol) en MeCN (1 L) se agregó AIBN (10.1 g, 61.51 mmol), y NBS (131.56 g, 739.18 mmol). La solución resultante fue agitada durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción fue enfriada a rt y los sólidos fueron filtrados. La mezcla resultante fue concentrada bajo vacío y aplicada sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (0-10%). Las fracciones recogidas fueron concentradas bajo vacío para obtener **29b** (50 g, 140.9 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04-8.01 (m, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

Paso 2. 3-(5-yodo-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (29d)

A **29b** (50 g, 140.86 mmol) se agregó 3-aminopiperidina-2,6-diona sal de TFA (**29c**, 34.18 g, 141.15 mmol), DMF (500 mL), y TEA (42.4 g, 419.01 mmol). La solución resultante fue agitada durante 48 h a 60 °C. La mezcla de reacción luego fue enfriada a rt y apagada por la adición de 500 mL de agua helada. El valor del pH de la solución fue ajustado a 5 con HCl (1 M). Los sólidos resultantes fueron recogidos por filtración, lavados con EtOAc, y secados para obtener **29d** (13 g, 35.1 mmol, 25 % de rendimiento) como un sólido gris. [M+H]⁺ = 371.0. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.47-4.28 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.73-2.01 (m, 2H), 1.98-1.20 (m, 1H).

Paso 3. *terc*-Butil-(2*S*)-4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)-2-metilpiperidina-1-carboxilato (29g):

A **29d** (20 mg, 0.054 mmol), **29f** (24 mg, 0.065 mmol), NiBr₂•DME (1.7mg, 5.4 μmol), di-*t*-Bu-bipy (1.5 mg, 5.4 μmol), KI (9 mg, 0.05 mmol), y polvo de manganeso (6 mg, 0.1 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó DMA (0.27 mL) seguido por 4-etilpiridina (6.2 μL, 0.054 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada vigorosamente a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego fue diluida con MeCN y filtrada por una almohadilla corta de auxiliar de filtrado Celite® eluyendo con MeCN. La solución obtenida fue concentrada por mezcla azeotrópica con heptano. El producto crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (MeCN/H₂O con ácido fórmico al 0.1%). Las fracciones puras fueron combinadas, concentradas a sequedad para obtener **29g** (11 mg, 0.026 mmol, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS [M-56+H]⁺ = 386.4 y [M+H]⁺ = 442.5. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.33-5.09 (m, 1H), 4.69-4.47 (m, 1H), 4.46 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.23-3.94 (m, 1H), 3.12-2.73 (m, 4H), 2.34 (dq, *J* = 14.6, 9.6 Hz, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.84 (td, *J* = 13.4, 5.3 Hz, 2H), 1.70 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.38 (s, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)

Paso 4. 3-(5-((2*S*)-1-bencil-2-metilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (29h)

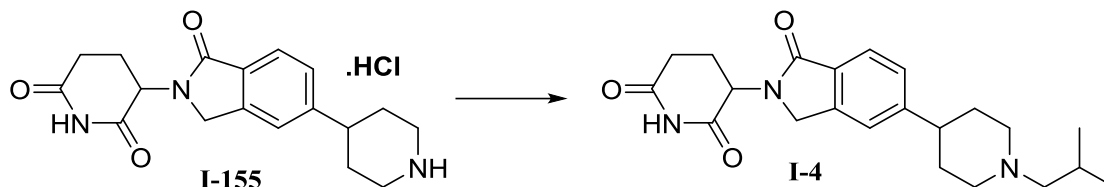
A **29g** (11 mg, 0.025 mmol) en THF (1 mL) se agregó 4 M HCl en dioxano (0.7 mL, 2.8 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a 60 °C. Se observó la formación de un precipitado blanco. La mezcla de reacción luego fue diluida con Et₂O y filtrada. El precipitado fue lavado con Et₂O y luego secado para obtener la sal de clorhidrato de **29h** (9 mg, 0.024 mmol, 97 % de rendimiento, sal de clorhidrato) como un sólido blanco. MS [M+H]⁺ = 342.2. El compuesto fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 5. 3-(5-((2*S*)-1-bencil-2-metilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-160)

A **29h** (9 mg, 0.024 mmol) y benzaldehído (8 μL, 0.08 mmol) en DMF (1 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (15 mg, 0.071 mmol) en una porción y la mezcla de reacción fue agitada vigorosamente a rt durante la noche. La mezcla de reacción luego fue agitada durante 8 h más a 60 °C. La mezcla resultante fue concentrada bajo presión reducida y el producto crudo fue diluido con ácido fórmico acuoso (0.1 M en H₂O) y MeCN. La solución resultante fue directamente purificada por HPLC de fase inversa (MeCN/H₂O con ácido fórmico al 0.1%). Las dos fracciones obtenidas fueron concentradas a sequedad por separado. La primera fracción dio como resultado una mezcla diaestereomérica que contiene **I-160** (1.9 mg, 4.0 μmol, 17 % de rendimiento, 10:1 mezcla de diaestereómeros, sal formato) como un sólido blanco. La segunda fracción dio como resultado **I-160** (1.2 mg, 2.5 μmol, 10 % de rendimiento, diaestereómero único, sal formato) como un sólido blanco. Rendimiento general: 27 % de rendimiento. MS [M+H]⁺ = 432.3. Diaestereómero mayor ¹H NMR (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃): δ 8.72 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.33 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.23-7.17 (m, 1H), 4.97 (dd, *J* = 13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.22

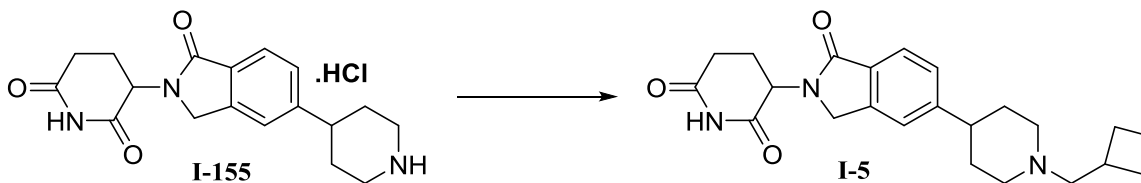
(d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.77-3.65 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 1H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.78-2.59 (m, 4H), 2.06-2.00 (m, 3H), 1.75-1.61 (m, 3H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). La ^1H NMR del diaestereómero menor no se obtuvo debido a insuficiencia de material.

Ejemplo 30: 3-(5-(1-isobutylpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-4)



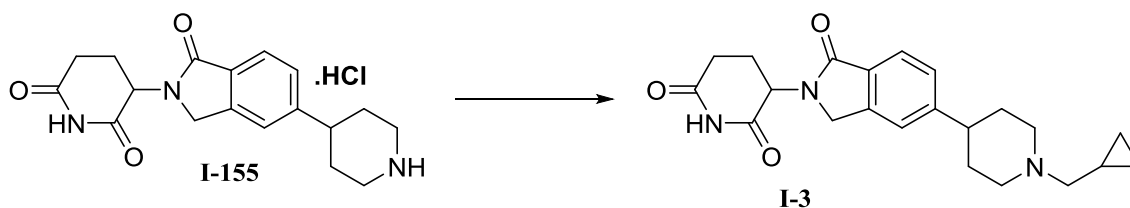
A una solución agitada de **I-155** (100 mg, 0.30 mmol) y Et_3N (0.21 mL, 1.52 mmol) en DMF (2 mL) se agregó isobutil bromuro (0.06 mL, 0.60 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego fue enfriada a rt y apagada con agua helada. El sólido resultante fue filtrado, lavado con agua, y secado bajo presión reducida para obtener **I-4** como un sólido blanquecino (45 mg, 0.11 mmol, 38 % de rendimiento). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 384.1$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.96 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 3H), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.45-2.32 (m, 2H), 2.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.99-1.96 (m, 3H), 1.94-1.67 (m, 4H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

Ejemplo 31: 3-(5-(1-(ciclobutylmetil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-5)



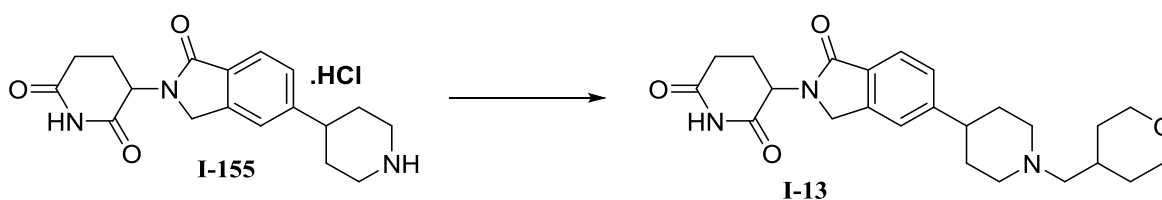
A una solución agitada de **I-155** (75 mg, 0.23 mmol) y Et_3N (0.16 mL, 1.14 mmol) en DMF (2 mL) se agregó (bromometil)ciclobutano (0.05 mL, 0.46 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego fue enfriada a rt y apagada con agua helada. El sólido resultante fue filtrado, lavado con agua, y secado bajo presión reducida para obtener **I-5** como un sólido blanquecino (20 mg, 0.05 mmol, 22 % de rendimiento). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 396.1$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.96 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.2, 4.8$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.94-2.86 (m, 3H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.04-1.96 (m, 5H), 1.86-1.62 (m, 7H).

Ejemplo 32: 3-(5-(1-(ciclopropylmetil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-3)



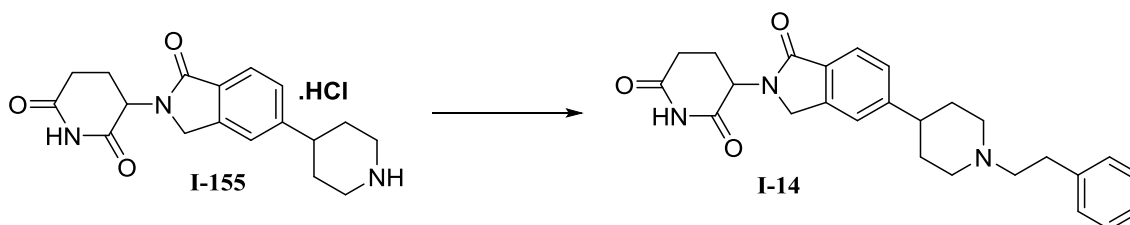
A una solución agitada de **I-155** (100 mg, 0.30 mmol) y Et_3N (0.21 mL, 1.53 mmol) en DMF (2 mL) se agregó (bromometil)ciclopropano (0.06 mL, 0.61 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego fue enfriada a rt y apagada con agua helada. El sólido resultante fue filtrado, lavado con agua, y secado bajo presión reducida para obtener **I-3** como un sólido blanquecino (20 mg, 0.05 mmol, 17 % de rendimiento). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 382.2$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.97 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.83-5.79 (m, 1H), 5.12-5.09 (m, 2H), 5.01 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.18-3.02 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.67-2.51 (m, 2H), 2.41-2.40 (m, 1H), 2.38-2.36 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 3H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.97-1.65 (m, 4H).

Ejemplo 33: 3-(1-oxo-5-(1-((tetrahydro-2H-piran-4-yl)methyl)piperidin-4-yl)isoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (I-13)



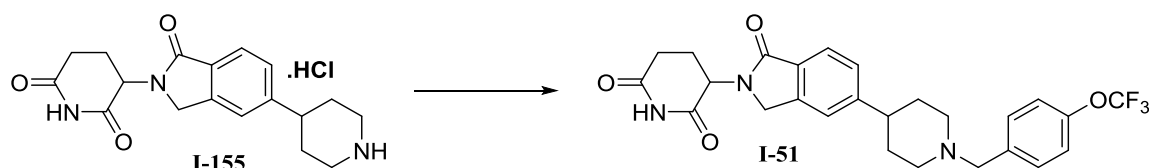
A una solución agitada de **I-155** (100 mg, 0.23 mmol) y Et_3N (0.21 mL, 1.53 mmol) en DMF (2 mL) se agregó 4-(bromometil)tetrahydro-2H-pirano (0.08 mL, 0.61 mmol) y la mezcla resultante fue calentada a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción luego fue enfriada a rt y apagada con agua helada. El sólido resultante fue filtrado, lavado con agua, y secado bajo presión reducida para obtener **I-13** como un sólido blanquecino (10 mg, 0.02 mmol, 8 % de rendimiento). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426.2$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.97 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.2, 4.8$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 3H), 2.67-2.57 (m, 3H), 2.43-2.3 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 2H), 2.00-1.97 (m, 3H), 1.90-1.62 (m, 6H), 1.18-1.58 (m, 2H).

Ejemplo 34: 3-(1-oxo-5-(1-fenetilpiperidin-4-yl)isoindolin-2-yl)piperidina-2,6-diona (I-14)



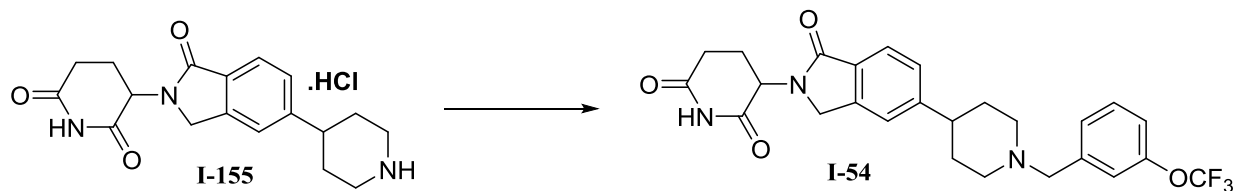
A una solución agitada de **I-155** (100 mg, 0.30 mmol) y Et₃N (0.21 mL, 1.53 mmol) en DMF (2 mL) se agregó (2-bromoetil)benceno (0.08 mL, 0.61 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 16 h. La mezcla de reacción luego fue apagada con agua helada. El sólido resultante fue filtrado, lavado con agua, y secado bajo presión reducida para obtener **I-14** como un sólido blanquecino (15 mg, 0.03 mmol, 11 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 432.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.97 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 4H), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.09 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.08-3.05 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.88-2.67 (m, 2H), 2.63-2.50 (m, 4H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.11-2.09 (m, 2H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.97-1.68 (m, 4H).

Ejemplo 35: 3-(1-oxo-5-(1-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-51)



A una solución agitada de **I-155** (100 mg, 0.30 mmol) y Et₃N (0.21 mL, 1.53 mmol) en DMF (2 mL) se agregó 2-(bromometil)-5-(trifluorometoxi)benceno (0.09 mL, 0.61 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 16 h. La mezcla de reacción fue apagada con agua helada. El sólido resultante fue filtrado, lavado con agua, y secado bajo presión reducida para obtener **I-51** como un sólido blanquecino (80 mg, 0.16 mmol, 52 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 502.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.96 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.10 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.93-2.86 (m, 3H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.45-2.33 (m, 1H), 2.12-2.11 (m, 2H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 4H).

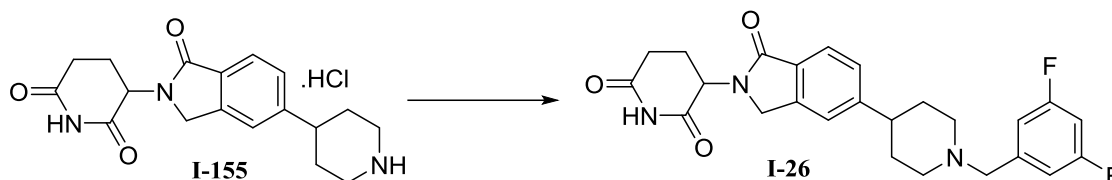
Ejemplo 36: 3-(1-oxo-5-(1-(3-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-54)



A una solución agitada de **I-155** (100 mg, 0.30 mmol) y Et₃N (0.21 mL, 1.53 mmol) en DMF (2 mL) se agregó 1-(bromometil)-3-(trifluorometoxi)benceno (0.09 mL, 0.61 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 16 h. La mezcla de reacción fue apagada con agua helada. El sólido resultante fue filtrado, lavado con agua, y secado bajo presión reducida para obtener **I-54** como un sólido blanquecino (65 mg, 0.13 mmol, 42 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 502.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.96 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.31 (brs, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H),

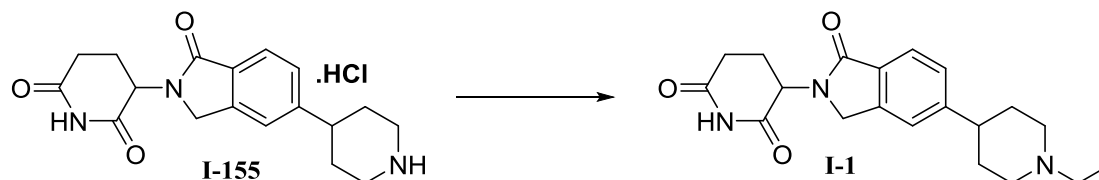
4.41 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.94-2.90 (m, 3H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.13-2.08 (m, 2H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 4H).

Ejemplo 37: 3-(5-(1-(3,5-difluorobencil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-26)



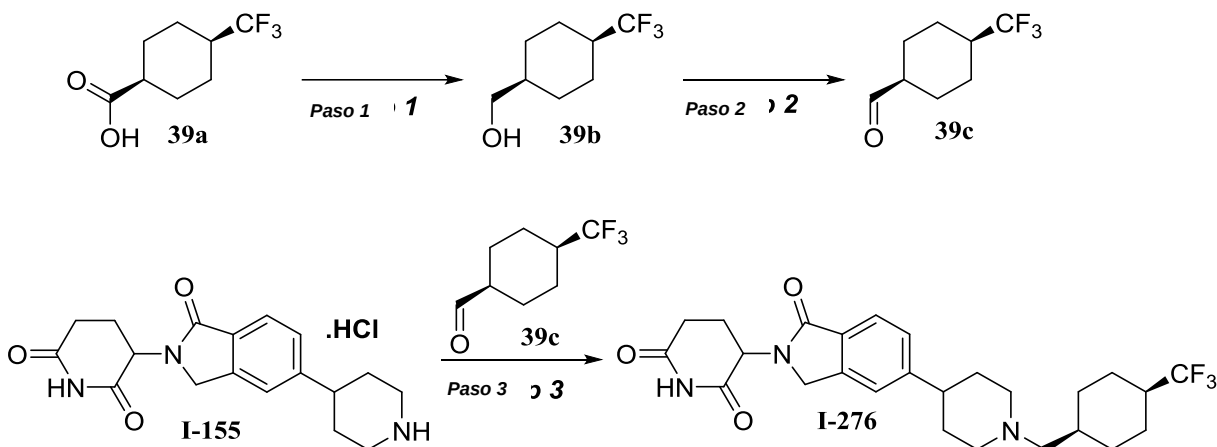
5 A una solución agitada de **I-155** (100 mg, 0.30 mmol) y Et_3N (0.21 mL, 1.53 mmol) en DMF (2 mL) se agregó 1-(bromometil)-3,5-difluorobenceno (0.07 mL, 0.61 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 16 h. La mezcla de reacción fue apagada con agua helada. El sólido resultante fue filtrado, lavado con agua, y secado bajo presión reducida para obtener **I-26** como un sólido blanquecino (65 mg, 0.14 mmol, 47 % de rendimiento). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454.1$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.95 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.10-7.04 (m, 3H), 5.09 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.92-2.66 (m, 3H), 2.65-2.49 (m, 2H), 2.44-2.31 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 2H), 2.00-1.96 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 4H).

Ejemplo 38: 3-(5-(1-etilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-1)



15 A una solución agitada de **I-155** (100 mg, 0.30 mmol) y Et_3N (0.21 mL, 1.53 mmol) en DMF (2 mL) se agregó etil bromuro (0.04 mL, 0.61 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 16 h. La mezcla de reacción fue apagada con agua helada. El sólido resultante fue filtrado, lavado con agua, y secado bajo presión reducida para obtener **I-1** como un sólido blanquecino (21 mg, 0.06 mmol, 20 % de rendimiento). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 356.1$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.96 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H) 4.43 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.00-2.86 (m, 3H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.50-2.33 (m, 2H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 4H), 1.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Ejemplo 39: *cis*-3-(1-oxo-5-(1-((4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-276).



Paso 1. *cis*-(4-(trifluorometil)ciclohexil)metanol (39b)

5 A una solución agitada de **39a** (1.0 g, 5.2 mmol) en THF (20 mL) se agregó LiAlH₄ (400 mg, 10.30 mmol) en pequeñas porciones a 0 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción fue apagada con 10% aq. NaOH y luego agitada a rt durante 1 h. La mezcla de reacción fue filtrada a través de una almohadilla de auxiliar de filtrado Celite® Y lavada con EtOAc. El filtrado combinado fue secado sobre Na₂SO₄, filtrado, y concentrado a sequedad para obtener **39b** como un aceite viscoso (500 mg, 2.74 mmol, 54 % de rendimiento). El producto fue usado en el

10 siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2. *cis*-4-(trifluorometil)ciclohexano-1-carbaldehído (39c)

A una solución agitada de **39b** (500 mg, 2.74 mmol) en DCM (20 mL) se agregó DMP (2.33 g, 5.49 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 3 h. La mezcla de reacción fue diluida con DCM (20 mL), lavada con 10% aq. NaHCO₃ (2 x 25 mL) y solución salina (25 mL), secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada

15 a sequedad. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 15% EtOAc en hexano para obtener **39c** como un aceite viscoso amarillo pálido (180 mg, 1.00 mmol, 41 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.70 (s, 1H), 2.48-2.47 (m, 1H), 2.32-2.27 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 3H).

Paso 3. *cis*-3-(1-oxo-5-(1-((4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-276)

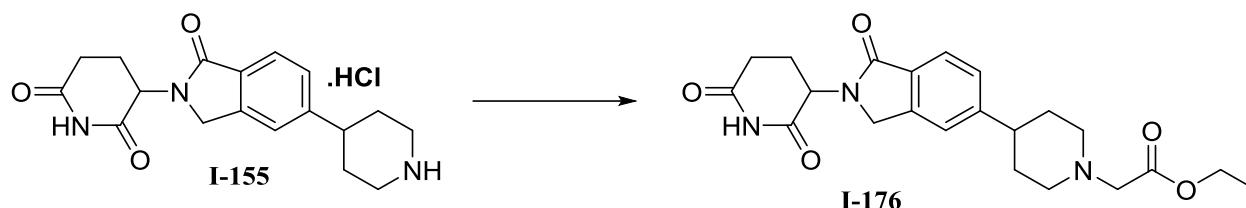
20

A una solución agitada de **I-155** (150 mg, 0.41 mmol) y **39c** (165 mg, 0.91 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NaBH(OAc)₃ (290 mg, 1.37 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción fue apagada con agua helada y lavada con EtOAc (2 x 25 mL). La capa acuosa fue basificada con NaHCO₃ y extraída con 5%MeOH en DCM (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄,

25 filtrados, y concentrados a sequedad. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5% MeOH en DCM para obtener **I-276** como un sólido blanquecino (24 mg, 0.05 mmol, 12 % de rendimiento).

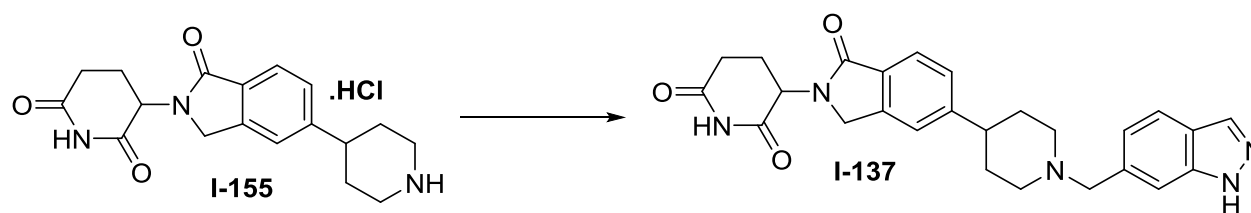
MS $[M+H]^+ = 492.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.99 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.4 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.95-2.85 (m, 3H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 3H), 1.68-1.55 (m, 4H), 1.52-1.45 (m, 4H).

5 **Ejemplo 40: etil 2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il) acetato (I-176)**

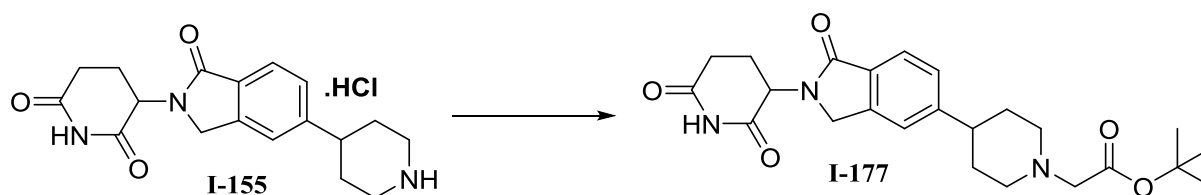


A una solución agitada de **I-155** (100 mg, 0.30 mmol) y Et_3N (0.21 mL, 1.53 mmol) en DMF (2 mL) se agregó etil-2-bromoacetato (0.06 mL, 0.61 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 16 h. La mezcla de reacción fue apagada con agua helada y extraída con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina (25 mL), secados sobre Na_2SO_4 , y concentrados bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5% MeOH en DCM. Las fracciones puras fueron evaporadas y trituradas con éter dietílico para obtener **I-176** como un sólido blanquecino (20 mg, 0.05 mmol, 16 % de rendimiento). MS $[M+H]^+ = 414.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.97 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.94-2.85 (m, 3H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 2H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 4H), 1.20 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

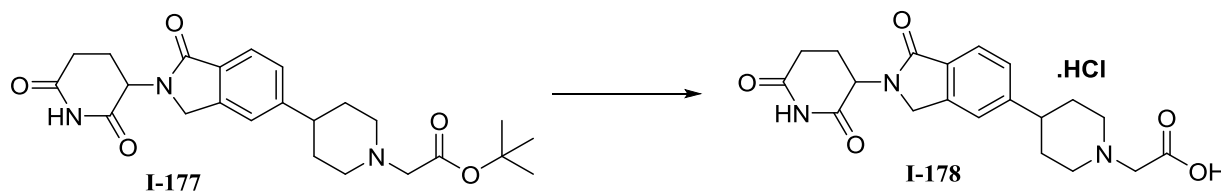
Ejemplo 41: 3-(5-(1-((1H-indazol-6-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-137)



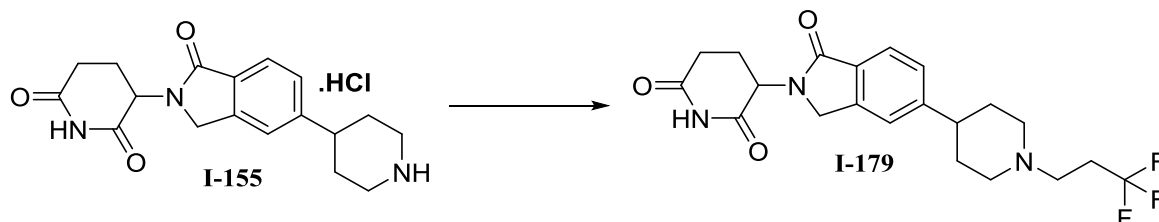
A una solución agitada de **I-155** (450 mg, 1.24 mmol) y Et_3N (0.95 mL, 6.87 mmol) en DMF (5 mL) se agregó 6-(bromometil)-1H-indazol sal de HBr (0.54 g, 1.86 mmol) [preparada según *Heterocyclic Communications*, **2015**, 21, 5-8] y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 16 h. La mezcla de reacción fue apagada con agua helada. El sólido resultante fue filtrado, lavado con agua, y secado bajo presión reducida para obtener **I-137** como un sólido blanquecino (21 mg, 0.06 mmol, 20 % de rendimiento). MS $[M+H]^+ = 458.3$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.95 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.90-2.87 (m, 3H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.40-2.36 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 2H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 4H).

Ejemplo 42: *tert*-butil 2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il) acetato (I-177)

A una solución agitada de **I-155** (200 mg, 0.61 mmol) y Et₃N (0.42 mL, 3.05 mmol) en DMF (2 mL) se agregó *tert*-butil-2-bromo acetato (0.18 mL, 1.22 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 16 h. La mezcla de reacción fue apagada con agua helada. El sólido fue filtrado, lavado con agua, y secado bajo presión reducida para obtener **I-177** como un sólido blanquecino (135 mg, 0.30 mmol, 50 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 442.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.96 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.95-2.87 (m, 3H), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.33-2.28 (m, 3H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

Ejemplo 43: Ácido 2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il) acético clorhidrato (I-178)

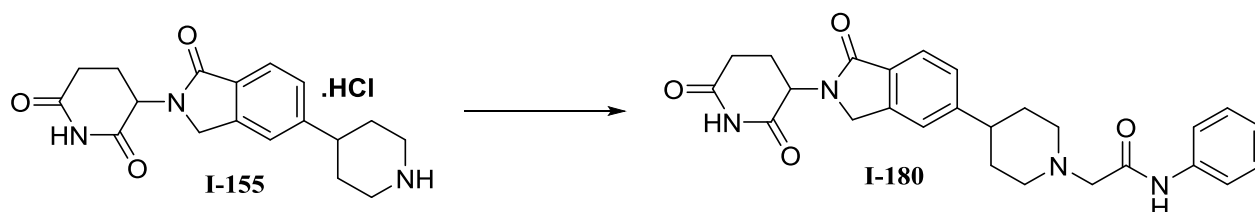
A una solución de **I-177** (130 mg, 0.29 mmol) en DCM (2 mL) se agregó 2M HCl en éter dietílico (0.5 mL) por goteo a 0 °C y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 16 h. Al consumirse por completo el material de partida, el disolvente fue evaporado y el material crudo fue secado bajo presión reducida. El sólido resultante fue triturado con hexano seguido por dietil éter, recogido por filtración, y secado bajo presión reducida para obtener **I-178** como un sólido blanquecino (60 mg, 0.15 mmol, 49 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 386.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.98 (brs, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.33-3.18 (m, 3H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 4H).

Ejemplo 44: 3-(1-oxo-5-(1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-179)

A una solución agitada de **I-155** (200 mg, 0.61 mmol) y 3,3,3-trifluoropropanal (0.15 mL, 1.83 mmol) en DMF (2 mL) se agregó NaBH(OAc)₃ (390 mg, 1.82 mmol) en pequeñas porciones a 0 °C y la mezcla resultante

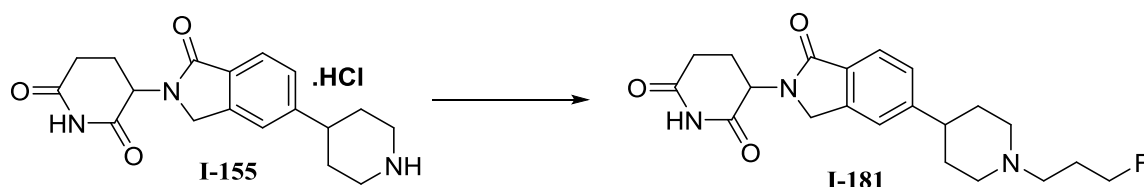
fue agitada durante 48 h a rt. La mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina (25 mL), secados sobre Na₂SO₄, y concentrados bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10% MeOH en DCM. Las fracciones puras fueron evaporadas y trituradas con éter dietílico para obtener **I-179** como un sólido blanquecino (115 mg, 0.27 mmol, 44 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 424.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.96 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.30-2.86 (m, 3H), 2.67-2.55 (m, 4H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.10-1.97 (m, 4H), 1.90-1.64 (m, 4H).

Ejemplo 45: 2-(4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)-N-fenilacetamida (I-180)



A una solución agitada de **I-155** (200 mg, 0.61 mmol) y Et₃N (0.42 mL, 3.05 mmol) en DMF (2 mL) se agregó 2-bromo-N-fenilacetamida (0.19 g, 0.91 mmol) [preparado según *JMC*, **2016**, 59, 6709-6728] y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 6 h. La mezcla de reacción fue apagada con agua helada. El sólido fue filtrado, lavado con agua, y secado bajo presión reducida para obtener **I-180** como un sólido blanquecino (60 mg, 0.13 mmol, 21 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 461.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.96 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.16-2.98 (m, 2H), 2.95-2.69 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 4H).

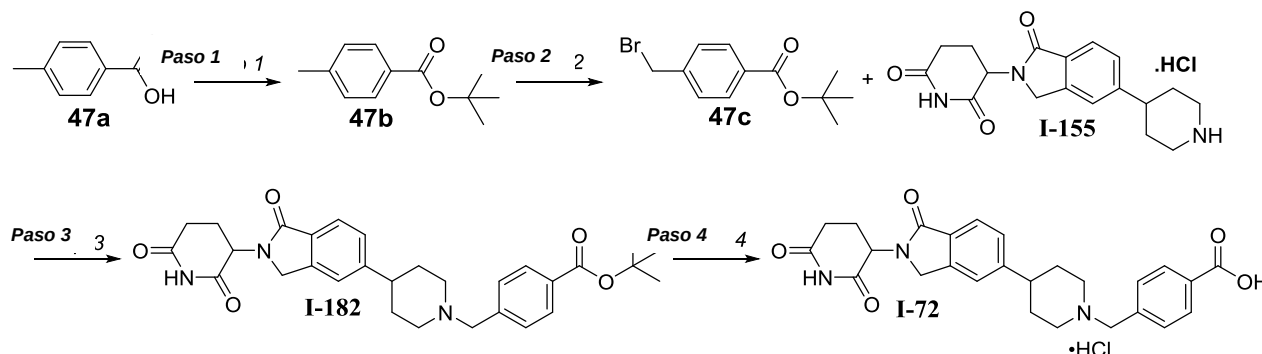
Ejemplo 46: 3-(5-(1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-181)



A una solución agitada de **I-155** (50 mg, 0.14 mmol) y Et₃N (0.06 mL, 0.41 mmol) en DMF (2 mL) se agregó 1-fluoro-3-yodopropano (0.05 g, 0.27 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 5 h. La mezcla de reacción fue apagada con agua helada y extraída con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina (25 mL) y concentradas bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10% MeOH en DCM. Las fracciones puras fueron evaporadas bajo presión reducida para obtener **I-181** como un sólido blanquecino (15 mg, 0.04 mmol, 28 % de rendimiento).

MS $[M+H]^+ = 388.0$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.98 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.44 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.99-2.88 (m, 3H), 2.67-2.49 (m, 4H), 2.44-2.33 (m, 4H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 4H).

5 **Ejemplo 47: Ácido 4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)benzoico (I-72)**



Paso 1. *tert*-butil 4-metilbenzoato (47b)

Una solución de ácido 4-metilbenzoico **47a** (5 g, 36.76 mmol) en cloruro de tionilo (15 mL) fue calentada a 70 °C por 3 h. Al consumirse por completo el material de partida, el cloruro de tionilo fue evaporado bajo presión reducida. El material obtenido (3 g, crudo) fue agregado a *t*-butanol (15 mL) y se agregó piridina (3.5 mL, 35.44 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 16 h. Al consumirse por completo el material de partida, la mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con DCM (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina (50 mL), secados sobre Na₂SO₄, y concentrados bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5% EtOAc en hexano. Las fracciones puras fueron recogidas y evaporadas para obtener el compuesto **47b** como un líquido marrón claro (3.3 g, 18.23 mmol, 50 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.58 (s, 9H).

Paso 2. *tert*-butil 4-(bromometil) benzoato (47c)

A una solución de **47b** (3 g, 15.60 mmol) en tetracloruro de carbono (30 mL) se agregó NBS (2.77 g, 15.60 mmol) seguido por AIBN (260 mg, 1.56 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a 60 °C durante 8 h. Al consumirse por completo el material de partida, la mezcla de reacción fue enfriada a rt, filtrada por una almohadilla pequeña de auxiliar de filtrado Celite®, y lavada con DCM. Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ y concentrados bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 2% EtOAc en hexano. Las fracciones puras fueron recogidas y evaporadas bajo presión reducida para obtener **47c** como un aceite marrón pálido (2.2 g, 8.11 mmol, 52 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 1.59 (s, 9H).

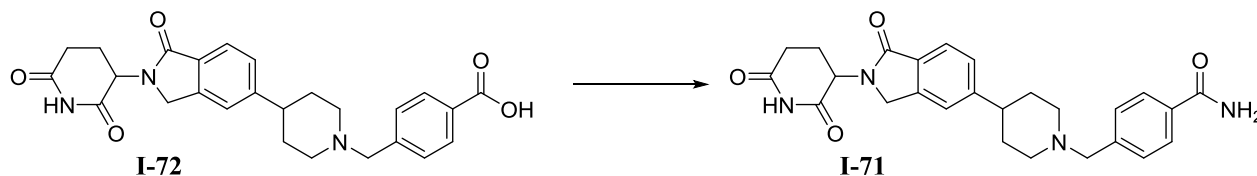
Paso 3. *tert*-butil 4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil) benzoato (I-182)

A una solución agitada de **I-155** (500 mg, 1.37 mmol) y carbonato de potasio (380 mg, 2.74 mmol) en DMF (5 mL) se agregó por goteo **47c** (410 mg, 1.51 mmol) en DMF (2 mL) y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 16 h. Al consumirse por completo los materiales de partida, la mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina (50 mL) y evaporados bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 7% MeOH en DCM. Las fracciones puras fueron recogidas, evaporadas, y secadas para obtener **I-182** como un sólido marrón pálido (350 mg, 0.67 mmol, 49 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.98 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 7.9 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H) 5.10 (dd, *J* = 18.0, 6.4 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.93-2.85 (m, 3H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.14-1.96 (m, 4H), 1.75-1.69 (m, 4H), 1.54 (s, 9H).

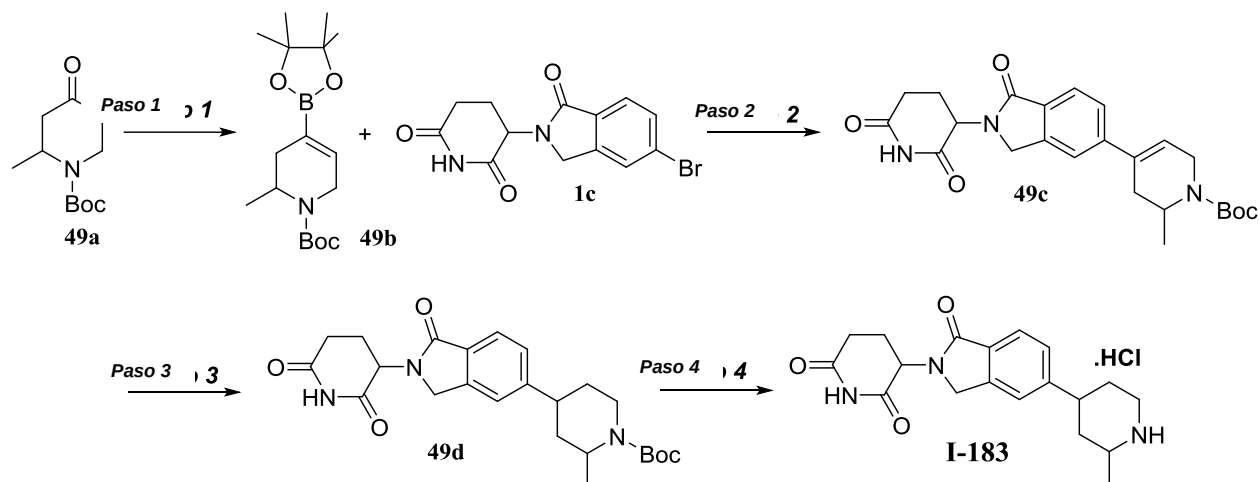
Paso 4. Ácido 4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)benzoico sal de HCl (I-72**)**

A una solución de **I-182** (300 mg, 0.57 mmol) en DCM (9 mL) se agregó 4M HCl en dioxano (5 mL) por goteo a 0 °C y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 30 h. Al consumirse por completo el material de partida, el disolvente fue evaporado, triturado con éter dietílico, y el sólido resultante fue secado bajo presión reducida para obtener **I-72** como un sólido blanquecino (270 mg, 0.54 mmol, 94%, sal de HCl). MS [*M*+*H*]⁺ = 461.85. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.2 (brs, 1H), 10.99 (s, 1H), 10.28 (brs, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H) 4.42-4.28 (m, 3H), 3.723.66 (m, 1H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 2H), 3.10-2.87 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.35-2.41 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 4H).

Ejemplo 48: 4-((4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)piperidin-1-il)metil)benzamida (I-71**)**



A una solución agitada de **I-72** (250 mg, 0.50 mmol) y NH₄Cl (40 mg, 0.75 mmol) en DMF (5 mL) se agregó DIPEA (0.27 mL, 1.5 mmol), seguido por HATU (286 mg, 0.75 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante 16 a rt. La mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina (25 mL), secados sobre Na₂SO₄, y concentrados bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa para obtener **I-71** como un sólido blanquecino (110 mg, 0.24 mmol, 47 % de rendimiento). MS [*M*+*H*]⁺ = 460.8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.99 (s, 1H), 7.95-7.85 (m, 3H), 7.65 (brs, 1H), 7.49-7.36 (m, 5H), 5.10 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.95-2.86 (m, 3H), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 4H).

Ejemplo 49: 3-(5-(2-metilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona clorhidrato (I-183)

Paso 1. *tert*-butil 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (49b)

5 A una solución de **49a** (2 g, 9.38 mmol) en THF (10 mL) se agregó 1M LiHMDS (11.3 mL, 5.63 mmol) por goteo a -78 °C. Luego de 1 h, se agregó por goteo 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl) metanosulfonamida (3.68 g, 10.32 mmol) en THF (10 mL), la temperatura fue gradualmente incrementada a rt y la mezcla resultante fue agitada durante 16 h. El disolvente fue evaporado (por debajo de 40 °C) y el residuo resultante fue agregado a éter dietílico (100 mL). El extracto orgánico luego fue lavado con 0.5M NaOH (2 x 50 mL) y solución salina (50 mL), secado sobre Na₂SO₄, y concentrado bajo presión reducida para obtener *tert*-butil 2-metil-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato como un aceite amarillo claro (2.4 g, crudo). Este material crudo (2.4 g) fue colocado en dioxano (24 mL) y se agregó bis(pinacolato)diborano (970 mg, 3.82 mmol) seguido por KOAc (625 mg, 6.37 mmol). La mezcla resultante fue desgasificada con argón durante 10 min y luego se agregó PdCl₂(dppf)•DCM (130 mg, 0.16 mmol) en una porción. La mezcla de reacción fue agitada a 110 °C durante 16 h, luego apagada con agua, y extraída con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina (50 mL), secados sobre Na₂SO₄, y concentrados bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10% EtOAc en hexano. Las fracciones puras fueron recogidas y evaporadas bajo presión reducida para obtener **49b** (1.85 g). Este material fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

20 **Paso 2. *tert*-butil 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)-2-metil-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (49c)**

A una solución de **1c** (800 mg, 2.48 mmol) y **49b** (1.2 g, 3.72 mmol) en DMF (10 mL) se agregó K₂CO₃ (685 mg, 4.96 mmol) seguido por PdCl₂(dppf)•DCM (101 mg, 0.12 mmol). La mezcla resultante fue desgasificada durante 15 min y luego agitada a 120 °C durante 1 h en microondas. Luego del consumo completo de los materiales de partida, la mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos

combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na_2SO_4 , y concentrados bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 80% EtOAc en hexano. Las fracciones puras fueron recogidas y evaporadas bajo presión reducida para obtener **49c** como un sólido marrón (620 mg, 1.41 mmol, 62 % de rendimiento). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440.2$.

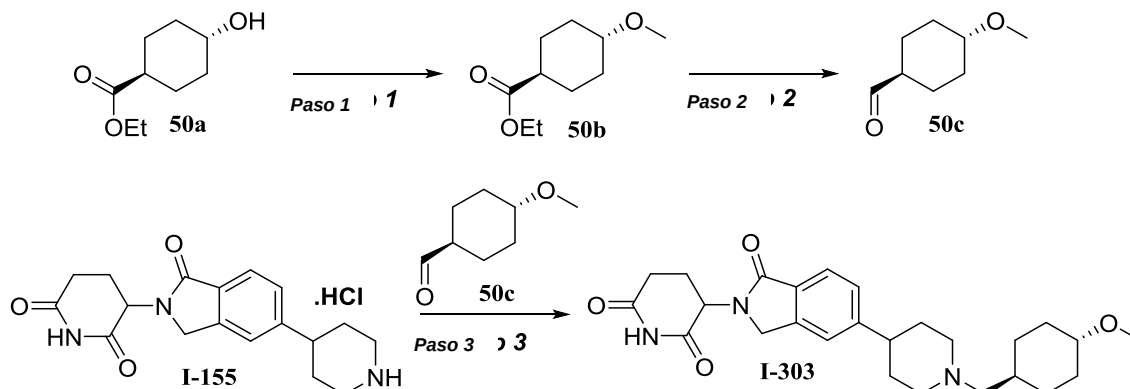
5 **Paso 3. *terc*-butil 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)-2-metilpiperidina-1-carboxilato (**49d**)**

A una solución de **49c** (500 mg, 1.14 mmol) en DMF (5 mL), se agregó 10% Pd/C (100 mg) bajo una atmósfera inerte y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 4 h bajo atmósfera de hidrógeno (globo). Una vez consumido por completo el material de partida, la mezcla de reacción fue pasado por una almohadilla de auxiliar de filtrado Celite® Y lavada con EtOAc. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10% MeOH en DCM para obtener **49d** como un sólido blanquecino (400 mg, 0.90 mmol, 80 % de rendimiento). MS $[(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8)+\text{H}]^+ = 386.1$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.97 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.06-2.84 (m, 3H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 3H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

Paso 4. 3-(5-(2-metilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona clorhidrato (I-183**)**

A una solución de **49d** (100 mg, 0.22 mmol) en DCM (2 mL) se agregó 4M HCl en dioxano (1 mL) a 0 °C y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 4 h. Una vez consumido por completo el material de partida, el disolvente fue evaporado y el material obtenido fue triturado con éter dietílico y secado bajo presión reducida para obtener la sal de clorhidrato de **I-183** como un sólido blanquecino (60 mg, 0.16 mmol, 70 % de rendimiento). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 342.0$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.98 (s, 1H), 8.89 (brs, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50-7.37 (m, 2H), 5.11 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H), 3.23-3.11 (m, 3H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 4H), 1.84-1.65 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

25 **Ejemplo 50: *trans*-3-(5-(1-((4-metoxiciclohexil)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (**I-303**)**



Paso 1. *trans*-etil 4-metoxiciclohexano-1-carboxilato (50b)

A una solución agitada de **50a** (2.0 g, 11.3 mmol) en THF (20 mL) se agregó NaH (700 mg, 17.4 mmol) en pequeñas porciones a 0 °C. Luego de agitar durante 30 min, se agregó yoduro de metilo (1.45 mL, 23.2 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 3 h. La mezcla de reacción fue apagada con agua helada y extraída con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na₂SO₄, filtrados, y concentrados bajo presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 20% EtOAc en hexano para obtener **50b** como un aceite incoloro (570 mg, 3.06 mmol, 26 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.10 (q, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.26-2.11 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 4H), 1.61-1.39 (m, 2H), 1.28-1.19 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 9.2 Hz, 3H).

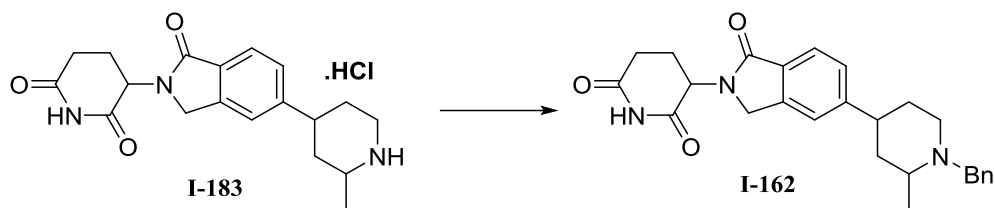
Paso 2. *trans*-4-metoxiciclohexano-1-carbaldehído (50c)

A una solución de **50b** (570 mg, 3.06 mmol) en DCM (10 mL) se agregó DIBAL-H (1 M, 3.67 mL, 3.67 mmol) por goteo a -78 °C y la mezcla resultante fue agitada durante 4 h a -78 °C y luego durante 16 h a rt. La mezcla de reacción fue diluida con DCM (20 mL) y apagada con sal de Rochelle acuosa saturada. La capa orgánica fue separada, lavada con solución salina, secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada a sequedad para obtener el intermedio (4-metoxiciclohexil)metanol (290 mg). Este material fue llevado a DCM (10 mL), PCC (850 mg, 3.94 mmol) se agregó y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 2 h. La mezcla de reacción luego fue diluida con DCM (10 mL), filtrada por una almohadilla pequeña de auxiliar de filtrado Celite®, y lavada con DCM (10 mL). El filtrado combinado fue secado sobre Na₂SO₄, filtrado, y concentrado bajo presión reducida para obtener el crudo **50c** (150 mg) como un aceite marrón pálido que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3. *trans*-3-(5-(1-((4-metoxiciclohexil)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-303)

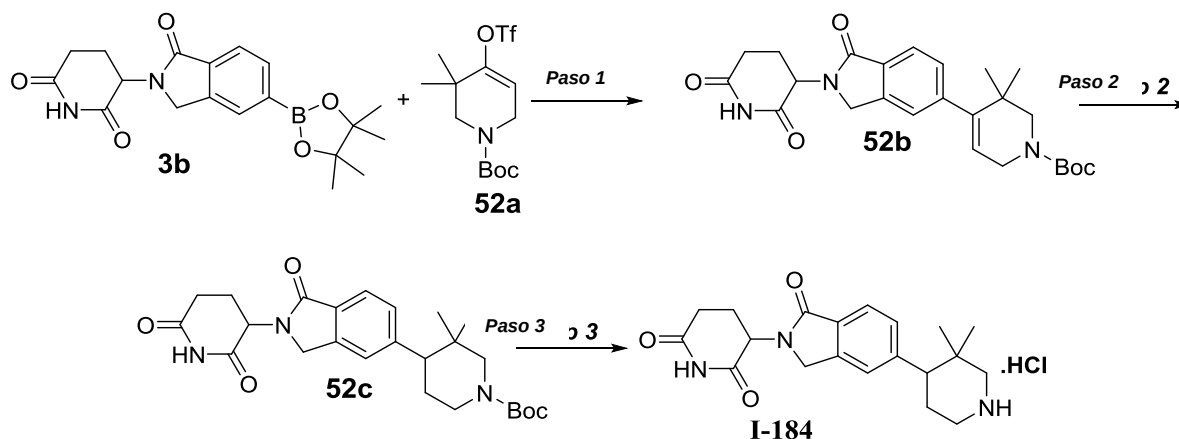
A una solución agitada de **I-155** (250 mg, 0.69 mmol) y **50c** (195 mg, 1.37 mmol) en DMF (10 mL) se agregó NaBH(OAc)₃ (436 mg, 2.06 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 1 h y luego a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción fue apagada con agua helada y extraída con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na₂SO₄, filtrados, y concentrados bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10% MeOH en DCM para obtener **I-303** como un sólido blanquecino (38 mg, 0.08 mmol, 12 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 454.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.99 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.04-3.01 (m, 1H), 2.94-2.91 (m, 3H), 2.67-2.33 (m, 4H), 2.10-2.08 (m, 2H), 1.99-1.97 (m, 5H), 1.80-1.66 (m, 5H), 1.50-1.48 (m, 1H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.89-0.81 (m, 2H).

Ejemplo 51: 3-(5-(1-bencil-2-metilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-162)



A una solución agitada de **I-183** (120 mg, 0.32 mmol) y Et₃N (0.11 mL, 0.79 mmol) en DMF (2.5 mL) se agregó bencil bromuro (0.03 mL, 0.82 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 4 h. Una vez consumido por completo el material de partida, la mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina (25 mL), secados sobre Na₂SO₄, y concentrados bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 90% EtOAc en hexano. Las fracciones puras fueron recogidas y concentradas bajo presión reducida para obtener **I-162** como un sólido blanquecino (72 mg, 0.17 mmol, 48 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 432.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.98 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.25-7.23 (m, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 1H), 3.01-2.86 (m, 2H), 2.67-2.52 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

Ejemplo 52: 3-(5-(3,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona clorhidrato (I-184)



Paso 1. *tert*-butil 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato (52b)

A una solución de **3b** (200 mg, 0.54 mmol) y **52a** (290 mg, 0.81 mmol, [preparada a partir de *tert*-butil 3,3-dimetil-4-oxopiperidina-1-carboxilato siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 49]) en DMF (4 mL) se agregó K₂CO₃ (220 mg, 3.24 mmol) seguido por PdCl₂(dppf)•DCM (44 mg, 0.054 mmol) y la mezcla resultante fue desgasificada durante 15 min y luego agitada a 130 °C durante 1 h en microondas. Luego del consumo completo de los materiales de partida, la mezcla de reacción fue enfriada a rt, apagada con agua, y extraída con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina (25 mL), secados

sobre Na₂SO₄, y concentrados bajo presión reducida para obtener el compuesto **52b** como un aceite rojo (120 mg, crudo), que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional. MS [M+H]⁺ = 454.1.

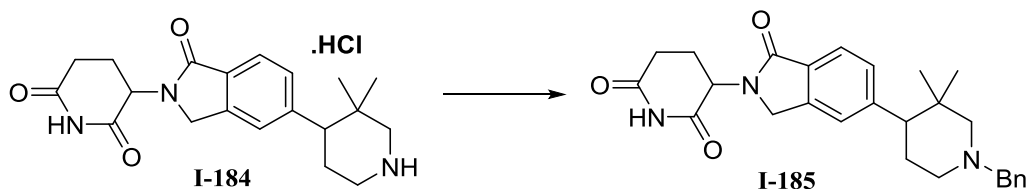
Paso 2. *tert*-butil 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)-3,3-dimetilpiperidina-1-carboxilato (52c)

5 A una solución de **52b** (120 mg, 0.26 mmol) en DMF (2.5 mL) se agregó 10% Pd/C (40 mg) y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 48 h bajo una atmósfera de hidrógeno (globo). Luego del consumo completo de los materiales de partida, la mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (25 mL) y filtrada por una almohadilla de auxiliar de filtrado Celite®. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y pasado por una almohadilla corta de gel de sílice eluyendo con 10% MeOH en DCM. Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron
10 combinadas y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto **52c** como un sólido gomoso marrón pálido (70 mg, 0.15 mmol, 50 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 456.1.

Paso 3. 3-(5-(3,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona clorhidrato (I-184)

A una solución del compuesto **52c** (70 mg, 0.15 mmol) en DCM (2 mL) se agregó 4M dioxano (1 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a rt 4 h. Una vez consumido por completo el material de partida, el disolvente
15 fue evaporado bajo presión reducida y luego triturado por éter dietílico para obtener la sal de clorhidrato de **I-184** como un sólido blanquecino (35 mg, 0.09 mmol, 68 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 356.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.98 (s, 1H), 8.2 (brs, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.26-3.11 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 3H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.80
20 (s, 3H).

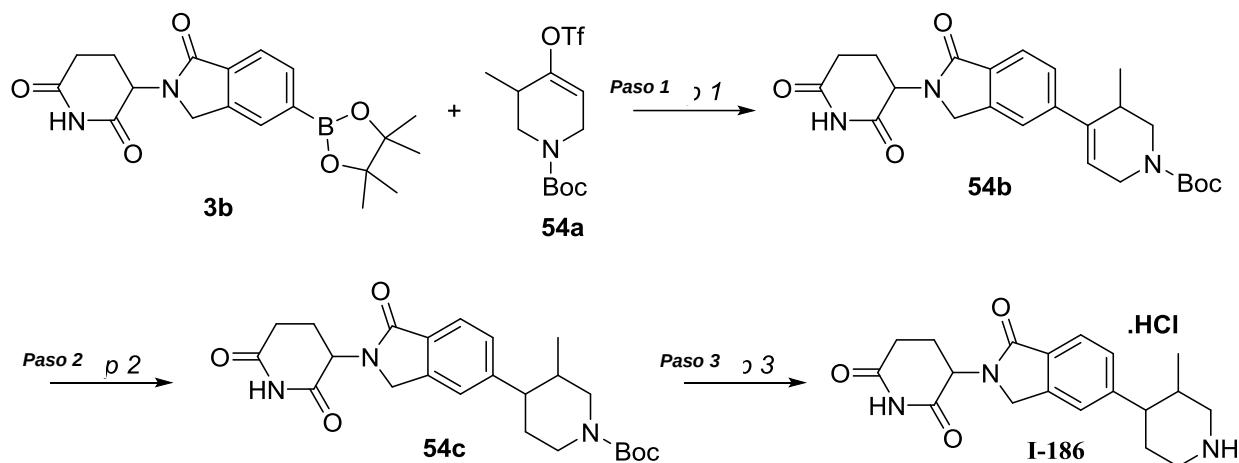
Ejemplo 53: 3-(5-(1-bencil-3,3-dimetilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-185)



A una solución de **I-184** (35 mg, 0.09 mmol) y Et₃N (0.11 mL, 0.78 mmol) en DMF (2 mL) se agregó bencil bromuro (0.03 mL, 0.38 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 4 h. Una vez consumido por
25 completo el material de partida, la mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con EtOAc (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina (20 mL), secados sobre Na₂SO₄, y concentrados bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 80% EtOAc en hexano. Las fracciones puras fueron recogidas y concentradas bajo presión reducida para obtener **I-185** como un sólido blanquecino (8 mg, 0.017 mmol, 18%). MS [M+H]⁺ = 446.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.68 (s, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.40-7.24 (m, 6H), 5.05 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.46-4.32 (m,
30

3H), 3.56-3.40 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.06-1.94 (m, 3H), 1.54-1.51 (m, 1H) 0.87 (s, 3H), 0.70 (s, 3H).

Ejemplo 54: 3-(5-(3-metilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona clorhidrato (I-186)



5 Paso 1: *tert*-butil 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)-3-metil-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (54b)

A una solución de **3b** (900 mg, 2.4 mmol) y **54a** (1.3 g, 3.6 mmol, [preparada a partir de *tert*-butil 3-metil-4-oxopiperidina-1-carboxilato siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 49]) en DMF (10 mL) se agregó K₂CO₃ (990 mg, 14.58 mmol), seguido por PdCl₂(dppf)·DCM (198 mg, 0.24 mmol), y la mezcla resultante fue desgasificada durante 15 min y luego se calentó a 130 °C durante 1 h en microondas. Una vez consumido por completo el material de partida, la mezcla de reacción fue enfriada a rt, apagada con agua y extraída con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina (25 mL), secados sobre Na₂SO₄ y concentrados bajo presión reducida para obtener el compuesto **54b** como un líquido de color rojo (210 mg, crudo), que fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

15 Paso 2: *tert*-butil 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)-3-metilpiperidina-1-carboxilato (54c)

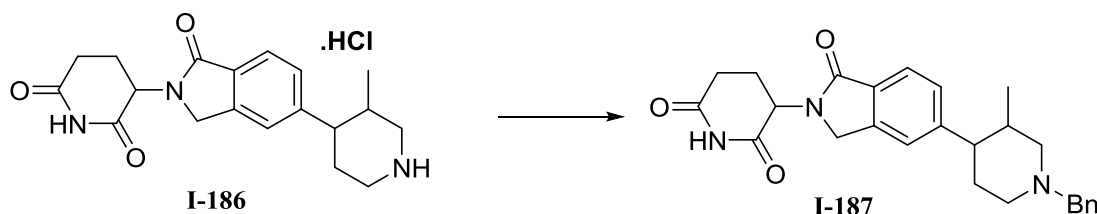
A una solución de **54b** (200 mg, 0.27 mmol) en DMF (4 mL) se agregó 10% Pd/C (40 mg), se transfirió y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 48 h bajo una atmósfera de hidrógeno (globo). Una vez consumido por completo el material de partida, la mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (25 mL) y filtrada por una almohadilla de auxiliar de filtrado Celite®. El filtrado fue evaporado bajo presión reducida y pasado por una almohadilla corta de gel de sílice eluyendo con 10% MeOH en DCM para obtener **54c** como un sólido blanquecino (100 mg, 0.22 mmol, 50 % de rendimiento). MS [(M-C₄H₈)+H]⁺ = 386.0.

Paso 3: 3-(5-(3-metilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona clorhidrato (I-186)

A una solución de **54c** (100 mg, 0.22 mmol) en DCM (2 mL) se agregó 4M HCl en dioxano (1 mL) y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 2 h. Una vez consumido por completo el material de partida, el disolvente fue evaporado y el material crudo resultante fue triturado con éter dietílico y secado bajo presión reducida para

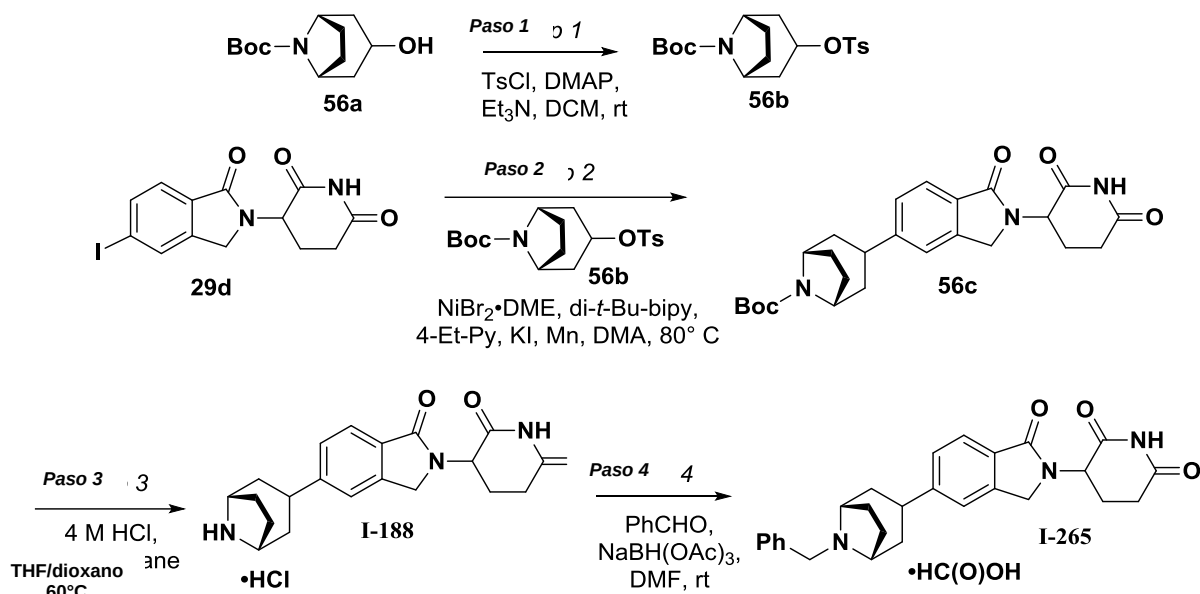
obtener la sal de clorhidrato de **I-186** como un sólido blanquecino (55 mg, 0.14 mmol, 65 % de rendimiento). MS $[M+H]^+ = 342.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.98 (s, 1H), 8.28 (brs, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.47-4.28 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.04-2.87 (m, 3H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 0.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

Ejemplo 55: 3-(5-(1-bencil-3-metilpiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-187)



A una solución de **I-186** (40 mg, 0.11 mmol) y Et_3N (0.05 mL, 0.35 mmol) en DMF (2 mL) se agregó bencil bromuro (0.016 mL, 0.14 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 2 h. Una vez consumido por completo el material de partida, la mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con EtOAc (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina (20 mL), secados sobre Na_2SO_4 , y concentrados bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 80% EtOAc en hexano. Las fracciones puras fueron recogidas y evaporadas bajo presión reducida para obtener **I-187** como un sólido blanquecino (18 mg, 0.04 mmol, 36 % de rendimiento). MS $[M+H]^+ = 432.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.97 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 5H), 7.25-7.24 (m, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.00-2.87 (m, 3H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 4H), 1.62-1.59 (m, 1H), 0.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

Ejemplo 56: 3-(5-(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-265)



Paso 1. *tert*-butil 3-(tosiloxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (56b)

A una solución agitada de 3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (**56a**, 570 mg, 2.51 mmol), Et₃N (0.52 mL, 3.8 mmol), y DMAP (61 mg, 0.50 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TsCl (574 mg, 3.01 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante la noche a rt. La mezcla de reacción luego fue apagada con NaHCO₃ acuoso saturado y extraída con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, y concentradas. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 40% EtOAc en heptano para obtener **56b** (91 mg, 0.22 mmol, 9 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.83 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.12- 2.02 (m, 4H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.84 (d, *J* = 15.3 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

Paso 2. *tert*-butil 3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (56c)

A una suspensión agitada de **29d** (56 mg, 0.15 mmol), **56b** (69 mg, 0.18 mmol), NiBr₂(DME) (4.7 mg, 0.015 mmol), di-*t*-Bu-bipy (4.1 mg, 0.015 mmol), KI (25 mg, 0.15 mmol), y polvo de manganeso (17 mg, 0.30 mmol) en DMA (0.7 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó 4-etilpiridina (0.017 mL, 0.15 mmol) y la mezcla resultante fue agitada vigorosamente a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción luego fue diluida con MeCN y filtrada por una almohadilla de auxiliar de filtrado Celite® eluyendo con MeCN. El filtrado fue concentrado a sequedad por mezcla azeotrópica con heptano. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 5% MeOH en DCM para obtener **56c** (38.4 mg, 0.085 mmol, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS [M+H]⁺ = 454.5. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.58 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.9, 0.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.23 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.39-4.24 (m, 3H), 3.20 (tt, *J* = 11.8, 5.2 Hz, 1H), 2.94-2.74 (m, 2H), 2.34 (qd, *J* = 12.8, 5.6

Hz, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.90 (t, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.80 (q, $J = 8.0, 6.6, 6.2$ Hz, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

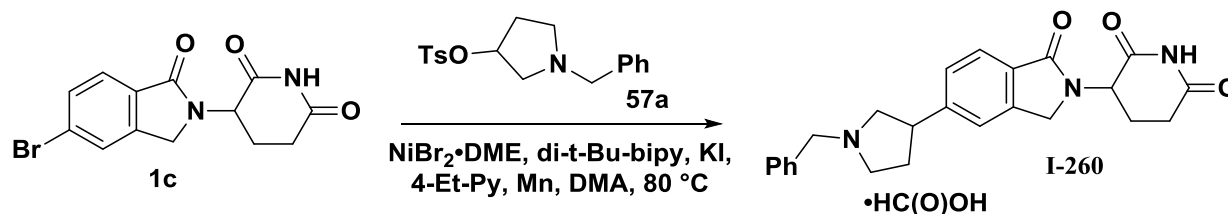
Paso 3. 3-(5-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona clorhidrato (I-188)

A una solución agitada de **56c** (38 mg, 0.084 mmol) en THF (1 mL) se agregó 4 M HCl en dioxano (0.7 mL, 2.8 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante 3 horas a 60 °C. Se observó la formación de un precipitado blanco. La mezcla de reacción luego fue diluida con Et₂O y filtrada. El precipitado fue lavado con Et₂O y luego secado para obtener la sal de clorhidrato de **I-188** (31.9 mg, 0.082 mmol, 98%) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+ = 354.3$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 7.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.10 (ddd, $J = 13.2, 5.2, 2.1$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 17.3, 2.2$ Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.92 (tt, $J = 14.0, 5.2$ Hz, 1H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.17 (t, $J = 13.1$ Hz, 2H), 2.09-1.92 (m, 5H), 1.89-1.73 (m, 2H).

Paso 4. 3-(5-(8-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-265)

A una solución agitada de **I-188** (20 mg, 0.051 mmol) y benzaldehído (0.016 mL, 0.154 mmol) en DMF (1 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (33 mg, 0.15 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue agitada vigorosamente a rt durante la noche. Luego se agregó una gota de HCOOH y la mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (eluyendo con MeCN/H₂O con ácido fórmico al 0.1%). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener la sal formato de **I-265** (15.0 mg, 0.031 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[M+H]^+ = 444.3$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.91 (ddd, $J = 17.9, 13.2, 5.3$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.46-2.31 (m, 1H), 2.14-1.94 (m, 3H), 1.85 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.63 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H).

Ejemplo 57: 3-(5-(1-bencilpirrolidin-3-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-260)

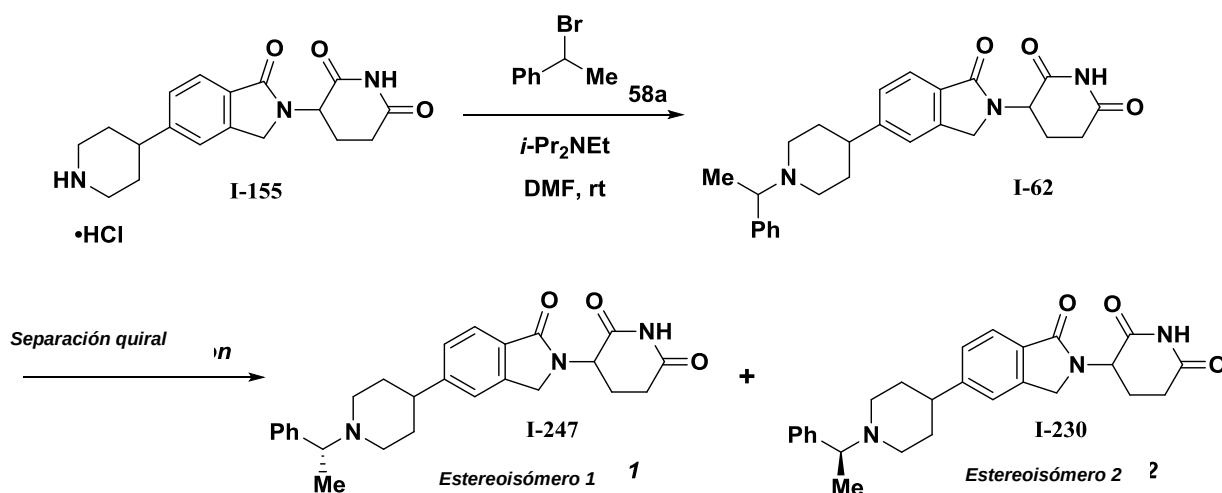


Se preparó tosilato **57a** de acuerdo con *Tetrahedron Asymmetry*, **2015**, 26, 638.

A una suspensión agitada de **1c** (150 mg, 0.464 mmol), **57a** (154 mg, 0.464 mmol), NiBr₂(DME) (14 mg, 0.046 mmol), di-*t*-Bu-bipy (13 mg, 0.046 mmol), KI (77 mg, 0.46 mmol), y polvo de manganeso (51 mg, 0.93

mmol) en DMA (1.6 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó 4-etilpiridina (0.053 mL, 0.46 mmol) y la mezcla resultante fue agitada vigorosamente a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a rt, fue diluida con DCM (4 mL), filtrada, y concentrada a sequedad por mezcla azeotrópica con heptano. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 10% Et₃N en EtOAc. El material obtenido luego fue repurificado por HPLC de fase inversa (eluyendo con MeCN/H₂O con ácido fórmico al 0.1%). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener la sal formato de **I-260** (35.2 mg, 0.078 mmol, 17 % de rendimiento) como un polvo blanco. MS [M+H]⁺ = 404.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 4H), 7.29-7.22 (m, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.46 (dq, *J* = 9.5, 7.1 Hz, 1H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.77 (td, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H).

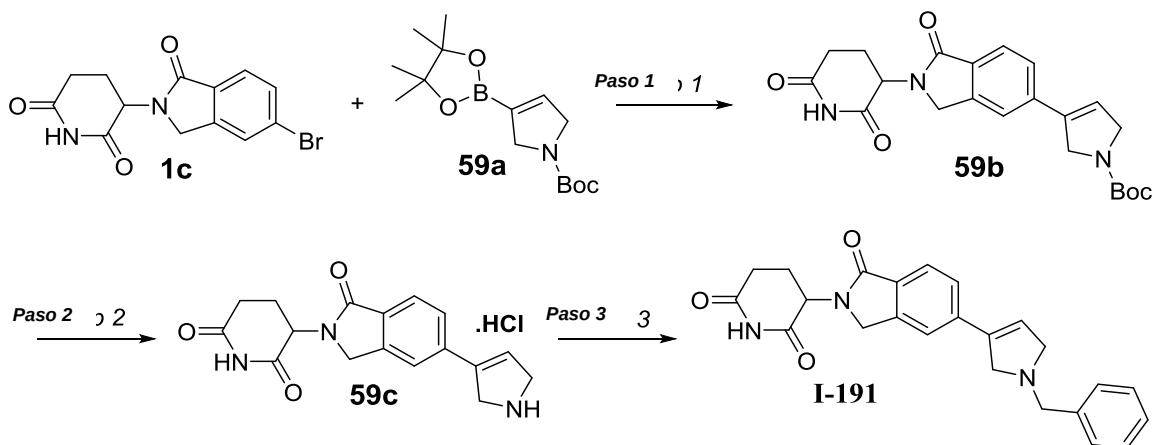
Ejemplo 58: 3-(1-oxo-5-(1-(1-feniletil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-62), 3-(1-oxo-5-(1-((R)-1-feniletil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-247) y 3-(1-oxo-5-(1-((S)-1-feniletil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona racémica (I-230)



A una solución agitada de **I-155** (100 mg, 0.275 mmol) y *i*-Pr₂NEt (0.096 mL, 0.55 mmol) en DMF (1 mL) se agregó (1-bromoetil)benceno (**58a**, 0.053 mL, 0.39 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue agitada vigorosamente durante la noche a rt. La mezcla de reacción luego fue concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 10% Et₃N en EtOAc para obtener **I-62** (racémico, 44.3 mg, 0.10 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS [M+H]⁺ = 432.3. ¹H NMR (400 MHz, cloruro de metileno-*d*₂) δ 8.19 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.44-7.32 (m, 6H), 7.29-7.23 (m, 1H), 5.19 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46-4.32 (m, 2H), 3.51 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.22 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.01-2.78 (m, 3H), 2.68-2.53 (m, 1H), 2.39 (qd, *J* = 12.8, 5.9 Hz, 1H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.94-1.72 (m, 4H), 1.48-1.36 (m, 3H). Los estereoisómeros fueron separados usando SFC quiral (Columna:

ChiralPak AS-H 21 x 250 mm; CO₂ co-disolvente: 35% IPA con 10 mM NH₃; Velocidad de Flujo: 80 g por minuto) para obtener el estereoisómero **1** (primer pico, Rt = 3.35 min, 7.4 mg, 0.015 mmol) y estereoisómero **2** (segundo pico, Rt = 7.02 min, 10.2 mg, 0.024 mmol). La estereoquímica absoluta de los dos estereoisómeros correspondientes a los dos picos del producto es desconocida y se asignó arbitrariamente.

5 Ejemplo 59: 3-(5-(1-bencil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-191)



Paso 1: *tert*-butil 3-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindolin-5-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato (**59b**)

A una solución del compuesto **1c** (150 mg, 0.46 mmol) y **59a** (165 mg, 0.56 mmol, preparada a partir de *tert*-butil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de acuerdo con US2010/204265) y K₂CO₃ (128 mg, 0.93 mmol) en DMF (5 mL) se agregó PdCl₂(dppf)·DCM (19 mg, 0.02 mmol) y la mezcla resultante fue desgasificada y luego agitada a 120 °C en un microondas. Luego de 1 h, la mezcla de reacción fue enfriada a rt, apagada con agua helada, y extraída con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina (20 mL), secados sobre Na₂SO₄, y concentrados bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 2% MeOH en DCM. Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron recogidas y concentradas bajo presión reducida para obtener **59b** como un aceite de color marrón (80 mg, 0.31 mmol, 42 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 412.0.

Paso 2: 3-(5-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona clorhidrato (**59c**)

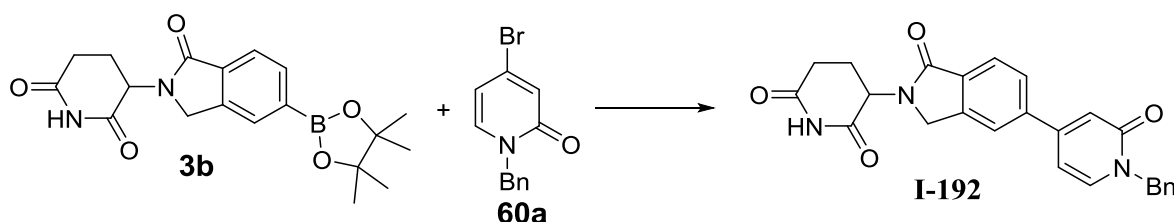
A una solución del compuesto **59b** (80 mg, 0.31 mmol) en dioxano (1 mL) se agregó 4M HCl en dioxano (1 mL) y la mezcla de reacción resultante fue agitada a rt durante 5 h. Una vez consumido por completo el material de partida, el disolvente fue evaporado bajo presión reducida para obtener la sal de clorhidrato **59c** como un sólido blanquecino (60 mg, 0.17 mmol, 90 % de rendimiento) que fue llevado al siguiente paso sin purificación adicional. MS [M+H]⁺ = 312.0.

Paso 3: 3-(5-(1-bencil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-191)

A una solución de **59c** (60 mg, 0.17 mmol) y benzaldehído (0.02 mL, 0.21 mmol) en DMF:DCM (4 mL, v/v = 1:1) se agregó NaBH(OAc)₃ (109 mg, 0.52 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 4 h. Una

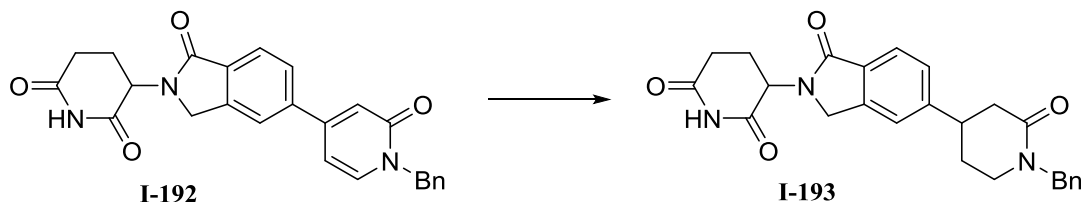
vez consumido por completo el material de partida, DCM fue evaporado. El residuo resultante fue llevado a EtOAc (50 mL), lavado con solución salina, secado sobre Na₂SO₄, y concentrado bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 80% EtOAc en hexano. Las fracciones puras fueron recogidas y concentradas bajo presión reducida para obtener **I-191** como un sólido blanquecino (32 mg, 0.08 mmol, 46 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 402.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.97 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39-7.24 (m, 5H), 6.52 (brs, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.83 (brs, 2H), 3.65 (brs, 2H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 1H).

Ejemplo 60: 3-(5-(1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-192)



A una suspensión agitada de **3b** (500 mg, 1.35 mmol), **60a** (428 mg, 1.62 mmol), y K₂CO₃ en DMF (5 mL) se agregó PdCl₂(dppf)•DCM (55 mg, 0.07 mmol) y la mezcla resultante fue rociada con argón durante 10 min y luego agitada a 130 °C durante 90 min. Una vez consumido por completo el material de partida, la mezcla de reacción fue apagada con agua helada y extraída con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na₂SO₄, y concentrados bajo presión reducida. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5% MeOH en DCM para obtener **I-192** como un sólido blanquecino (20 mg, 0.46 mmol, 35 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 427.8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.98 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 5H), 6.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.48 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H).

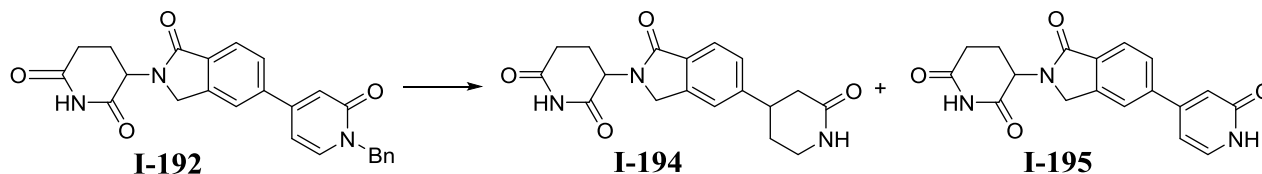
Ejemplo 61: 3-(5-(1-bencil-2-oxopiperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-193)



A una solución desoxigenada de **I-192** (70 mg, 0.16 mmol) en DMF (10 mL) se agregó 10% Pd/C (70 mg) y la mezcla resultante fue agitada a rt bajo una atmósfera de hidrógeno (70 psi, en un aparato Parr) durante 16 h. Una vez consumido por completo el material de partida, la mezcla de reacción fue pasada por una almohadilla corta de auxiliar de filtrado Celite® y lavada con EtOAc (50 mL). El filtrado fue evaporado bajo presión reducida y el material puro fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10% MeOH en DCM. Las

fracciones puras fueron recogidas y evaporadas bajo presión reducida para obtener **I-193** como un sólido blanquecino (30 mg, 0.07 mmol, 42 % de rendimiento). MS $[M+H]^+ = 431.9$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.96 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 3H), 5.09 (dd, $J = 13.2, 5.4$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 15.2, 4.4$ Hz, 1H), 4.48-4.37 (m, 2H), 4.29 (dd, $J = 15.2, 4.4$ Hz, 1H), 3.30-3.18 (m, 3H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.64-2.39 (m, 4H), 2.01-1.94 (m, 3H).

Ejemplo 62: 3-(1-oxo-5-(2-oxopiperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-194) y 3-(1-oxo-5-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-195)

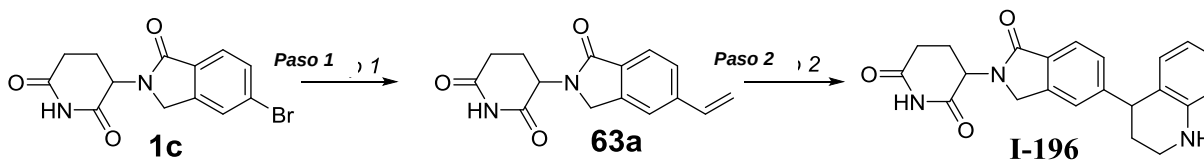


A una solución desoxigenada de **I-192** (130 mg, 0.18 mmol) en TFA:AcOH (6 mL, v/v = 5:1) se agregó 10% Pd/C (50 mg) y la mezcla resultante fue agitada a rt bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 16 h. Una vez consumido por completo el material de partida, la mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (20 mL), pasada por una almohadilla corta de auxiliar de filtrado Celite® y lavada con EtOAc (10 mL). El filtrado fue evaporado bajo presión reducida y el material crudo combinado fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5% a 10% MeOH en DCM. Las fracciones puras fueron combinadas y concentradas para obtener **I-194** (eluido en primer término de la columna) como un sólido blanquecino (10 mg, 0.03 mmol, 10 % de rendimiento) y **I-195** (eluido segundo) como un sólido blanquecino (70 mg, 0.21 mmol, 68 % de rendimiento).

I-194: MS $[M+H]^+ = 341.8$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.99 (s, 1H) 7.68 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 17.6, 6.0$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 22.8$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 22.8$ Hz, 1H), 3.37-3.22 (m, 3H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.44-2.27 (m, 3H), 2.00-1.89 (m, 3H).

I-195: MS $[M+H]^+ = 338.1$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.72 (brs, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 13.2, 4.8$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H).

Ejemplo 63: 3-(1-oxo-5-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-196)



Paseo 1: 3-(1-oxo-5-vinylisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (63a)

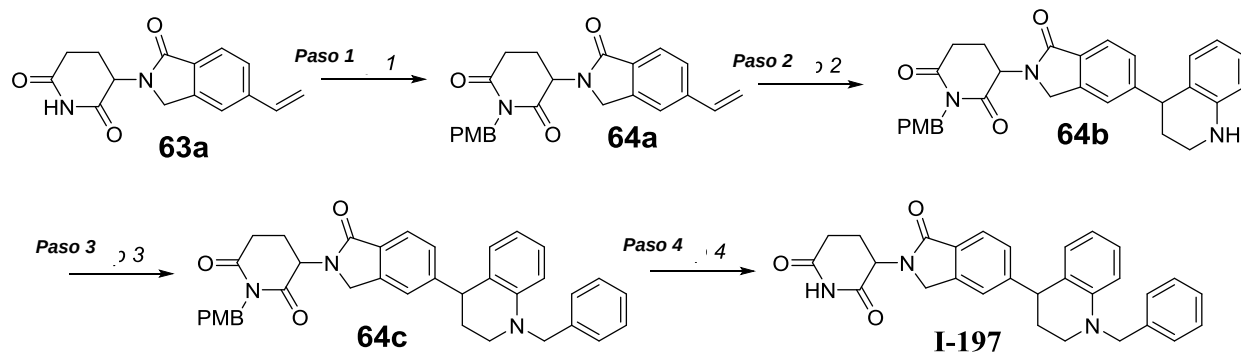
A una solución de **1c** (1.5 g, 4.66 mmol) y tributil(vinil)estano (2.04 mL, 6.95 mmol) en dioxano (15 mL) se agregó $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (162 mg, 0.23 mmol) y la mezcla resultante fue purgada con argón durante 10 min y

luego agitada a 110 °C durante 1 h en el microondas. Una vez consumido por completo el material de partida, la mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na₂SO₄, y concentrados bajo presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 90% EtOAc en hexano. Las fracciones puras fueron recogidas y evaporadas bajo presión reducida para obtener **63a** como un sólido marrón pálido (500 mg, 1.85 mmol, 40 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 271.2.

Paso 2: 3-(1-oxo-5-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-196)

A una solución de **63a** (200 g, 0.74 mmol) y (azidometil)benceno (118 mg, 0.89 mmol) en DCM (4 mL) se agregó ácido triflico (0.08 mL, 0.89 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 2 h. Una vez consumido por completo el material de partida, la mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na₂SO₄ y concentrados bajo presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado por HPLC de fase inversa (eluyendo con 0.01% NH₄OAc en MeCN) para obtener **I-196** como un sólido blanquecino (15 mg, 0.04 mmol, 6 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 376.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.96 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 6.92 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.59-6.55 (m, 2H), 6.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.44-4.23 (m, 3H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.66-2.50 (m, 2H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 3H).

Ejemplo 64: 3-(5-(1-bencil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-197)



Paso 1.1-(4-metoxibencil)-3-(1-oxo-5-vinylisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (64a)

A una suspensión agitada de **63a** (1 g, 3.70 mmol) y K₂CO₃ (255 mg, 7.4 mmol) en DMF (10 mL) se agregó PMB-Cl (640 mg, 4.07 mmol), seguido por Bu₄NI (683 mg, 0.74 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 16 h. Una vez consumido por completo el material de partida, la mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con DCM (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na₂SO₄, y concentrados bajo presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 80% EtOAc en hexano. Las fracciones puras fueron recogidas y evaporadas bajo presión reducida para obtener **64a** como un sólido marrón pálido (700 mg, 1.79 mmol, 52 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 391.1.

Paso 2: 1-(4-metoxibencil)-3-(1-oxo-5-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (64b)

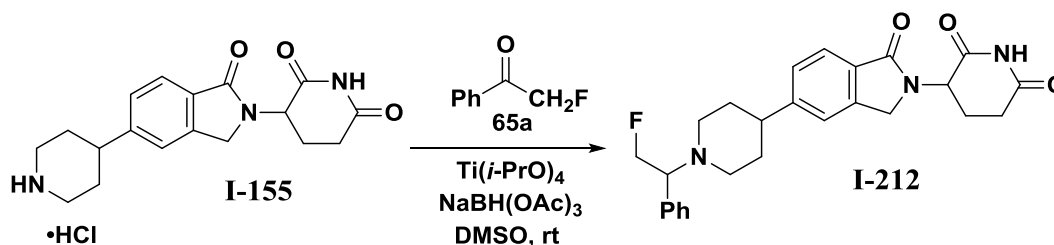
A una solución de **64a** (700 mg, 1.79 mmol) y (azidometil)benceno (102 mg, 2.15 mmol) en DCM (10 mL) se agregó ácido triflico (0.19 mL, 2.15 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 24 h. Una vez consumido por completo el material de partida, la mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na₂SO₄, y concentrados bajo presión reducida. El material obtenido fue triturado con éter dietílico y el sólido resultante fue secado bajo presión reducida para obtener **64b** como un sólido marrón pálido (500 mg, 1.01 mmol, 56 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 496.2.

10 Paso 3: 3-(5-(1-bencil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il)-1-(4-metoxibencil) piperidina-2,6-diona (64c)

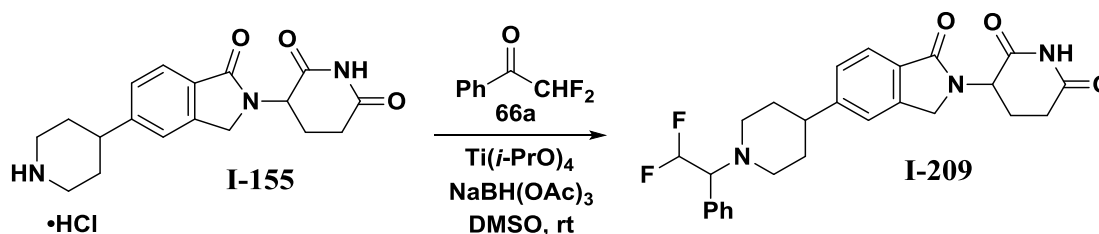
A una suspensión agitada de **64b** (300 mg, 0.60 mmol) y K₂CO₃ (168 mg, 1.22 mmol) en DMF (6 mL) se agregó bencil bromuro (120 mg, 0.72 mmol), seguido por CuI, (11 mg, 0.058 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 4 h. Una vez consumido por completo el material de partida, la mezcla de reacción fue apagada con agua y extraída con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na₂SO₄, y concentrados bajo presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 70% EtOAc en hexano. Las fracciones puras fueron recogidas y evaporadas bajo presión reducida para obtener **64c** como un sólido marrón pálido (300 mg, 0.51 mmol, 85 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 586.4.

20 Paso 4: 3-(5-(1-bencil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-197)

Una solución de **64c** (150 mg, 0.05 mmol) en TFA-TfOH (6 mL, 1:1) fue agitada a 60 °C durante 16 h. Una vez consumido por completo el material de partida, la mezcla de reacción fue apagada con agua, neutralizada con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada, y extraída con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con solución salina, secados sobre Na₂SO₄, y concentrados bajo presión reducida. El material crudo obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 90% EtOAc en hexano. Las fracciones puras fueron recogidas y evaporadas bajo presión reducida para obtener **I-197** como un sólido marrón pálido (25 mg, 0.05 mmol, 21%). MS [M+H]⁺ = 466.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.99 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 7H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.65-6.60 (m, 2H), 6.47-6.44 (m, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.59-4.24 (m, 5H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.22-3.19 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H).

Ejemplo 65: 3-(5-(1-(2-fluoro-1-feniletíl)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-212)

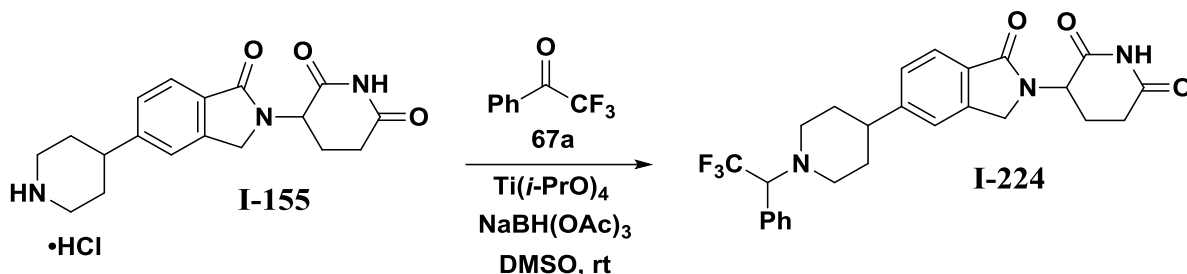
A una solución agitada de **I-155** (100 mg, 0.275 mmol) y 2-fluoro-1-feniletanona (**65a**, 228 mg, 1.65 mmol) en DMSO (1 mL) se agregó $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (0.17 mL, 0.55 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante 30 min. Luego se agregó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (233 mg, 1.10 mmol) en una porción y la mezcla de reacción fue agitada durante 44 horas a rt. La mezcla de reacción fue diluida con 0.1 M HCOOH acuoso (0.2 mL), filtrada, y purificada por HPLC de fase inversa (eluyendo con $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ con ácido fórmico al 0.1%). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas. El producto obtenido fue purificado nuevamente por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 10% Et_3N en EtOAc . Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y concentradas para obtener **I-212** (20.6 mg, 0.045 mmol, 16.5 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 450.2$. ^1H NMR (400 MHz, cloruro de metileno- d_2) δ 8.38 (s, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.43-7.27 (m, 7H), 5.16 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.90-4.53 (m, 2H), 4.39 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.78-3.62 (m, 1H), 3.26 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.97-2.75 (m, 3H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.41-2.27 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.08 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H).

Ejemplo 66: 3-(5-(1-(2,2-difluoro-1-feniletíl)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-209)

A una solución agitada de **I-155** (50 mg, 0.14 mmol) y 2,2-difluoro-1-feniletanona (**66a**, 0.11 mL, 0.83 mmol) en DMSO (1 mL) se agregó $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (0.083 mL, 0.28 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante 30 min. Luego se agregó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (117 mg, 0.550 mmol) en una porción y la mezcla de reacción fue agitada durante 44 horas a rt. La mezcla de reacción fue diluida con 0.1 M HCOOH acuoso (0.2 mL), filtrada, y purificada por HPLC de fase inversa (eluyendo con $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ con ácido fórmico al 0.1%). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas. El producto obtenido fue purificado nuevamente por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 10% Et_3N en EtOAc . Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y concentradas para obtener **I-209** (9.6 mg, 0.021 mmol, 15 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468.4$. ^1H NMR (400 MHz, cloruro de metileno- d_2) δ 8.26 (s, 1H), 7.82-7.65 (m,

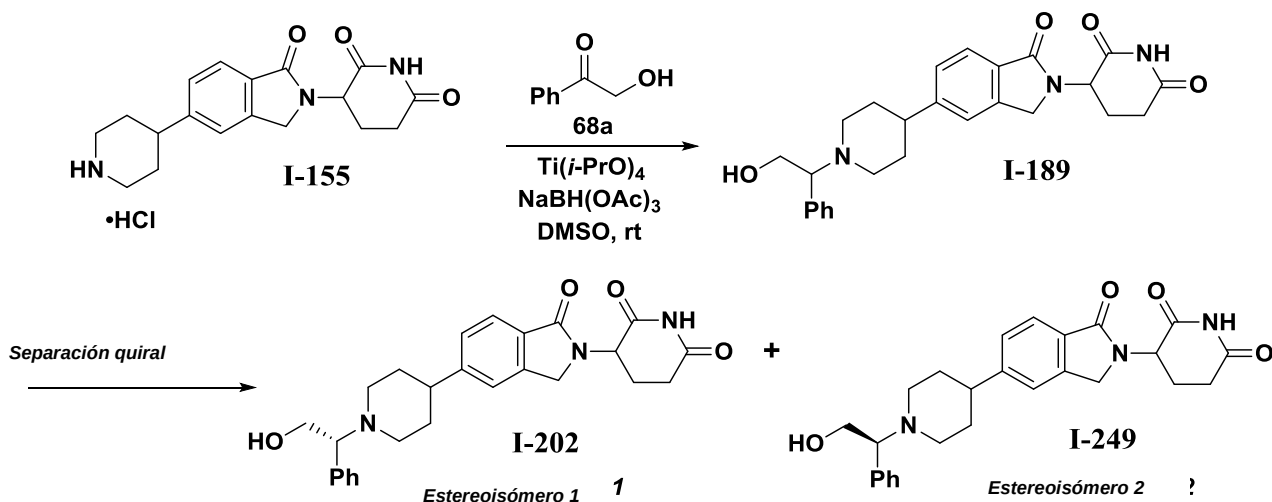
1H), 7.50-7.29 (m, 7H), 6.21 (t, $J = 55.5$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.42-4.27 (m, 2H), 3.78 (t, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.92-2.76 (m, 2H), 2.56 (quint, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.47-2.29 (m, 2H), 2.22-2.08 (m, 2H), 1.92-1.72 (m, 4H).

Ejemplo 67: 3-(1-oxo-5-(1-(2,2,2-trifluoro-1-feniletíl)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-224)



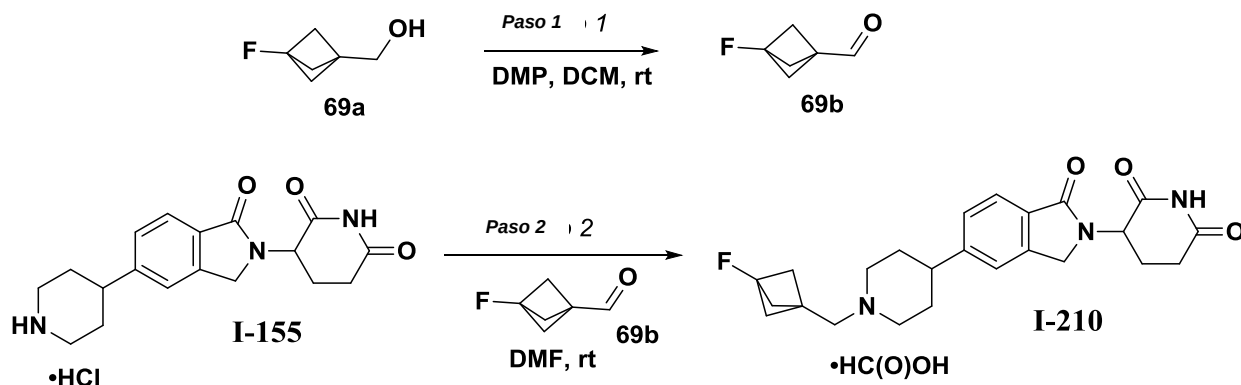
A una solución agitada de **I-155** (20 mg, 0.055 mmol) y 2,2,2-trifluoro-1-feniletanona (**67a**, 0.023 mL, 0.17 mmol) en DMSO (1 mL) se agregó $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (0.017 mL, 0.055 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante 30 min. Luego se agregó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (35 mg, 0.17 mmol) en una porción y la mezcla de reacción fue agitada durante 48 horas a rt. La mezcla de reacción fue diluida con 0.1 M HCOOH acuoso (0.2 mL), filtrada, y purificada por HPLC de fase inversa (eluyendo con $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ con ácido fórmico al 0.1%). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener la sal formato de **I-224** (3.5 mg, 6.58 μmol , 12 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 486.2$. ^1H NMR (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 9.03 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.54-7.42 (m, 6H), 7.38 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 13.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.50-4.22 (m, 3H), 3.22-3.04 (m, 2H), 2.95-2.67 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 2H), 1.90-1.69 (m, 4H).

Ejemplo 68: 3-(5-(1-((R)-2-hidroxi-1-feniletíl)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-202) y 3-(5-(1-((S)-2-hidroxi-1-feniletíl)piperidin-4-il)-1-oxoisoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-249)



A una solución agitada de **I-155** (100 mg, 0.275 mmol) y 2-hidroxi-1-feniletanona (**68a**, 112 mg, 0.825 mmol) en DMSO (1 mL) se agregó $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (0.17 mL, 0.55 mmol) y la mezcla resultante fue agitada durante 30 min. Luego se agregó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (175 mg, 0.825 mmol) en una porción y la mezcla de reacción fue agitada durante 48 horas a rt. La mezcla de reacción fue diluida con 0.1 M HCOOH acuoso (0.2 mL), filtrada, y purificada por HPLC de fase inversa (eluyendo con $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ con ácido fórmico al 0.1%). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener la sal formato de **I-189** (27 mg, 0.055 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448.4$. ^1H NMR (400 MHz, cloruro de metileno- d_2) δ 8.07-7.98 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.63-7.52 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 5.13 (dd, $J = 13.3, 5.2$ Hz, 1H), 4.57-4.23 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.09 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.91-2.72 (m, 2H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.41-2.24 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 1.25 (s, 4H). Los estereoisómeros fueron separados usando SFC quiral (Columna: Chiralcel OJ-H 21 x 250 mm; CO_2 co-disolvente: 30% IPA con 10 mM NH_3 ; Velocidad de Flujo: 80 g por minuto) para obtener el **Estereoisómero 1** (primer pico, $R_t = 5.29$ min, 1.7 mg, 3.2 μmol) y el **Estereoisómero 2** (segundo pico, $R_t = 6.68$ min, 2.1 mg, 4.0 μmol). Se desconoce la estereoquímica absoluta de los dos estereoisómeros correspondientes a los dos picos del producto y se asignó arbitrariamente.

Ejemplo 69: 3-(5-(1-((3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona sal de $\text{HC}(\text{O})\text{OH}$ (I-210)



Paso 1. 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carbaldehído (69b)

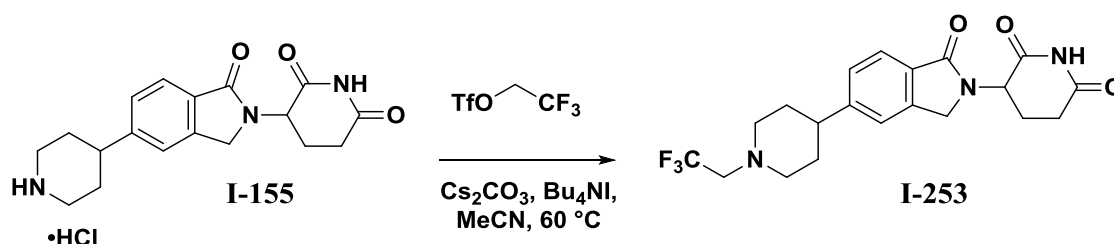
A una solución agitada de (3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanol (**69a**, 0.890 g, 7.66 mmol) en DCM (10 mL) se agregó DMP (4.87 g, 11.49 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada durante 6 horas. La mezcla de reacción fue diluida con Et_2O (30 mL), filtrada, y concentrada a sequedad para obtener el producto crudo como un aceite amarillo pálido. El producto crudo **69b** fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.91 (d, $J = 2.7$ Hz, 6H).

Paso 2. 3-(5-(1-((3-fluorobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)metil)piperidin-4-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona sal de $\text{HC}(\text{O})\text{OH}$ (I-210)

A una solución agitada de **I-155** (80 mg, 0.22 mmol) y 3-fluorobiciclo[1.1.1]pentano-1-carbaldehído crudo **69b** (167 mg, 0.44 mmol) en DMF (1 mL) se agregó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (93 mg, 0.44 mmol) en una porción y la

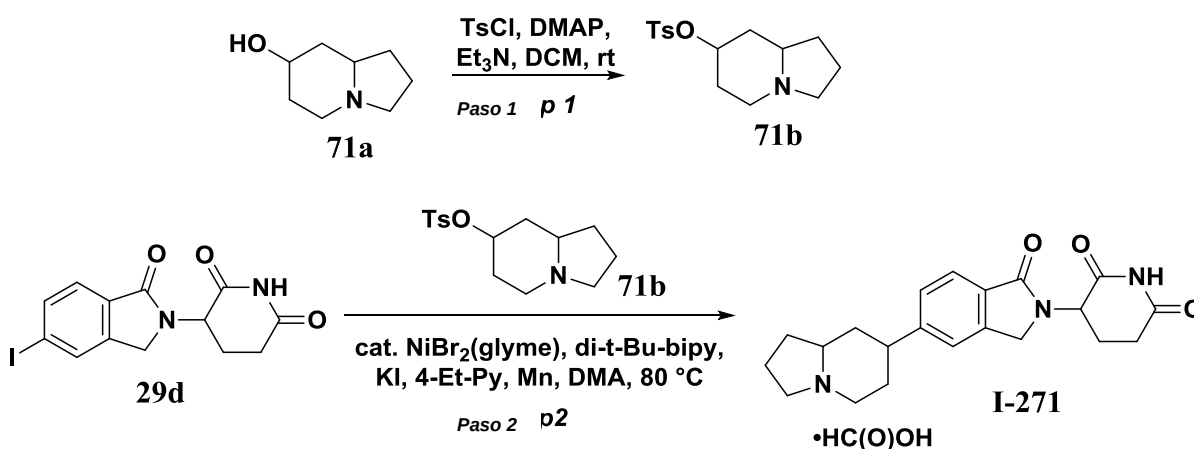
mezcla resultante fue agitada durante 48 horas a rt. La mezcla de reacción fue concentrada a sequedad y el material crudo combinado fue purificado por HPLC de fase inversa (eluyendo con MeCN/H₂O con ácido fórmico al 0.1%). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener la sal formato de **I-210** (29.3 mg, 0.062 mmol, 28 % de rendimiento)) como un sólido blanco. MS [M+H]⁺ = 426.3. ¹H NMR (400 MHz, cloruro de metileno-*d*₂) δ 8.32 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 2H), 5.15 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.43-4.31 (m, 2H), 3.42 (br s, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.92-2.77 (m, 2H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.47-2.30 (m, 3H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.12 (d, *J* = 2.6 Hz, 6H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 2H).

Ejemplo 70: 3-(1-oxo-5-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-253)



A una suspensión agitada de **I-155** (21 mg, 0.07 mmol), Cs₂CO₃ (38 mg, 0.12 mmol), Bu₄NI (2 mg, 6 μmol) en MeCN (1.0 mL) se agregó 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (0.01 mL, 0.08 mmol) y la mezcla resultante fue agitada vigorosamente durante 4 horas a 60 °C. La reacción fue diluida con EtOAc (4 mL), filtrada por una almohadilla corta de auxiliar de filtrado Celite®, y concentrada a sequedad. El material crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 5% MeOH en DCM para obtener **I-253** (4 mg, 9 μmol 16 % de rendimiento) como una película blanca. MS [M+H]⁺ = 410.0. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 5.22 (dd, *J* = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.42-2.97 (m, 4H), 2.99-2.78 (m, 3H), 2.75-2.47 (m, 3H), 2.45-2.28 (m, 1H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 3H).

Ejemplo 71: 3-(5-(octahidroindolizin-7-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-271)



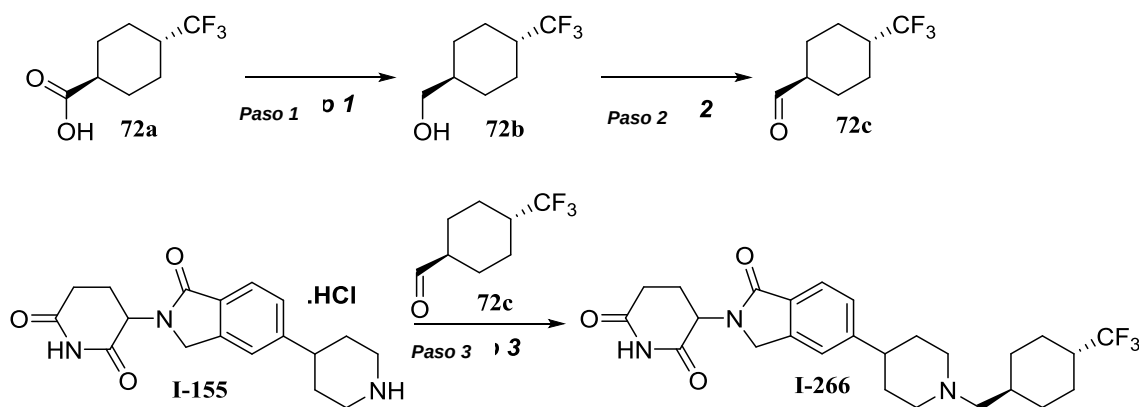
Paso 1. octahidroindolizin-7-il 4-metilbencensulfonato 71b.

A una solución agitada de **71a** (653 mg, 4.62 mmol), TEA (1.6 mL, 12 mmol), y DMAP (113 mg, 0.925 mmol) en DCM (5 mL) se agregó TsCl (1060 mg, 5.55 mmol) en una porción y la mezcla resultante fue agitada durante la noche a rt. La mezcla de reacción fue apagada con NaHCO₃ acuoso saturado y extraída con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, y concentradas a sequedad. El material
 5 crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0% a 100% EtOAc en heptano para obtener **71b** (308 mg, 1.01 mmol, 22 % de rendimiento) como un aceite marrón. MS [M+H]⁺ = 296.2. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.84-7.79 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 4.48 (tt, *J* = 11.0, 4.9 Hz, 1H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.21-2.02 (m, 3H), 1.99-1.67 (m, 6H), 1.59-1.41 (m, 2H).

Paso 2. 3-(5-(octahidroindolizin-7-il)-1-oxoisindolin-2-il) piperidina-2,6-diona sal de HC(O)OH (I-271)

10 A una suspensión agitada de **29d** (50 mg, 0.14 mmol), **71b** (55.9 mg, 0.189 mmol), NiBr₂(DME) (4.2 mg, 0.014 mmol), di-*t*-Bu-bipy (3.6 mg, 0.014 mmol), KI (22 mg, 0.35 mmol) y polvo de manganeso (15 mg, 0.30 mmol) en DMA (0.68 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó 4-etilpiridina (0.015 mL, 0.14 mmol) y la mezcla resultante fue agitada vigorosamente a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción luego fue diluida con DCM (4 mL), filtrada, y concentrada a sequedad por mezcla azeotrópica con heptano. El material crudo fue
 15 purificado por HPLC de fase inversa (eluyendo con MeCN/H₂O con ácido fórmico al 0.1%). Las fracciones conteniendo el producto deseado fueron combinadas y liofilizadas para obtener la sal formato de **I-271** (2.0 mg, 4.6 μmol, 3 % de rendimiento) como un sólido blanco. El compuesto del título fue aislado como una mezcla de diaestereómeros 4:1. MS [M+H]⁺ = 368.2.

Ejemplo 72: trans-3-(1-oxo-5-(1-((4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-266).



Paso 1. trans-(4-(trifluorometil)ciclohexil)metanol (72b)

A una solución agitada del compuesto **72a** (500 mg, 2.55 mmol) en THF (10 mL), se agregó LiAlH₄ (200 mg, 5.10 mmol) en pequeñas porciones a 0 °C y la mezcla resultante fue agitada durante 2 horas. La mezcla de
 25 reacción fue apagada con 10% NaOH y luego agitada a rt durante 1 h. Los sólidos fueron filtrados por una almohadilla pequeña de auxiliar de filtrado Celite® y lavados con EtOAc. El filtrado combinado fue secado sobre

Na₂SO₄, filtrado, y concentrado bajo presión reducida para obtener el compuesto **72b** como un aceite viscoso (270 mg, 1.48 mmol, 58 % de rendimiento). El material fue usado en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2. *trans*-4-(trifluorometil)ciclohexano-1-carbaldehído (72c)

A una solución agitada de **72b** (270 mg, 1.48 mmol) en DCM (10 mL) se agregó DMP (1.26 g, 2.96 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante fue agitada a rt durante 3 h. La mezcla de reacción luego fue diluida con DCM (20 mL), lavada con 10% aq. NaHCO₃ (2 x 25 mL) y solución salina (25 mL), secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada bajo presión reducida. El material obtenido fue purificado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 15% EtOAc en hexano para obtener **72c** como un aceite amarillo pálido (120 mg, 0.66 mmol, 45 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.64 (s, 1H), 2.27-2.00 (m, 6H), 1.43-1.22 (m, 4H).

Paso 3. *trans*-3-(1-oxo-5-(1-((4-(trifluorometil)ciclohexil)metil)piperidin-4-il)isoindolin-2-il) piperidina-2,6-diona (I-266)

A una solución agitada de **I-155** (150 mg, 0.41 mmol), **72c** (111 mg, 0.62 mmol) en DMF (5 mL) se agregó NaBH(OAc)₃ (262 mg, 1.23 mmol) y la mezcla resultante fue agitada a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción fue apagada con agua helada y lavada con EtOAc (2 x 25 mL). La capa acuosa fue basificada con NaHCO₃ y extraída con 5% MeOH en DCM (2 x 25 mL). Los extractos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄, filtrados, y concentrados a sequedad. El material crudo fue purificado por HPLC de fase inversa (eluyendo con MeCN/H₂O con 0.1% TFA) para obtener la sal de trifluoroacetato de **I-266** como un sólido blanquecino (55 mg, 0.11 mmol, 28 % de rendimiento). MS [M+H]⁺ = 492.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.98 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.4 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.95-2.89 (m, 3H), 2.62-2.55 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 3H), 1.85-1.82 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 4H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.28-1.20 (m, 2H), 0.95-0.88 (m, 2H).

Ensayos biológicos y datos

La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención puede ser evaluada mediante los siguientes métodos in vitro.

Ejemplo 73: Cuantificación Prolabel de los niveles de proteínas IKZF1, IKZF2, o GSPT1 en células 293GT

El sistema Prolabel de DiscoverX se utilizó para desarrollar ensayos de alto rendimiento y cuantitativos para medir los cambios en los niveles de proteínas IKZF1, IKZF2 y GSPT1 en respuesta a los compuestos. La etiqueta de prolable es derivada del fragmento alfa de la beta galactosidasa y tiene la siguiente secuencia de proteínas: mssnslavvlqrrdwenpgvtqlnrlaahppfaswrnseeartdrpsqqrlsrlnge. El fragmento complementario de beta-galactosidasa (de DiscoverX) se agrega a la etiqueta prolable para formar una enzima beta galactosidasa activa cuya actividad se puede medir con precisión. De esta manera, los niveles de una proteína de fusión con la etiqueta prolable se pueden cuantificar en lisados celulares.

Se construyeron vectores lentivirales, basados en el esqueleto Invitrogen pLenti6.2/V5 DEST, que colocaron la etiqueta prolabele aguas arriba de IKZF1, IKZF2 o GSPT1 y expresaron la proteína de fusión de un promotor de CMV.

Para asegurar una expresión moderada y consistente de las proteínas de fusión de prolabele en todas las células en la población, se construyeron líneas celulares estables a partir de células que expresan una copia única de la construcción. El lentivirus empaquetado con las construcciones fue preparado mediante el kit Virapower de Invitrogen. Células 293GT fuertemente adherentes, las células MSR GripTite 293 de Thermo Fisher Scientific (número de catálogo: R79507), se infectaron con el virus a una baja multiplicidad de infección y se seleccionaron con 5 µg/ml de blasticidina durante 2 semanas.

Los niveles de proteínas de fusión marcadas con prolabele en las líneas celulares tratadas con compuesto se midieron de la siguiente manera:

Día 1, las células se diluyeron a $1,0 \times 10^6$ células/ml en medio de crecimiento normal. Se plaquearon 17,5 µl de células en cada pocillo de una placa sólida de 384 pocillos. Las placas se incubaron durante la noche en una incubadora de cultivo de tejidos a 37°C.

Día 2, Las diluciones en serie de los compuestos se realizaron en placas de 384 pocillos a partir de stocks de 10 mM. Se agregaron 15 µL de DMSO a cada pocillo de una placa de 384 pocillos. En la primera columna se agregaron 15 µL de compuesto madre. La solución fue mezclada y se transfirieron 15 µL a la siguiente columna. Esto se repitió hasta que se prepararon 20 diluciones dobles. Se transfirieron 2,5 µl de compuestos diluidos a 60 µl de medio de cultivo celular en otra placa de 384 pocillos, y se mezclaron bien. 2,5 µL de esta mezcla se agregaron a las células en las placas. La concentración final de DMSO fue del 0,5% y la concentración más alta de compuesto fue de 50 µM. Las placas se incubaron durante la noche (por ejemplo, aproximadamente 14 h, 18 h, o 24 h) en una incubadora de cultivo de tejidos a 37°C.

Día 3, las placas se retiraron de la incubadora y se dejaron equilibrar a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sustrato Prolabele (DiscoverX PathHunter Prolabele Detection Kit, Manual del usuario: 93-0180) fue agregado según lo indicado en los protocolos de los fabricantes. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante tres horas y se leyó la luminiscencia con un lector Envision (Perkin Elmer). Los datos se analizaron y visualizaron con el paquete de software Spotfire.

Según lo ilustrado en las **Figuras 4-11**, los compuestos de la presente invención redujeron los niveles de IKZF2 en comparación con el control en el ensayo Prolabele en células HEK293GT. Se observó una reducción de los niveles de IKZF2 que oscila entre 50% y 80% en comparación con el control para los compuestos **I-43, I-57, I-68, I-69, I-136, I-147, I-219, y I-236** en la **Figura 4-11**.

La Tabla 3 ilustra la actividad de degradación sobre Helios (IKZF2), Ikaros (IKZF1) y la Proteína 1 de transición de fase G1 a S (GSPT1) de los compuestos de la invención en ensayos Pro-label sobre células 293GT, (el % de degradación está en 10 µM). Se testeó pomalidomida como control.

TABLA 3: Actividad de IKZF2, IKZF1, y GSPT1				
Compuesto Nro.	IKZF2		IKZF1 EC ₅₀ (μM)	GSPT1 EC ₅₀ (μM)
	EC ₅₀ (μM)	% de reducción de proteína a 10 μM, 24 h		
I-155	-	40	>50	>50
I-171	-	5	>50	>50
I-166	-	25	>50	>50
I-167	-	25	>50	>50
I-163	-	35	>50	>50
I-169	-	20	>50	>50
I-170	-	5	>50	>50
I-11	0.013	65	>50	>50
I-57	0.009	70	>50	>50
I-112	0.007	63	>50	>50
I-97	0.027	55	>50	>50
I-158	0.016	55	>50	>50
I-157	0.056	55	>50	>50
I-159	0.019	55	>50	>50
I-39	0.006	45	>50	>50
I-31	0.004	60	>50	>50
I-90	0.007	65	>50	>50
I-156	0.022	70	>50	>50
I-118	0.065	55	>50	>50
I-164	0.018	50	>50	>50
I-168	0.014	55	>50	>50
I-160	0.018	50	>50	>50
I-173	0.074	65	>30	-
I-175	0.005	50	>50	-
I-265	0.005	70	>50	-

TABLA 3: Actividad de IKZF2, IKZF1, y GSPT1				
Compuesto Nro.	IKZF2		IKZF1 EC ₅₀ (μM)	GSPT1 EC ₅₀ (μM)
	EC ₅₀ (μM)	% de reducción de proteína a 10 μM, 24 h		
I-88	0.005	70	>30	>30
I-91	0.018	75	>30	>30
I-70	0.012	75	>30	>30
I-64	0.025	75	>30	>30
I-75	0.020	80	>30	-
I-38	0.041	55	>30	-
I-77	0.007	80	>30	>30
I-110	0.074	75	>30	>30
I-225	0.12	65	>30	>30
I-32	0.046	80	>30	-
I-76	0.017	75	>30	-
I-36	0.017	75	>30	>30
I-79	0.003	75	>30	-
I-74	2.1	55	>30	-
I-236	0.003	80	>25	-
I-244	0.091	75	>30	-
I-248	0.016	70	>30	-
I-29	0.036	70	>30	-
I-90	0.007	65	>50	>50
I-255	0.049	60	>30	-
I-87	0.013	80	>30	-
I-67	0.058	70	>30	-
I-83	0.052	80	>30	-
I-69	0.015	80	>30	-
I-252	0.030	75	>30	-

TABLA 3: Actividad de IKZF2, IKZF1, y GSPT1				
Compuesto Nro.	IKZF2		IKZF1 EC ₅₀ (μM)	GSPT1 EC ₅₀ (μM)
	EC ₅₀ (μM)	% de reducción de proteína a 10 μM, 24 h		
I-89	0.033	70	>30	>30
I-108	0.023	65	>30	>30
I-78	0.21	40	>30	-
I-68	0.003	50	>50	>30
I-82	0.004	60	>30	-
I-206	0.009	80	>30	>30
I-113	0.015	50	>30	>30
I-106	0.014	50	>30	-
I-218	0.004	60	>30	-
I-84	0.015	60	>30	-
I-104	0.005	60	>30	-
I-101	0.017	60	>30	-
I-42	0.009	60	>30	-
I-227	0.004	60	>30	-
I-228	0.010	70	>30	-
I-24	0.039	60	>30	-
I-231	0.25	60	>30	-
I-73	0.011	70	>30	-
I-237	0.020	70	>30	>30
I-66	0.009	70	>30	-
I-63	0.011	75	>30	-
I-114	0.029	40	>50	-
I-80	0.012	60	>30	-
I-215	0.019	50	>30	-
I-47	0.008	80	>30	-

TABLA 3: Actividad de IKZF2, IKZF1, y GSPT1				
Compuesto Nro.	IKZF2		IKZF1 EC ₅₀ (μM)	GSPT1 EC ₅₀ (μM)
	EC ₅₀ (μM)	% de reducción de proteína a 10 μM, 24 h		
I-16	0.008	70	>30	
I-49	0.004	60	>30	-
I-242	>30	5	>30	-
I-18	0.019	65	>30	-
I-45	0.008	80	>30	-
I-200	0.067	35	>30	-
I-10	0.085	60	>30	-
I-203	0.016	50	>30	>30
I-213	0.045	70	>30	>30
I-214	0.019	70	>50	>30
I-217	0.008	40	>30	-
I-219	0.011	80	>25	-
I-221	0.036	30	>50	-
I-235	2.44	40%	>30	-
I-238	0.11	60	>25	-
I-239	0.007	70	>30	>30
I-245	0.037	40	>50	-
I-246	0.012	40	>50	-
I-254	0.68	40	>30	-
I-43	0.012	80	>30	>30
I-232	0.018	70	>30	>30
I-226	0.010	50	>25	-
I-251	0.021	60	>30	>30
I-208	1.5	60	>30	-
I-212	0.049	60	>30	-

TABLA 3: Actividad de IKZF2, IKZF1, y GSPT1				
Compuesto Nro.	IKZF2		IKZF1 EC ₅₀ (μM)	GSPT1 EC ₅₀ (μM)
	EC ₅₀ (μM)	% de reducción de proteína a 10 μM, 24 h		
I-209	0.14	40	>30	-
I-129	0.19	40	>30	-
I-132	1.08	60	>30	-
I-121	0.062	60	>30	-
I-127	0.19	45	>30	-
I-141	0.009	80	>30	-
I-136	0.012	80	>30	>30
I-126	0.39	60	>30	-
I-139	0.081	70	>30	>30
I-115	0.072	60	>30	-
I-119	0.14	65	>30	-
I-259	1.3	60	>30	-
I-146	0.17	60	>30	-
I-147	0.025	75	>30	>30
I-148	0.039	70	>30	-
I-122	0.076	70	>30	-
I-135	0.057	60	>30	>30
I-149	0.016	80	>30	>30
I-124	9.8	40	>30	-
I-143	0.026	60	>30	>30
I-120	0.83	50	>30	-
I-140	0.019	80	>30	-
I-86	0.029	75	>30	>30
I-125	0.24	60	>30	>30
I-130	0.008	80	>30	>30

TABLA 3: Actividad de IKZF2, IKZF1, y GSPT1				
Compuesto Nro.	IKZF2		IKZF1 EC ₅₀ (μM)	GSPT1 EC ₅₀ (μM)
	EC ₅₀ (μM)	% de reducción de proteína a 10 μM, 24 h		
I-151	0.095	60	>30	-
I-123	0.069	75	>30	-
I-201	0.033	75	>30	-
I-205	0.050	70	>30	>30
I-117	0.050	50	>30	-
I-134	0.034	80	>30	>30
I-128	0.012	75	>30	>30
I-58	0.053	60	>30	-
I-59	0.031	80	>30	>30
I-234	0.12	50	>30	-
I-5	0.027	60	>30	-
I-4	0.031	60	>30	-
I-187	0.067	50	>30	-
I-3	0.023	60	>30	-
I-13	0.029	60	>30	
I-14	0.014	65	>30	
I-230	0.009	65	>30	
I-247	0.017	70	>30	
I-202	0.59	40	>30	
I-249	0.85	40	>30	
I-51	0.015	60	>30	-
I-1	0.067	60	>30	-
I-26	0.007	65	>30	-
I-54	0.020	60	>30	-
I-179	0.067	40	>30	-

TABLA 3: Actividad de IKZF2, IKZF1, y GSPT1				
Compuesto Nro.	IKZF2		IKZF1 EC ₅₀ (μ M)	GSPT1 EC ₅₀ (μ M)
	EC ₅₀ (μ M)	% de reducción de proteína a 10 μ M, 24 h		
I-72	4.5	55	>30	-
I-71	0.027	80	>30	>30
I-142	0.016	75	>30	>30
I-285	0.012	70	>30	-
I-286	0.72	40	>30	-
I-287	0.018	70	>30	-
I-288	0.012	80	>30	-
I-289	0.076	60	>30	-
I-290	0.49	60	>30	-
I-116	0.16	60	>30	-
I-62	0.007	75	>50	>30
I-185	>30	20	>30	-
I-137	0.009	80	>30	>30
I-95	0.13	20	>30	-
I-260	>30	20	>30	-
I-216	0.010	80	0.22	>30

TABLA 3: Actividad de IKZF2, IKZF1, y GSPT1				
Compuesto Nro.	IKZF2		IKZF1 EC ₅₀ (μ M)	GSPT1 EC ₅₀ (μ M)
	EC ₅₀ (μ M)	% de reducción de proteína a 10 μ M, 24 h		
I-224	>50	0	>50	-
I-204	>50	0	>50	-
I-172	0.103	60	0.25	-
I-253	>50	0	>50	>50
I-190	0.17	30	>30	-
I-273	0.21	20	>30	-
I-191	4.2	10	>30	-
I-282	>30	0	>30	-
I-107	0.023	80	0.14	>30
I-211	0.024	80	0.039	>30
I-154	0.008	85	0.043	>30
I-301	0.14	60	0.32	-
Control	>50		0.05 (80% de degradación @ 10 μ M)	>50

Ejemplo 74: Cuantificación de la potencia supresora in vitro de células T reguladoras humanas primarias expandidas en presencia de compuestos

Materiales y métodos

5 Clasificación de células Treg:

Las capas leucocitarias humanas se obtienen de Bioreclamation IVT, en Estados Unidos. Las células T CD4⁺ se aíslan de dichas capas leucocitarias usando el Cóctel de enriquecimiento de células T CD4⁺ RosetteSep Human (Stemcell technologies, USA) y la centrifugación de gradiente sobre Ficoll Paque Plus (GE

HealthCare LifeSciences, USA) según las recomendaciones del fabricante. Las células se resuspenden en medio RPMI suplementado con 1% de solución de penicilina-estreptomina, 10% de suero fetal bovino, HEPES (10 mM), MEM NEAA (100 nM), piruvato de sodio (1 mM) (todos los suplementos de Thermo Fisher Scientific, USA), en adelante denominado RPMI completo (cRPMI), y se dejó reposar durante la noche a 37 °C, 5% de CO₂ en presencia de 2U/mL de rhIL-2 (Proleukin, Novartis). Las células se recogen y se vuelven a suspender en el Tampón de Corrida autoMACS complementado con BSA (Miltenyi Biotec, USA) y se marcan usando el anticuerpo CD4-FITC (clon RPA-T4), el anticuerpo CD25-APC (clon M-A251) (Biolegend) y Microbeads CD25 (Miltenyi Biotec, USA). Luego, las células enriquecidas con CD25 se aíslan mediante el autoMACS Pro Separator. Luego se obtiene una población altamente purificada de células Treg mediante la clasificación adicional de las células CD4 + CD25Hi utilizando un clasificador de células Sony SH800. La población resultante de células Treg es rutinariamente por encima del 90% pura de acuerdo con la expresión de FOXP3.

Expansión de las células Treg:

Las células Treg purificadas se plaquean en cRPMI en placas de fondo redondo de 96 pocillos a una densidad de 25000-50000 células por pocillo y se activan en presencia de 500 U/mL de rhIL2, y el expansor Treg Dynabeads (Thermo Fisher Scientific, USA) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante, en presencia o ausencia de 100 µM rapamicina (Thermo Fisher Scientific, USA). Los compuestos de la presente invención luego se agregan a una concentración final de 10 µM y se incorpora DMSO como vehículo de control. Las células se incuban a 37 °C, 5% CO₂ durante un total de 12-14 días. El compuesto y rhIL2 se reponen cada 48h durante todo el cultivo.

Análisis fenotípico de células Treg expandidas:

Las células se recogen y se cuentan y la expansión se calcula como (número de células recuperadas)/(número de células en placa). Una fracción de las células se fija y permeabiliza usando el kit de Tampón de Tinción eBioscience Foxp3 (eBioscience, Thermo Fisher Scientific, USA) y se marcó con anticuerpo Helios-PECyane7 (Clon 22F6). Para determinar la expresión de IL2, las células Treg expandidas se incuban adicionalmente en presencia del cóctel de estimulación celular eBioscience con Inhibidores de Proteínas (Thermo Fisher Scientific) durante 4 horas, a lo que siguió la fijación y marcado con anticuerpo IL2-BV711 (clon MQ1-17H12) (Biolegend, USA). Las células se adquieren de LSRFortessa (Becton Dickinson, USA) y el análisis se realiza usando el software FlowJo (TreeStar, USA).

Análisis funcional de células Treg expandidas:

Las PBMC humanas primarias se obtienen a partir de capas leucocitarias recién preparadas (BioReclamationIVT) usando centrifugación de gradiente sobre Ficoll Paque Plus de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Las células luego se marcan con CFSE (5(6)-Diacetato de carboxifluoresceína éster N-succinimidílico, Sigma-Aldrich, USA) y plaqueadas por triplicado en cRPMI en placas de 96 pocillos de fondo redondo, solas o con células Treg expandidas a una relación 1:2 PBMC:Treg. Los compuestos de la

presente invención luego se agregan a una concentración final de 10 μ M y se agrega DMSO como control de vehículo. Las células son activadas usando anticuerpo anti-CD3 soluble (clone OKT3) (eBioscience, ThermoFisher Scientific, USA) en una concentración final de 100 ng/ml. Las células se incuban a 37 °C, 5% CO₂ durante un total de 4-5 días. Al final del cultivo, las células se tiñen usando la tintura de viabilidad Live/dead Blue (Thermo Fisher Scientific, USA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante, a lo que siguió la tinción con CD4-BUV737 (Clon SK3) (BDBiosciences, USA) y CD8-BV711 (clon RPA-T8) (Biolegend, USA). Las células se adquieren de LSRFortessa (Becton Dickinson, USA) y el análisis se realiza usando el software FlowJo (TreeStar, USA). La proliferación es evaluada en cada población como la proporción de células que tienen CFSE diluido. La supresión es evaluada para cada condición en comparación con los respondedores plaqueados solos.

Las células T reguladoras primarias humanas fueron expandidas *in vitro* en presencia del Compuesto **I-57** y un volumen equivalente de DMSO (control) durante un período de 12 días. Las células Treg expandidas fueron contadas (**Figura 1**) y analizadas en cuanto a la producción de IL-2 (**Figura 2**) y la supresión *in vitro* de la proliferación de células T CD4+ (**Figura 3**). La producción reprimida de IL-2 es una indicación de la estabilidad y función del linaje de células Treg. Las células Treg se expandieron 30% menos en presencia del compuesto **I-57** (**Figura 1**) y la proporción de células que producen IL-2 se incrementó en estas células por una media de 2.16 veces sobre cinco donantes independientes (**Figura 2**). Además, las células Treg expandidas fueron menos capaces de reprimir la proliferación de células T CD4+ *in vitro* en cinco donantes independientes (**Figura 3**). Estos descubrimientos demuestran que el Compuesto **I-57** induce una pérdida de la proliferación, estabilidad y función supresora de las células Treg.

Los expertos en el arte reconocerán, o podrán determinar, usando tan solo experimentación de rutina, numerosos equivalentes para las formas de realización específicas expresamente descriptas en la presente. Tales equivalentes quedan contemplados por el alcance de las siguientes reivindicaciones.

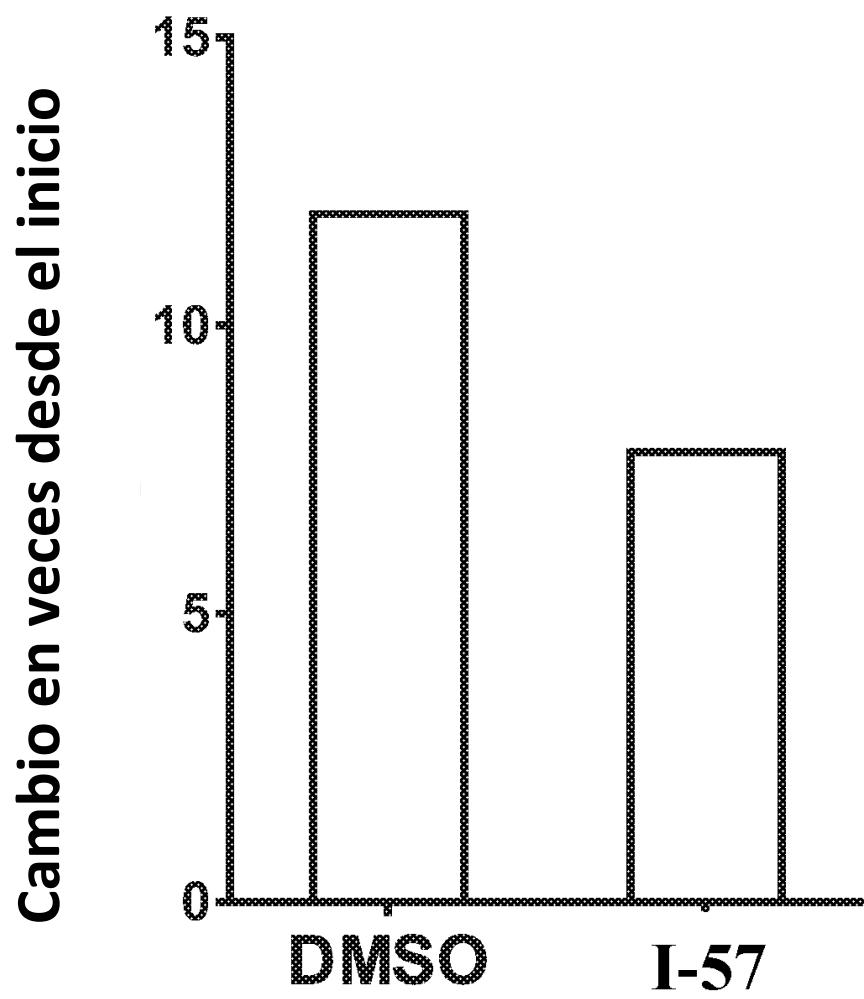


FIG. 1

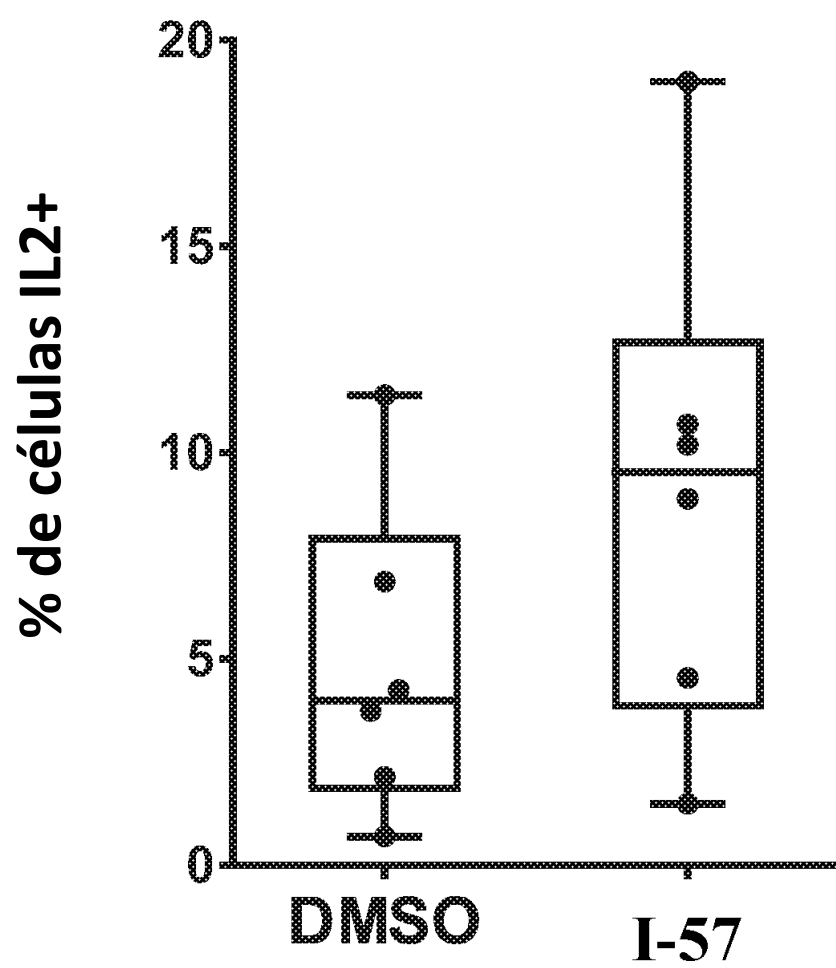


FIG. 2

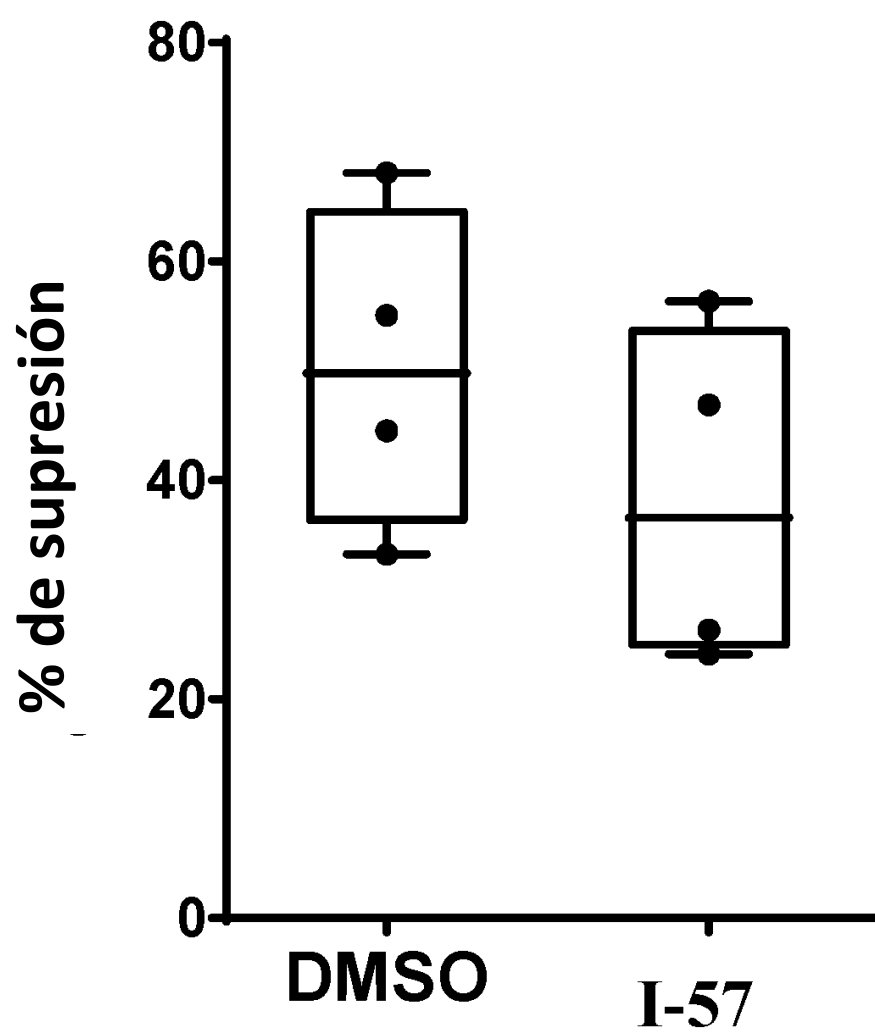


FIG. 3

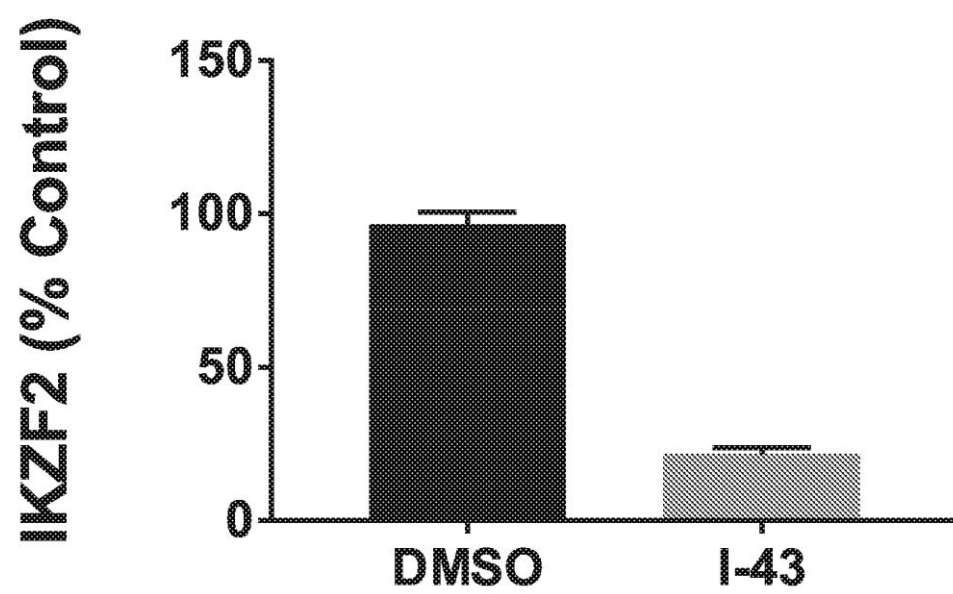


FIG. 4

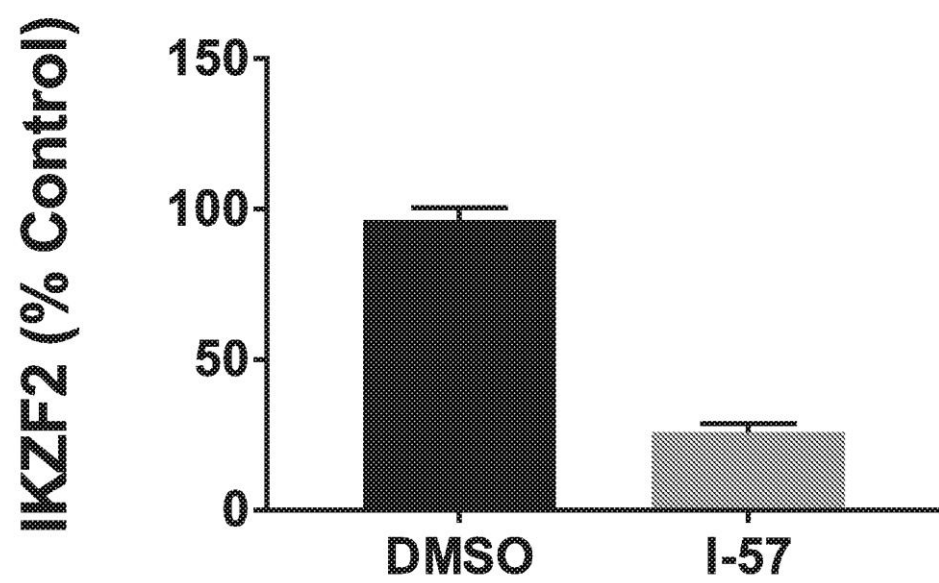


FIG. 5

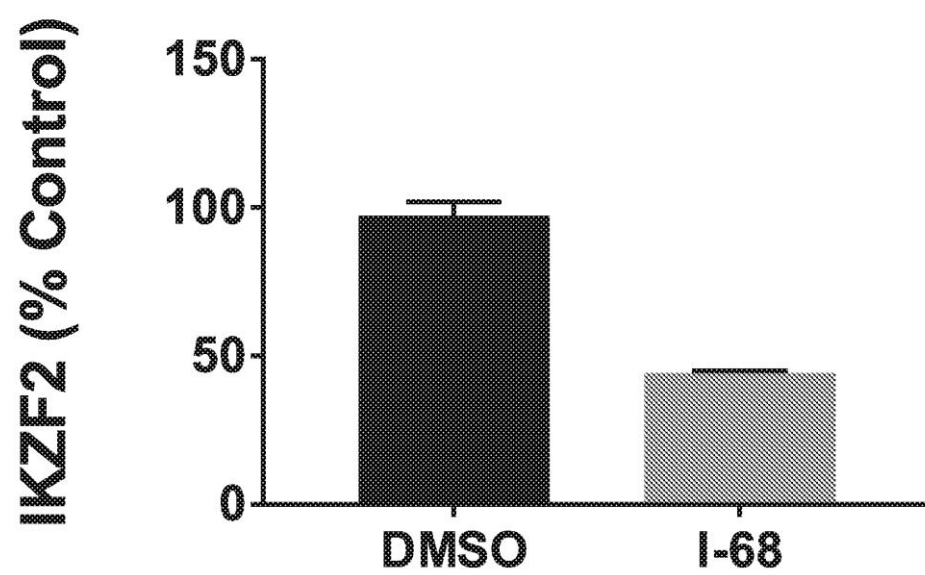


FIG. 6

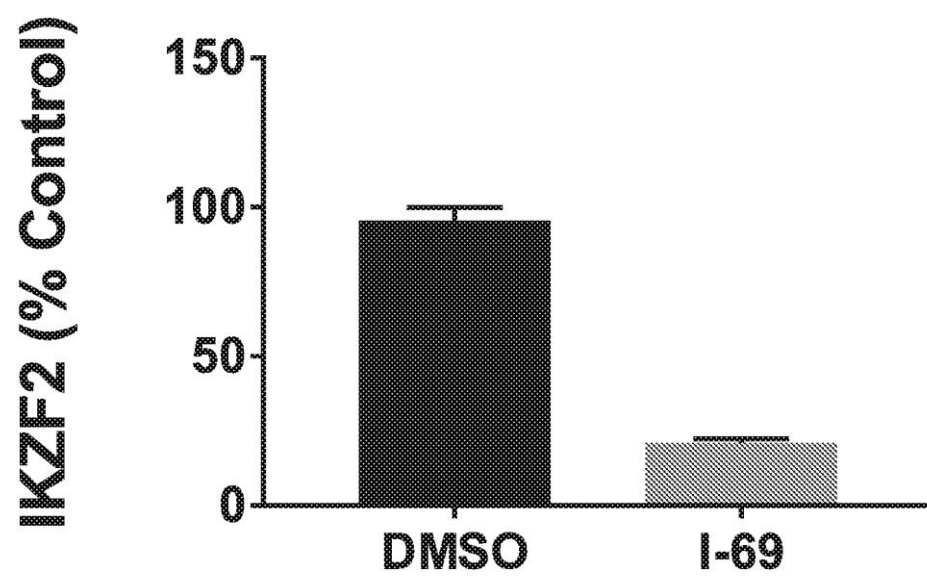


FIG. 7

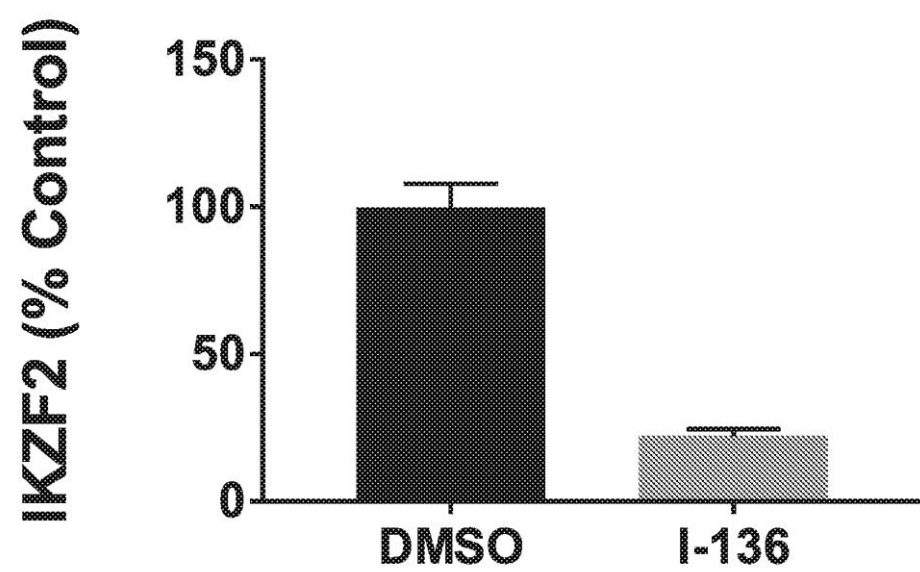


FIG. 8

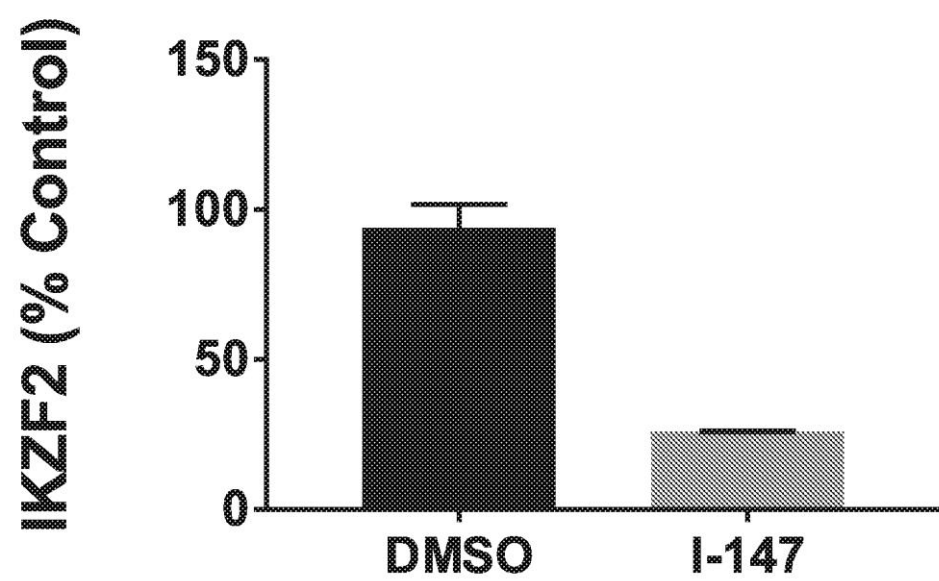


FIG. 9

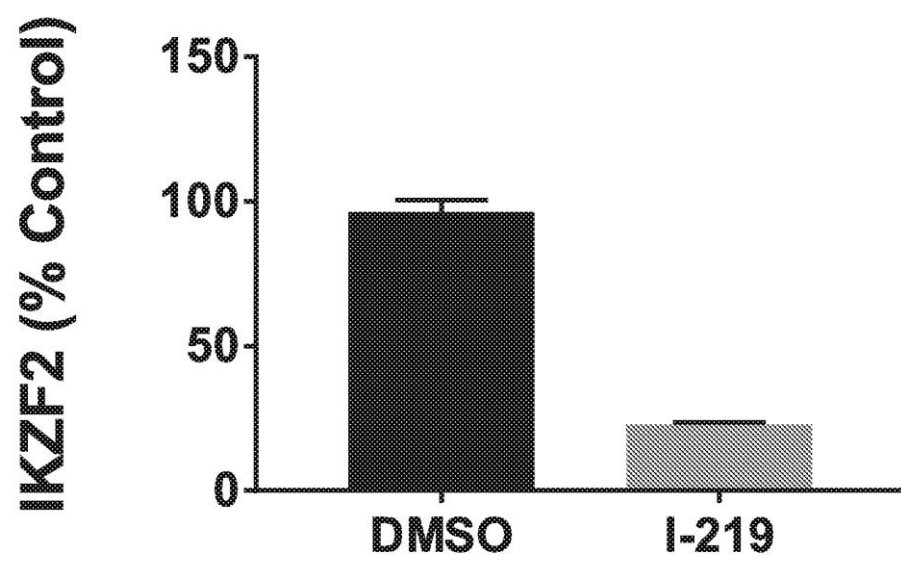


FIG. 10

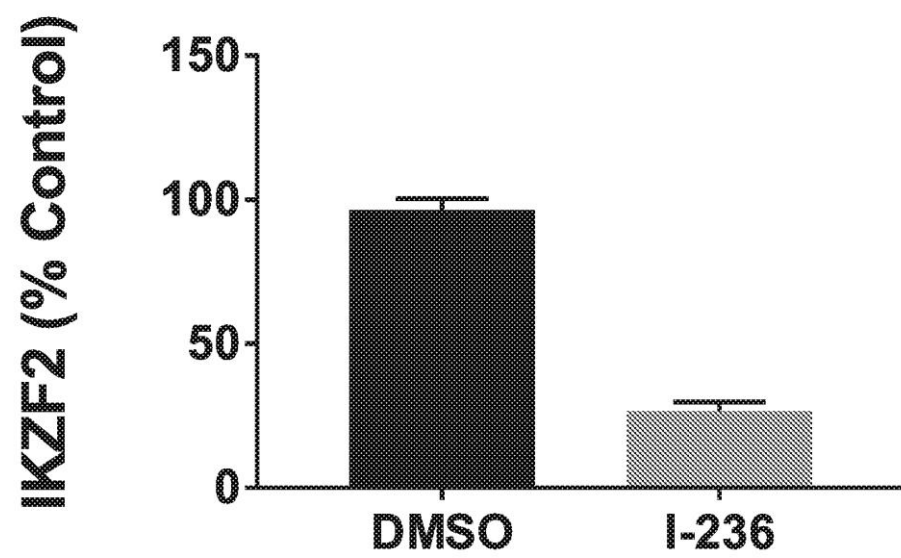


FIG. 11